



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR DR.SUAT
SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE “SALVAGE
CERRAHİ” NİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Özgür Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR DR.SUAT
SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE “SALVAGE
CERRAHİ” NİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Özgür Öztürk

Tez Danışmanı : Doç. Dr.Kenan Can Ceylan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Epidemiyoloji.....	2
2.2 Akciğer Kanseri Tarama Programları.....	2
2.3 Akciğer Kanseri Tanı.....	3
2.3.1 Non – İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	3
2.3.2 İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	4
2.4 Akciğer Kanseri Patolojisi.....	6
2.5 Akciğer Kanseri Evreleme.....	10
2.5.1 T Faktörü Değerlendirme.....	10
2.5.2 N Faktörü Değerlendirme.....	11
2.5.3 M Faktörü Değerlendirme.....	17
2.6 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavi.....	18
2.6.1 Evre I – II de Cerrahi Tedavi.....	19
2.6.1.1 Çevre Dokulara İnvazyon Durumunda Cerrahi Tedavi.....	19
2.6.2 Lokal İleri Evre Akciğer Kanseri (Evre IIIA – IIIB) Cerrahi Tedavi.....	19
2.6.3 Evre IV Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavi.....	21
2.6.4 Salvage Cerrahi.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4.BULGULAR.....	25
4.1 Demografik Veriler.....	25
4.2 Sağlık Analizleri.....	31
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇLAR.....	42
7.KAYNAKLAR.....	43
8.ÖZGEÇMİŞ.....	52

i. TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama Merkezi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca;

Değerli bilgi ve deneyimlerini bir an olsun esirgemeyen, tüm hocalarıma,

Başladığımda bana yol gösteren, destek olan kıdemli ağabeylerim Op. Dr. Rifat Özgür Bilen, Op.Dr Onur Akçay ve ablam Op.Dr. Tuba Acar a,

Her zaman birbirimize destek olduğumuz ve keyifle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım tüm anestezi ekibine,

Her konuda destek olan ve üstün fedakârlıkla çalışan ameliyathane, yoğun bakım ve servisteki tüm hemşire, yardımcı sağlık personellerine,

Beni üstün fedakârlıklarla yetiştiren canım aileme,

Günün sonunda hem hayata hem de hekimliğe dair herşeyi paylaşabildiğim, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

ii.

KISALTMALAR

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı
Akciğer Karsinomu

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

OS: Sağkalım

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer
Karsinomu

KYTA: Küresel Yetişkin Tütün
Araştırması

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer
Hastalığı

DDBT: Düşük Doz Bilgisayarlı
Tomografi

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADH: Antidiüretik Hormon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans
Görüntüleme

USG: Ultrasonografi

PET – BT: Pozitron Emisyon
Bilgisayarlı Tomografi

EBUS: Endobronşial Ultrasonografi

OFB: Otofloreosan Bronkoskopi

ENB: Elektromanyetik Navigasyon
Diagnostik Bronkoskopi

TTİİAB: Transtorasik İnce İğne
Aspirasyon Biyopsisi

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

TEMLA: Transservikal Genişletilmiş
Mediastinal Lenfadenektomi

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik
Cerrahi

NUT: Testis Karsinomu Nükleer
Proteini

PEComa: Perivasküler epiteloid
tümörler

LAM: Lenfanjiomatoz

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri
Çalışma Derneği

ATS: Amerikan Toraks Derneği

ESTS: Avrupa Göğüs Cerrahisi
Derneği

TBİİAB: Transbronşial İnce İğne
Aspirasyon Biyopsisi

VAMLA: Video Yardımlı Mediastinal
Lenfadenektomi

NCCN: Amerikan Ulusal Kapsamlı
Kanser Ağı

SBRT: Stereotactic Body Radiation
Therapy

iii. TABLOLAR

Tablo – 1. Mesleki kanserojenler

Tablo – 2. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı

Tablo – 3. IASLC/ATS/ERS 2011- Akciğer kanserleri sınıflandırılması

Tablo – 4. T Faktörünün değerlendirilmesi.

Tablo – 5. Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları.

Tablo – 6. N faktörünün değerlendirilmesi

Tablo – 7. M faktörü değerlendirilmesi

Tablo – 8. 8. Evreleme

Tablo – 9. Cerrahi öncesi ve sonrası evrelerin sonuçları.

Tablo – 10. T ve N durumlarının karşılaştırması

Tablo – 11. Tüm hastaların genel sağ kalım fonksiyonu

Tablo – 12. Klinik evreye göre sağkalım analizi

Tablo – 13. Definitif tedavi sebebine göre sağkalım analizi.

Tablo – 14. Patolojinin sağ kalıma etkisi.

Tablo – 15. Ameliyat tipi ve sağ kalım ilişkisi.

Tablo – 16. Patolojik T değerlendirilmesi

Tablo – 17. N durumu ve sağ kalım ilişkisi

Tablo – 18. Literatürde “Salvage cerrahi” ile ilgili çalışmalar.

iv. ŞEKİLLER

Şekil – 1. IASLC lenf nodu seviyelerini zonlara dönüştürülme önerisi haritası

Şekil – 2. Çalışmaya alınan hastaların yaş/cinsiyete göre dağılımı

Şekil – 3. Definitif tedavi sebepleri

Şekil – 4. Uygulanmış definitif tedavinin tipleri.

Şekil – 5. Definitif tedavi öncesi hastaların klinik evrelemesi.

Şekil – 6. Uygulanan operasyon tipleri.

Şekil – 7. Postop patoloji raporları

Şekil – 8. Postoperatif ypTNM ye göre hastaların evreleri.

Şekil – 9. Cerrahi öncesi ve sonrası evrelerin sonuçları.

Giriş:

İleri evre akciğer kanseri tedavisinde uygulanan definitif kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası başarısızlık ya da rezidü tümör kalması durumunda; seçilmiş uygun vakalarda R0 rezeksiyonla cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. “Salvage” rezeksiyon olarak da adlandırılan bu operasyonlarla ilgili literatürde endikasyonlar halen net değildir. Çalışmamızda “Salvage” operasyonların etkinliği; postop sağkalım, peroperative – postoperatif morbidite ve mortalite incelenerek prognostik faktörler eşliğinde araştırıldı.

Gereç – Yöntem:

Ocak 2006 – Aralık 2016 yılları arası küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar incelendi. Bu hastalar arasından definitif kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası R0 rezeksiyon uygulanmış 51 hasta incelendi.

Bulgular:

Kırk altı erkek, 5 kadın hastanın yaş ortalaması $57,58 \pm 6,78$ (46 – 78) di. Otuz iki (%62.74) hasta definitif dozda kemoterapi alırken, 16 hasta (%31.37) kemoradyoterapi, 3 hasta (%5.88) yüksek doz radyoterapi aldı. Son alınan tedavi ve cerrahi arası süre ortalama 14 ± 10.89 (6 – 74) hafta idi. Otuz iki hasta klinik olarak Evre 3A iken 19 hasta Evre 3B olarak değerlendirilip definitif tedaviye yönlendirilmiş. Yirmi beş hasta (%49.01) hasta mediasten invazyonu, 24 (%47.05) hasta N2, 1 (%1.96) hasta göğüs duvarı invazyonu, 1(%1.96) hasta da medikal inoperable değerlendirilmesi üzerine definitif tedavi aldı. Otuziki (%63) hastaya lobektomi, 19(%37) hastaya pnömonektomi uygulandı. Postop hastanede kalış süresi ortalama 8.23 ± 3.12 (4 – 20) olarak saptandı. Kırkiki hastada (%82.35) komplikasyon gelişmezken 9 (%17.65) hastada komplikasyon gelişti. Dört (%7.8) hastada postop mortalite gelişti. Beş yıllık sağ kalım %36.6 olarak hesaplanırken median sağ kalım 34 ay olarak hesaplandı. Median progresyonsuz sağ kalım 26.23 ay olarak saptandı.

Tartışma

Lokal ileri evre akciğer kanserinde “Salvage cerrahi” seçilmiş vakalarda kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile deneyimli merkezlerde uygulanabilir bir metod olarak düşünülmüştür. Sağkalıma olumlu etkisi yan etkisi azaltılmış kt/rt/krt ve cerrahi deneyim ile gittikçe artacaktır.

Background:

In case of failure or residual tumor after definitive chemotherapy and / or radiotherapy applied in advanced lung cancer treatment; In selected cases, surgical treatment with R0 resection can be performed. The indications for these operations, also called salvage resection, are still unclear in the literature. Efficacy of "Salvage" operations in our study; postoperative survival, peroperative - postoperative morbidity and mortality were investigated and prognostic factors were investigated.

Methods:

Patients who were operated for non - small cell lung cancer between January 2006 and December 2016 were examined. Among these patients, 52 patients who underwent R0 resection after definitive chemotherapy and / or radiotherapy were evaluated.

Results:

The mean age was 57.58 +6.78 (46 - 78) in 46 male and 5 female patients. Thirty-two (62.74%) patients received chemotherapy at the definitive dose, 16 (31.37%) patients received chemoradiotherapy and 3 patients (5.88%) received high-dose radiotherapy. The mean duration of treatment and surgery was 14 + 10.89 (6 - 74) weeks. Thirty - two patients were clinically evaluated as Stage 3A while 19 patients were evaluated as Stage 3B and directed to definitive therapy. Twenty-five patients (49.01%) received mediastinal invasion, 24 (47.05%) patients received N2, 1 (1.96%) patients had chest wall invasion, and 1 (1.96%) patients received definitive treatment on medical inoperable evaluation. Thirty (63%) patients underwent lobectomy and 19 (37%) underwent pneumonectomy. The mean duration of hospital stay was 8.23 + 3.12 (range 4 - 20). Forty-two patients (82.35%) had no complications and 9 (17.65%) patients had complications. Postoperative mortality occurred in four (7.8%) patients. Five-year survival was calculated as 36.6% and median survival was 34 months. Median progression-free survival was 26.23 months.

Discussion:

"Salvage surgery" ile has been considered as a feasible method in experienced centers with acceptable morbidity and mortality in selected patients with advanced lung cancer. The positive effect of survival will be on the side effect of reduced CT / RT / CRT and increased surgical experience.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada erkeklerde en sık görülen, kadınlarda ise ikinci sıklıkta izlenen akciğer kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl yaklaşık 1.3 milyon kişi yeni tanı alırken bir o kadar olgu da her yıl yaşamını yitirmektedir. Tanı anında %90 semptomatiktir. Etkili tarama metodlarının yeterli olmaması , spesifik semptom göstermemesi nedeniyle tanı anında olgular ileri evre olarak saptanmaktadır. Ortalama 5 yıllık sağkalım %10 – 15 civarındadır.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) hastalarının yaklaşık %55 i uzak metastazlarında eşlik ettiği evre IV grubuna ve lokal ileri hastalık olan evre IIIA – IIIB ye dahil olmakta. Genellikle bu grupta sistemik kemoterapi +/- radyoterapi önerilmekle birlikte 5 yıllık sağkalım sadece %4.9 civarındadır. Bu evre hastalarda sağ kalımı artırabilmek için değişik tedavi modaliteleri geliştirilmeye, önerilmeye çalışılmakta. Preoperatif neoadjuvan kemoterapi (KT), Radyoterapi(RT) ve/veya Kemoradyoterapi(KRT) sonrasında cerrahi uygulanabilmekte.

Başlangıçta inoperable olarak değerlendirilen birçok hasta için KT, RT veya KRT kür açısından bir şans olarak görülebilmekte. Bu grupta tedaviye rağmen lokal rekürrensler varlığı, tedaviye yanıt alınmaması ya da tedavi sonrası rezektabilitenin mümkün hale gelebilmesi nedeniyle salvage cerrahi sağ kalımı artırabilir. Definitif tedavi sonrası cerrahi rezeksiyonlarla ilgili literatürde çok kısıtlı olan verilerde düşük sağkalım, yüksek morbidite ve mortalite belirtilmiştir.

Bu retrospektif çalışmamızın amacı; başlangıçta R0 rezeksiyon yapılamayacağı düşünülen, uzak metastazı olmayan ve bu sebeplerden dolayı definitif KT/RT/KRT ye yönlendirilen ve sonrasında opere olan KHDAK olgularında; perop morbidite ve mortalite eşliğinde salvage cerrahinin uygulanabilirliğini ve sağ kalıma (OS) etkisini araştırmak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2018 yılında 2 093 876 (%11.6) vaka insidansı ile en sık görülen kanser türüdür. Kansere bağlı ölümlerde de 1 761 007 (%18.4) ile ilk sırada yer almaktadır. Cinsiyete bağlı dağılım incelendiğinde akciğer kanseri erkekte kansere bağlı ölümlerde ve insidansta ilk sırada yer alır. Kadınlarda insidansı meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sıradayken, kansere bağlı ölümlerde meme kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır .

Ülkemizdeki durum incelendiğinde insidans ve mortalite de akciğer kanseri ilk sırada yer alırken; kadınlarda mortalite meme kanseri ile neredeyse eşitlenecek düzeyde 2. sırada yer almaktadır. 2018 verilerine göre insidans meme, tiroid, kolorektal, uterus kanserinden sonra 5. Sırada yer almakta. Erkeklerde ise insidans ve mortalite de akciğer kanseri ilk sırada gözlenmiştir (1).

Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında gerçekleştirdiği "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası" projesinde her yıl Türkiye'de 29.314 yeni akciğer kanseri olgusu ortaya çıktığı hesaplanmıştır. Akciğer kanserlerinin %80.7'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %2.9'u ise diğer alt tiplerdir. Bu çalışmaya göre Türkiye'de akciğer kanserine yakalanan hastaların yaş ortalaması 60 olup, %90.4'ü erkektir. En sık rastlanan tip skuamöz olmayan hücreli iken 45 yaş altı genç popülasyonda ve kadınlarda en sık adenokarsinom saptanmaktadır. Olguların tanı konduğu sırada %47 gibi en büyük çoğunluğu metastatik evrede iken, %37'si lokal ileri evrede, sadece %16'sı operasyona uygun evrede yakalanmaktadır (2,3).

2.2 AKCİĞER KANSERİ İÇİN TARAMA PROGRAMLARI

Son evreleme sistemi ile birlikte erken evre akciğer kanserinde beş yıllık sağ kalım %90 lara kadar çıkmaktadır. Genel olarak bakıldığında ise çoğu olgu ileri evrede başvuru olduğu için halen daha tüm tedavi yöntemlerine rağmen 5 yıllık sağ kalım oldukça düşük. Tarama programları ile hastalık için risk gruplarının

belirlenerek yapılacak tetkiklerle erken evre hastalık tespitinin artması hem sağkalımı hem de mortaliteyi azaltacağı hedeflenmiştir.

ABD’de yapılan “Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması” sonuçlarında akciğer kanseri için yüksek risk taşıyan kişiler en az 30 paket-yıl sigara içen ya da içmiş, ancak 15 yıldan az süredir bırakmış 55-74 yaş arası sağlıklı kişiler olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, sağlıklı kişilerde, akciğerin düşük doz bilgisayarlı tomografisi (DDBT) ile 3 yıl boyunca yılda bir kez tarama yapılmış ve:

- Erken evrede yakalanan akciğer kanser oranının arttığı,
- Geç evrede yakalanan akciğer kanser oranının azaldığı,
- Tarama yapılırken akciğer kanseri tanısı konan hastalarda uygulanan tedaviler ile akciğer kanserine bağlı ölüm oranlarının (mortalite) %20 azaldığı,
- Aynı hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının %7 azaldığı

saptanmıştır. Bu sonuçlar akciğer kanseri için yüksek risk taşıyan kişiler için geçerlidir. Sigarayı bırakma programları ile birlikte uygulanacak erken evrede yakalama amaçlı tarama programlarının daha iyi sonuç vermesi beklenmektedir (4,5).

2.3 AKCİĞER KANSERİNDE TANI

Tanıda non-invaziv metodlarla başlanarak invaziv metodlarla birlikte tanıya ulaşılabilmektedir.

2.3.1 Non – İnvaziv Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde radyoloji tanı, evreleme ve tedavi izlemi için kullanılır. Akciğer kanseri düşünülen olgularda öncelikle kullanılması gereken iki yönlü akciğer grafisidir.

Bilgisayarlı tomografi üç boyutlu bilgi vermesi nedeni ile şüpheli primer kitle hakkında daha doğru bilgiler verir ayrıca tanısal girişimler hakkında yol gösterici olur, evreleme ve tedavi takibinde kullanılır.

Akciğer kanserinden en iyi görüntüleme yöntemi BT olmasına rağmen MRG bazı özellikli durumlarda evrelemede daha avantajlıdır. Özellikle mediastinal invazyonun değerlendirilmesinde her ne kadar multidedektör bilgisayarlı tomografilerin (BT) tanı oranı artsada hala en iyi görüntüleme yöntemi godolinyum kontrast madde desteği ile

çekilen manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Göğüs duvarı invazyonu belirlemede de MRG, bir çalışmaya göre %90 sensitivite ve %86 spesifite ile BT'ye göre üstün bulunmuştur (6). Apikal tümörlerde, göğüs duvarı invazyonunu saptamada ve tümör invazyonu veya kompresyonu ayırımını yapmada daha doğru sonuçlar verir. MRG bugünlerde daha çok kuşkulu kemik, karaciğer, beyin ve adrenal metastazların tutulumunu tayin etmede kullanılmaktadır (7,8).

Genel olarak ultrasonografi, akciğerlerin görüntülenmesinde kemik yapı ve havanın olumsuz etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Daha çok tanısal amaçlı işlemler için kullanılan ultrasonografi (USG) patolojik tanı koymak için yapılan girişimsel işlemlerde komplikasyon oranı %1'dir.

Pozitron Emisyon bilgisayarlı tomografi'nin (PET - BT) akciğer kanserinde kullanım endikasyonları :

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign ayrımı
- Evreleme
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi
- Prognostik bilgi edilmesi

Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük %92 - %91 olarak bildirilmektedir (9). Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise %96 ve %99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değeri olarak sunulmaktadır (9).

Son zamanlarda PET – MRG tetkiki de yapılan araştırmalarda; çoklu parametrelili inceleme sayesinde, tümörün biyolojik karakterini daha iyi belirtebildiği ve gelecekteki tedavi alternatiflerine yol gösterici olabileceğini göstermiştir. Tedavide de tümör karakterizasyonu daha iyi gösterdiği için radyoterapi uygulamasına katkı sağlamaktadır (10).

2.3.2 İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoskopi;

Tümörün tanısı, lokalizasyonu, yaygınlığı, operasyon kararının belirlenmesi, patolojik örneklemenin yapılması, evrelendirmesi ve endobronşial tümörün tedavisi amacıyla rijit ve fiberoptik bronkoskopi yapılabilir. Santral yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı %88 civarındadır (11). Günümüzde video-bronkoskop ve endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), otofloresan bronkoskopi (OFB), elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB) gibi çeşitleri de kullanılmaktadır (12). Bronkoskopi de kanama, pnömotoraks, hipoksemi, aritmi, ateş ve daha nadir olarak da ölüm gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi;

Periferik tümörlerde BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB) önemli bir tanı aracıdır (13). TTİİAB'de sık rastlanılan komplikasyonlar; pnömotoraks, hematoraks, hemoptizidir.

Endobronşial Ultrasonografi (EBUS);

Mediastinal lenf nodlarının örneklenmesinin yanında; endobronşial tümöral lezyonların mukozal ve bronşial lümen dışı komponentlerinin değerlendirilmesine imkan sağlar. EBUS, mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve eş zamanlı biyopsi yapılabilmesi ile günümüzde mediastinoskopiye alternatif bir yöntem haline gelmiştir (14). Endoskopik transözofagial ultrason (EUS) ile birlikte yapılacak EBUS mediastinal evrelemenin sensitivitesini %85 – 97 e kadar çıkararak, cerrahi prosedürleri azaltmaktadır (15).

Servikal Mediastinoskopi;

İlk kez 1959 yılında Carlens tarafından uygulanmıştır (16). Servikal mediastinoskopi ile ipsilateral ve kontralateral üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler ve karinal lenf bezleri değerlendirilebilir. Anterior mediastinotomi de özellikle aortikopulmoner lenf bezlerine (5. Ve 6. istasyon) yönelik değerlendirmede tercih edilir. Transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi(TEMLA) servikal mediastinoskopiye ek olarak 5 ve 6 numaralı lenf nodu istasyonlarına ulaşılabilir.

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS);

Plevra, akciğer parankimi, mediastinal kitleler, aortikopulmoner pencere lezyonlarından %100 duyarlılığı vardır. Torakotomiye göre daha az invaziv olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır.

Torakotomi;

Tanı ve tedavi amacıyla akciğer kitlelerine VATS a nazaran daha invaziv bir yöntemdir.

2.4 AKCIĞER KANSERİ PATOLOJİSİ

Akciğer kanserinde patolojik sınıflandırmalar ilk olarak WHO tarafından 1967 de başlamıştır. Daha sonra 1981, 1999 ve 2004 te revize edilerek devam etmiştir (17 – 20). Moleküler ve genetik gelişmeler sonrası bu sınıflama 2011 de revize edilmiş ve 2015 yılında WHO tarafından da kabul edilmiştir (21). 2004 yılındaki sınıflama ile karşılaştırıldığında;

- Rezeke edilen akciğer kanserleri de dahil olmak üzere sınıflandırma boyunca immunohistokimya kullanımı dikkati çekmekte.
- Tedavi stratejilerinin kişiselleştirmesine yardımcı olmak için moleküler testlerin entegrasyonu sağlanmıştır.
- Küçük biyopsiler ve sitolojiler için yeni bir sınıflama önerilmiş.
- Adenokarsinoma tipinde tamamen farklı bir yaklaşımla sınıflandırma getirilmiştir.
- Büyük hücreli tipin immunohistokimyasal değerlendirmesi revize edilerek farklı kategorilere eklenmiştir.
- Skuamöz hücreli karsinom keratinize, non-keratinize ve bazaloid tip olarak gruplara ayrılmış, non-keratinize tipinde skuamöz diferansiyasyon için için immünohistokimyasal belirteçler belirlenmiştir.
- Nöroendokrin tümörler tek bir kategori altında sınıflandırıldı.
- Diğer ve/veya tanımlanmamış tümörler kısmına Testis Karsinomu Nükleer Proteini (NUT karsinoma) eklendi.
- Sklerozan hemanjiom sklerozan pnömositom olarak değiştirildi ve adenom kategorisine alındı
- Hamartom, pulmoner hamartom olarak değiştirildi.
- Perivasküler epiteloid tümörler (PEComa) başlığı eklendi. Lenfanjiomatoz (LAM), PEComa benign varyant (Berrak hücreli varyant) ve PEComa malign varyant olarak 3 alt gruba ayrıldı.
- Pulmoner miksoid sarkom EWSR1–CREB1 translokasyonu ile birlikte belirtildi.

- Myoepitelyal karsinomlar başlığı eklendi. Myoepitelyoma ve myoepitelyal karsinom olarak 2 subtip olarak ESWR 1 gen mutasyonları ile birlikte sınıflamaya eklendi.
- Epitelioid hemanjiyotelyomaların tanısında WWTR1 - CAMTA1 füzyonlarının faydalı olduğu belirtildi.
- Lenfoproliferatif tümörlere Erdheim – Chester hastalığı eklendi.
- Germ hücreli tümörleri, intrapulmoner timoma, melanom ve meningiomayı içeren yeni bir ektopik kökenli tümör grubu oluşturuldu.

Yeni sınıflamada 3 tip prekürsör lezyon tanımlanmıştır; skuamöz hücreli karsinom öncül lezyonu skuamöz metaplazi ve displazi, adenokarsinom öncül lezyonu atipik adenomatöz hiperplazi, karsinoid tümörlerin öncül lezyonu diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi.

En sık görülen ve sigara ile en fazla ilişki gösteren tipi skuamöz hücreli karsinomdur. Santral yerleşimi sık gözlenmekle birlikte kavitasyonlar görülebilmektedir. Periferik yerleşimde superior sulcus tümörleri olarak görülmesi siktir. İmmünohistokimyasal incelemelerde p63, CK5/6 ve son sınıflamada da belirtilen p40 pozitifliği izlenmektedir (21,22).

Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen tip adeokarsinomlardır. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserleri içinde en sık görülendir. Çoğunlukla periferik yerleşimlidir. 2004 yılındaki sınıflamaya göre en fazla değişim adenokarsinomlarda olmuştur. 2004 yılındaki bronkoalveolar adenokarsinom varyantı terk edilmiştir. Onun yerine tümörün büyüklüğüne ve invazyon alanına göre üç ayrı başlık tanımlanmıştır: İn situ adenokarsinom, mikroinvaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom. Doğal olarak bu başlıklar yalnızca akciğer rezeksiyon materyalleri için söz konusudur. Çünkü in situ adenokarsinomlar çapı 3 cm veya daha küçük, stromal, vasküler ve plevral invazyonu olmayan tümörler için kullanılmaktadır. Mikroinvaziv adenokarsinomlar ise çapı 3 cm veya daha küçük, stromal invazyonu 5 mm veya daha küçük, lepidik patern baskın tümörler için kullanılan bir terim olarak yeni sınıflandırmaya eklenmiştir. Ancak damar, lenfatik, hava boşlukları ve plevra invazyonu olan olgular için bu terimler kullanılmamaktadır. Lepidik baskın adenokarsinom ise çapı 3 cm'den büyük, stromal invazyonu 5 mm'den büyük intraalveoler gelişim gösteren tümörler için

kullanılmaktadır (23,24). Yapılan meta-analizler, mikroinvaziv adenokarsinom tanısı alan hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının biraz daha düşük (%98.5) olmakla birlikte adenokarsinoma in situ tanısı alan hastalardan (%100.0) anlamlı bir fark göstermediğini ortaya koymaktadır (25). İmmünohistokimyasal olarak TTF-1, Napsin A ve CK7 pozitifliği görülmektedir.

Önceki sınıflandırmalarda sürekli yer değiştiren nöroendokrin tümörler 2015 DSÖ sınıflandırmasında aynı başlık altında toplanmıştır. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom daha kötü prognoza sahip tümörler olup adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ile kombine olarak görülebilmektedir. Nöroendokrin tümörler için immünohistokimyasal markerler; NCAM/ CD56, kromogranin, sinaptofizin, nörofilamanlardır (26).

Küçük biyopsilerin ayırıcı tanısı için optimal sayıda İHK inceleme yapılmazsa hastanın tedavisi için gerekli olabilecek moleküler testler için yeterli doku örneği kalmayabilir. Bu nedenle karsinom tanısı için pansitokeratin, küçük hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörler için sinaptofizin, kromogranin ve CD56 antikolarından ikisi çoğunlukla yeterli olabilir. Adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom yönünde farklılaşma göstermeyen küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının ayırıcı tanısında adenokarsinomlar için TTF-1, yassı epitel farklılaşması için p40 veya p63 gibi çekirdek reaksiyonu veren iki antikora yetinilmesi önerilmektedir. Napsin A adenokarsinomların ayırıcı tanısında kullanılan ikinci bir seçenek olarak kullanılmaktadır (25,26).

Tablo – 3 IASLC/ATS/ERS 2011- Akciğer kanserleri sınıflandırılması

<p>EPİTELOİD TÜMÖRLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Adenokarsinom<ol style="list-style-type: none">a. Lepidikb. Asinerc. Papillerd. Mikropapillere. Solidf. İnvaziv müsinözg. Kolloidh. Fetali. Enterikj. Minimal invazivk. Preinvaziv lezyonlar<ol style="list-style-type: none">i. Atipik adenomatöz hiperplaziii. Adenokarsinoma insitu2. Skuamöz Hücreli Karsinom<ol style="list-style-type: none">a. Keratinizeb. Non – Keratinizec. Bazaloidd. Preinvaziv lezyon<ol style="list-style-type: none">i. İn situ3. Nöroendokrin Tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Küçük hücreli karsinomb. Büyük hücreli karsinomc. Karsinoid Tümörler<ol style="list-style-type: none">i. Tipikii. Atipikd. Preinvaziv lezyon<ol style="list-style-type: none">i. Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisie. Büyük hücreli karsinomf. Adenoskuamöz karsinomg. Sarkomatoid karsinom<ol style="list-style-type: none">i. Pleomorfik karsinomii. Spindle hücreli karsinomiii. Dev hücreli karsinomiv. Karsinosarkomv. Pulmoner blastomh. Diğer ve Tanımlanamamış karsinomlar<ol style="list-style-type: none">i. Lenfoepitelyomaii. NUT karsinomi. Tükrük bezi tipi tümörler<ol style="list-style-type: none">i. Mukoepidermoidii. Adenoid kistikiii. Epitelyal – myoepitelyaliv. Pleomorfik adenom	<ol style="list-style-type: none">j. Papillom<ol style="list-style-type: none">i. Skuamöz hücreliii. Glanduleriii. Mikstk. Adenom<ol style="list-style-type: none">i. Sklerozan pnömositomii. Alveolar adenomiii. Papiller adenomiv. Müsinöz kistadenomv. Müköz bez adenomu <p>MEZENKİMAL TÜMÖRLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pulmoner Hamartom2. Kondrom3. PEComatöz tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Lenfanjioleiomyomatozb. PEComa benign (Berrak Hücreli)c. PEComa malign4. Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör5. Diffüz pulmoner lenfanjiomatoz6. İnflamatuvar myofibroblastik tümör7. Epiteloid hemanjiyoendotelioma8. Plöropulmoner blastom9. Snovyal sarkom10. Pulmoner arter intimal sarkom11. Pulmoner miksoid sarkom EWSR1–CREB1translokasyonu ile birlikte12. Myoepitelyal tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Myoepitelyomab. Myoepitelyal karsinom <p>LENFOHİSTİOSİTİK TÜMÖRLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. MALT lenfoma2. Diffüz büyük hücreli lenfoma3. Lenfomatoid granülo-matozis4. İntravasküler large B hücreli lenfoma5. Pulmoner langerhans hücreli histiositoz6. Erdheim – Chester hastalığı <p>EKTOPİK ORJİNLİ TÜMÖRLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Germ hücreli tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Matürb. İmmatür2. İntrapulmoner timoma3. Melanom4. Menenjiom <p>METASTATİK TÜMÖRLER</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.5 AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanserinin tümör, lenf nodu ve metastaz sınıflamasının 8. Versiyonu, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından organize edilen ve 19 ülke, 46 merkez tarafından incelenen 100 000'den fazla olgunun analizini sunan sonuçlar ışığında Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir(27).

2.5.1 T Faktörü Değerlendirme

T faktörü; Tümörün boyutu, lokal invazyonu ve tümörlerle ilişkili nodülleri içeren primer tümöre ait özellikleri tanımlar (Tablo – 4).

Tablo – 4 T Faktörünün değerlendirilmesi.

T (Primer tümör)
Tx : Primer tümörün saptanamaması veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T0 : Primer tümör bulgusu yok
Tis : Karsinoma in situ _a
T1 : En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör. _b Bronşial duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir. Bu tümörler T1a olarak belirlenir. <ul style="list-style-type: none">• T1a(mi) : Minimal invaziv adenokarsinoma _c• T1a : En geniş çapı ≤ 1 cm• T1b : $1 \text{ cm} < \text{tümör çapı} \leq 2 \text{ cm}$• T1c : $2 \text{ cm} < \text{tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$
T2 : $3 < \text{tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$ veya Aşağıdaki özelliklerden en az biriyle birlikte olan tümör : <ul style="list-style-type: none">➤ Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok➤ Visseral plevra invazyonu mevcut➤ Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin

<p>bir kısmını veya tümünü içeren tümör</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a : 3 cm < tümör çapı ≤ 4 cm • T2b : 4 cm < tümör çapı ≤ 5 cm
<p>T3 : 5 cm < tümör çapı ≤ 7cm veya</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal perikard, paryetal plevradan herhangi birini direkt invaze eden tümör ✓ Aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör
<p>T4 : > 7 cm tümör veya</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör ✓ Aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

a; Tis de adenokarsinoma in situ veya skuamöz hücreli karsinoma insitu olabilir.

b: Bronşial duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir. Bu tümörler T1a olarak belirlenir.

c: Çapı 3 cm den küçük invaziv komponenti 5mm nin altında lepidik baskın adenokarsinomları tanımlar. Daha büyük tümörler T1a olarak adlandırılır.

Visseral plevra invazyonu (VPI) değerlendirmesinde: PL0, tumorun subplevral parankim icinde veya elastik tabaka altındaki plevral bağ dokusu icine yuzeyel invazyonu göstermesi; PL1, tumorun visseral plevranın elastik tabakası otesine invazyonu; PL2, visseral plevra yuzeyine invazyonu gösterir. Yani PL1 ve PL2 tanımları VPI olarak kabul edilir. İleri analizlerde patolojik ve klinik olarak evrelendirilmiş VPI olan 3-4 cm buyukluğundeki tumorlerin 4-5 cm buyukluğundeki tumorler gibi prognoz gosterdiği, 4-5 cm buyukluğunde VPI olan tumorlerin ise 5-7 cm buyukluğundeki tumorler gibi prognoz gosterdiği belirtilmektedir (28). Paryetal plevra invazyonu (PL3) T3 olarak belirlenmiştir.

2.5.2 N Faktörü Değerlendirme

Özellikle uzak metastazı bulunmayan KHDAK hastaların en uygun tedavi seçiminde, operabilite açısından değerlendirilmesi ve prognozu belirlemede

mediastinal evreleme oldukça önemlidir (29). Sekizinci evrelemede de N tanımlamaları 7. evrelemedeki gibi kabul edildi (Tablo – 5). Bu evrelemede en önemli gelişme lenf metastazlarında; nodal lokalizasyon ve sayının sağkalım farklılıkları göstermesiydi (Tablo – 6).

Tablo – 5 Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları.

Nodal istasyon	İsmlendirme	Anatomik Lokalizasyon
1 (sol/sağ)	Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları	Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı alt sınırını bi- lateral klavikularlar ve orta hatta manibrumun üst sınırı oluşturur.
2 (sol/sağ)	Üst paratrakeal nodlar	2R; üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı alt sınır: trakea ile innominate venin kesişimi 2L; üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı alt sınır arkus aorta- nın üst sınırı
3	Prevasküler ve ret- rotrakeal nodlar	3a; (prevasküler) Sağda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada vena kava superiorun önü sınırları oluşturur. Solda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur. 3p; (retrotrakeal) Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur.
4 (sağ R/sol L)	Alt paratrakeal nodlar	4R trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan pa- ratrakeal nodları içerir. Üst sınır: trakea ile innominate venin kesişimi Alt sınır: azigos venin alt sınırı 4L trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodla- rını içerir. Üst sınır: arkus aortanın üst sınırı Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
5	Subaortik (aortikopulmoner Pencere)	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları Üst sınır: arkus aortanın alt sınırı Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
6	Para-aortik nodlar (inen aort ya da frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları Üst sınır: arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi Alt sınır: arkus aortanın alt sınırı
7	Subkarinal nodlar	Üst sınır: karina Alt sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ inter- medier bronşun alt sınırı

8 (sol/sağ)	Paraözefageal nodlar (karinanın altında)	Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır, subkarinal lenf nodlarını içermez. Üst sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı Alt sınır: diyafragma
9 (sol/sağ)	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Üst sınır: inferior pulmoner ven Alt sınır: diyafragma
10 (sol/sağ)	Hiler nodlar	Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksi- mal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları Üst sınır: sağda azigos venin üst kenarı solda pulmoner arterin üst kenarı Alt sınır: her iki tarafta interlober bölge
11	İnterlober nodlar	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları 11s (süperior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında 11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında
12	Lober nodlar	Lober bronşa bitişik lenf nodları
13	Segmental nodlar	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
14	Subsegmental nodlar	Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları

N1a, N1b, N2a, N2b tek ve multiple N1 ve N2 yi belirtmekle birlikte; N2a1 ve N2a2 tek istasyon N2 ve N1 olmaksızın N2 kavramını getirmiştir. Mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde klinik evreleme için BT ve PET-BT ile yapılabilirken, patolojik evreleme için endoskopik ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır.

Tablo – 6 N faktörünün değerlendirilmesi

Nx	Bölgesel lenf bezi değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezine metastaz veya direk invazyon <ul style="list-style-type: none"> • <i>N1a; Tek istasyon N1</i> • <i>N1b; Çoklu istasyon N1</i>

N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz <ul style="list-style-type: none">• <i>N2a1; N1 olmadan tek istasyon N2</i>• <i>N2a2; N1 tutulumu ile birlikte tek istasyon N2</i>• <i>N2b; Birden fazla istasyon N2</i>
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

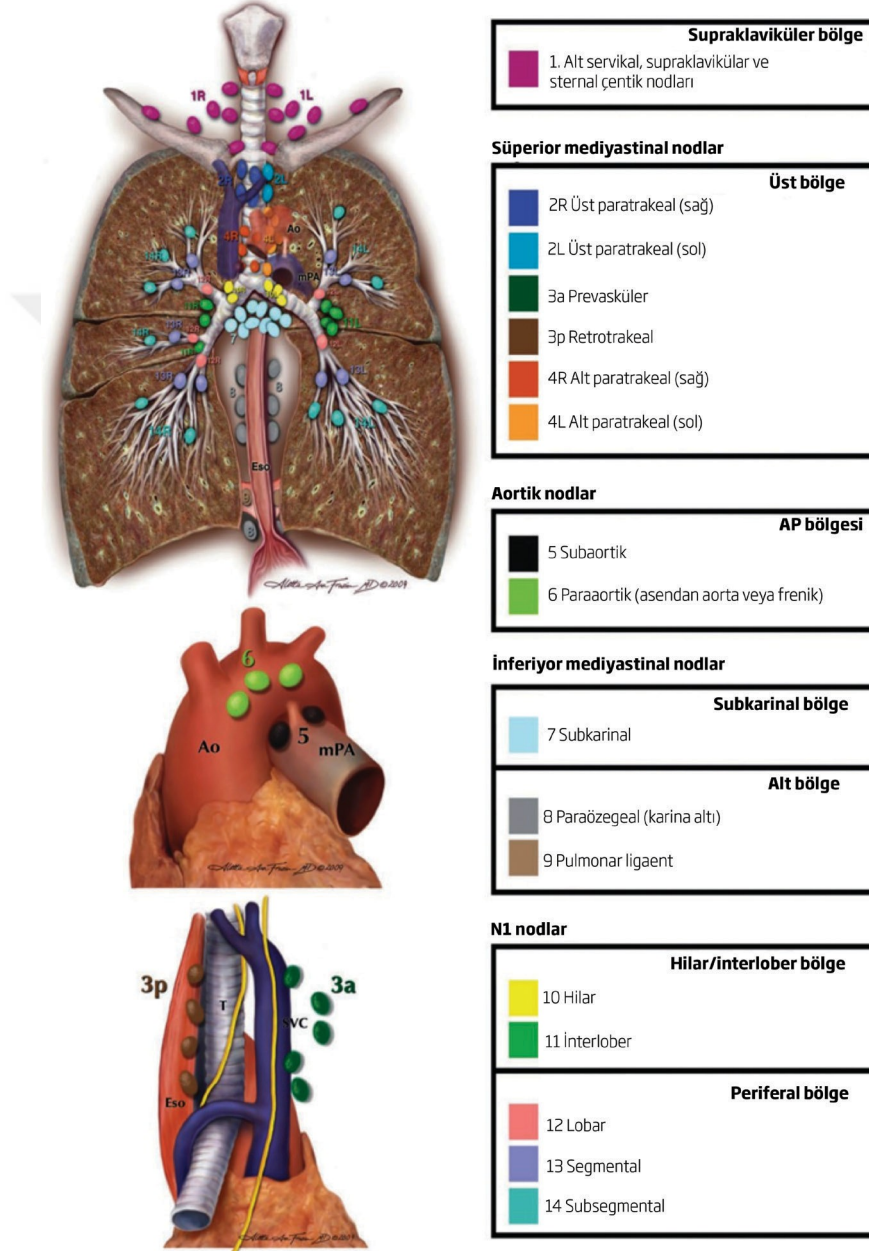
Son 30 yılda akciğer kanserinin tuttuğu lenf nodlarını belirlemek için iki farklı lenf nodu haritası kullanılmıştır. Birincisi Naruke tarafından kullanılan ve daha çok Japonya’da kullanılan haritadır. İkincisi Amerikan Toraks Derneği’nin (ATS) lenf nodu haritasının Mountain-Dresler modifikasyonudur ve Amerika ve Avrupa’da kullanılır. Bu iki harita arasında bazı farklılıklar vardır. Günümüzde IASLC tarafından; bu iki eski harita arasındaki farklılıkları gideren, diğer yayınlanmış önerileri değerlendiren ve anatomik sınırları daha ayrıntılı belirten bir lenf nodu haritası yapmışlardır. Bu şu anda kullanılan en güncel haritalama sistemidir. Burada lenf nodu istasyonlarının “zonlar (bölgeler)” olarak adlandırmanın daha uygun olabileceği ileri sürülmüştür (30 - 36). Böylece lenf bezi haritalarında gruplama da sağlanmış oldu (Resim – 1).

Lenf nodu evrelemesinde amaç; mediastinal hastalığı en kesin ve en düşük morbidite ile saptayıp bu hastaları fayda görmeyeceği cerrahi operasyonlardan uzaklaştırmaktır. Heterojen lenf nodu tutulumu N2 hastalık için halen daha en iyi tedavi için tartışmalar mevcuttur. Hasta, tümör karakteristiği ve rezeksiyon genişliği de bu hastalarda tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS) 2014 yılı küçük hücre dışı akciğer kanserinden preoperatif mediastinal lenf nodu evreleme raporunda N1a’nın prognozu N1b’den daha iyi iken N1b’nin neredeyse N2 ile benzer olduğu görülmüş. Multi istasyon N1, N2 ile hemen hemen eşit sağkalıma sahip. N2b ise en kötü prognoza sahip olarak belirtilmiş (30).

N2 hastalıkta hastalara cerrahinin de olduğu multimodal tedaviler de önerilmekte. Buna göre indüksiyon KT/ KT+RT sonrasında yanıt alınıyorsa sistematik nodal diseksiyon ile birlikte uygulanabilecek cerrahi rezeksiyonlar kabul edilebilir morbidite ve mortaliteye sahiptir. Sağkalımı da olumlu olarak artırmaktadır. Ekstrakapsüler yayılım ve Bulky N2 varlığında definitif kemoradyoterapi önerilir. Bulky N2 terimi net değildir. Amerikan Göğüs Hastalıkları

Derneği (ACCP) raporunda bulky lenf nodu; sadece çapa bağlı olmamakla birlikte 25mm üzerinde sınırları net seçilemeyen, bulunduğu lenf nodu istasyonunda birden fazla lenf nodu zonlarına yayılan lenf nodu olarak belirtilmiştir (31).

Şekil -1 IASLC lenf nodu seviyelerini zonlara dönüştürülme önerisi haritası



Toraks BT lenf nodu değerlendirmesinde %55 duyarlılığı, %81 özgüllüğü olması nedeniyle tek başına belirleyici olması yeterli değildir (31). Ama iyi bir anatomik değerlendirme sağlayarak invaziv örnekleme yol gösterici olabilir. PET

görüntüleme ile birlikte ise duyarlılık %80 – 90 a, özgüllük %85 – 95 e kadar çıkmaktadır(30). Bu nedenle BT ve PET de şüpheli lenf nodu saptanmasa dahi aşağıdaki kriterleri sağlamayan tümörlerde invaziv ya da minimal invaziv değerlendirme yapılması önerilmektedir;

- Tümörün 3cm den küçük olması
- Periferik yerleşimli olması
- Adenokarsinom dışı patoloji saptanmış olması
- PET de N1 saptanmamış olması (52).

Minimal invaziv olarak örnekleme Transbronşial İğne Aspirasyonu (TBİA) veya EBUS/EUS ile yapılabilmektedir. TBİA sensitivitesi düşük, yanlış negatiflik oranı yüksek olması unutulmamalı. Lenf nodu 1.5 cm den büyük olanlarda daha etkin yapılabilmekte. EBUS ile 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L lenf bezi istasyonlarından örnekler alınabilir. EUS ile 4L, 7, 8, 9 nolu istasyonlardan örnekler alınabilir. EBUS ve EUS ile birlikte yapılacak mediastinal evrelemede sensitivite %95 lere kadar çıkmaktadır (32,33).

Mediastinal değerlendirme için cerrahi yöntemler ise servikal mediastinoskopi, Video Yardımlı Mediastinal Lenfadenektomi (VAMLA), genişletilmiş mediastinoskopi, Transservikal Ekstended Mediastinal Lenfadenektomi (TEMLA), mediastinotomi, VATS dır. İlk kez 1959 da Carlens tarafından uygulanmaya başlanan servikal mediastinoskopide mediastinal lenf bezlerinden biyopsi alınmasına olanak sağlamıştır (16). 1995 te Lerut tarafından video görüntüleme eklenmiş, 2002 yılına gelindiğinde de Hürtgen ve arkadaşları tarafından mediastinal lenf nodlarının tamamına yakınının çıkarılmasını hedefleyen VAMLA yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 8, 10R, 10L lenf nodlarının tamamına yakınının çıkarılmasına olanak sağlar. Yanlış negatiflik %2 civarındadır. 5 ve 6. İstasyon lenf bezlerine de ulaşılmasını sağlayan genişletilmiş mediastinoskopide daha fazla örnekleme yapılabilmektedir.

Daha geniş bir servikal insizyon ve özel sternum ekartörü ile yapılan TEMLA 2005 yılında Kuzdzal ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bütün mediastinal lenf nodlarının daha doğru bir şekilde tamamen çıkarılmasına olanak sağlaması, neoadjuvan tedaviden fayda görecektir hasta grubunun daha etkin belirtilmesini

sağlaması, lenf nodlarının küratif olarak çıkarılarak sağkalımı artırması hedeflenmiştir (34,35).

VATS ile sağ hemitoraksta teknik olarak 2R, 2L, 4R, 4L, 3A, 3P, 7, 8, 9, 10 ve 11. istasyon lenf bezlerine ulaşılabilir. Sol hemitoraks da ise 4L, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 11. istasyona ulaşılabilirken 2R, 2L, 4R lenf bezlerine ulaşım zordur.

Mediastinotomi ile solda 5 ve 6. İstasyon lenf bezleri ile anterior mediastinal lenf bezlerinden örnekleme yapılmasına imkan sağlar. Sol hemitoraks parasternal 2. interkostal mesafeden yapılacak yaklaşık 2 – 3 cm lik insizyon ile anterior mediastinal bölgeye ulaşılabilir.

2.5.3 M faktörü değerlendirme

8. evrelemede sağkalım analizlerine göre M tanımlamalarında da değişiklikler yapıldı. M1a, Plevral ve perikardiyal malign sıvı varlığı, karşı akciğer veya bilateral tumor nodulleri, plevral veya perikardiyal noduller, multipl M1a kriterlerinin varlığı olarak tanımlandı. M1b, tek organ metastazı; M1c ise tek organda multipl metastazlar veya multipl organda multipl metastazlar olarak tanımlandı (36).

Tablo – 7 M faktörü değerlendirmesi

M0		Metastaz yok
M1	M1a	✓ Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri) ✓ Plevral veya perikardiyal nodüller ✓ Malign plevral effüzyon/perikardiyal effüzyon (paramalign effüzyonlar hariç)
	M1b	✓ Tek ekstratorasik organda tek metastaz (bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)
	M1c	✓ Tek veya multipl organda ekstratorasik metastaz

Tüm faktörlerin incelenmesi sonucu 8. evreleme aşağıdaki gibidir (Tablo – 8).

Tablo – 8. 8. evreleme

	N0	N1	N2	N3	M1a Her N	M1b Her N	M1c Her N
T1a	IA1	<i>IIB</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>
T1b	IA2	<i>IIB</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>
T1c	IA3	<i>IIB</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>
T2a	IB	<i>IIB</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>
T2b	<i>IIA</i>	<i>IIB</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>
T3	<i>IIB</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<u>IIIC</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>
T4	<i>IIIA</i>	<u>IIIA</u>	<u>IIIB</u>	<u>IIIC</u>	<i>IVA</i>	<i>IVA</i>	<i>IVB</i>

2.6 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde cerrahi tedavi en uzun sağ kalıma sahip etkin tedavi şeklidir. Akciğer kanserli hastaların önemli bir kısmının sigara içmesi nedeniyle kronik obstrüktif akciğer hastalığı , koroner arter hastalığı gibi cerrahinin morbidite ve mortalitesini artıran hastalıklara sahiptirler. Preoperatif hastaların yapılacak rezeksiyona uygunlukları araştırılmalıdır. Bu nedenle bütün hastalar cerrahi rezeksiyon öncesi kardiyopulmoner açıdan ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Yetmiş yaşın üstünde risk artmakla birlikte yaş kriter değildir (37).

Cerrahi rezeksiyonlarda hedef komplet cerrahi rezeksiyonu (R0) uygulamaktır. R0 rezeksiyon diyebilmek için; tüm cerrahi sınırların mikroskopik olarak tümörsüz olduğunun ve mediastinal lenf nodu diseksiyonunda alınan en alt ve üst lenf bezi istasyonlarında metastaz olmadığının gösterilmesi gerekir. Bu amaçla lobun lenfatik drenajına göre hiler ve biri 7. istasyon olmak üzere en az 3 istasyondan en az 6 lenf bezi çıkarılmalıdır. Çıkarılan lenf bezlerinde de ekstrakapsüler invazyon olmamalıdır (38).

Cerrahi rezeksiyonda en az uygulanması gereken anatomik rezeksiyon prosedürü lobektomidir. Literatürde wedge rezeksiyon ve segmentektominin yer aldığı sublobar rezeksiyonlar da araştırılmış. İlk olarak 1995 yılındaki prospektif randomise çalışmada sublobar rezeksiyonlar incelenmiş. Lokal nükslerin yüksek

olduğu ve sağkalımın dūřuk olduğu bildirilmiştir (39). Buna karşın solid komponenti 2 cm ve altı tūmōrlerde, dūřuk PET tutulumu olan hastalarda segmentektomi ve lobektomi sağkalım açısından benzer olduğu, postop morbidite ve mortalite açısından daha segmentektominin daha iyi olduğu belirten çalışmalar da mevcuttur (40,41). Bu konuda devam etmekte olan Japanese Clinical Oncology Group/West Japan Oncology Group (JCOG0802/WJOG4607L) alışmasında 2 cm ve altı T1 tūmōrlerde lobektomi ve segmentektomiler karşılaştırılarak sonuçları incelenmektedir. Bu çalışmanın sublobar rezeksiyonlarla ilgili önemli çıkarımları ve sonuçları olması beklenmektedir. (42).

2.6.1 Evre I – II Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi

Erken evre kūuk hūcreli dıřı akciđer kanseri tedavisinde cerrahi temeldir ve en iyi tedavi řansını sunar. Tıbben uygun (uygun performansta ve yeterli solunum kapasitesi bulunan) hastalarda ilk seçim lobektomidir (açık ya da torakoskopik). Sınırdaki kapasitesi olan hastalarda ve daha kūuk tūmōrlerde (T1a-b,N0,M0) akciđer parankim koruyucu iřlemler (segmentektomi veya wedge rezeksiyon, sleeve rezeksiyonlar) komplet rezeksiyon yapılabilecekse uygulanabilir. Daha geniř cerrahi rezeksiyonlar (bronkoanjioplastik cerrahi, bilobektomi, pnōmonektomi) negatif cerrahi sınırlar elde etmek için gerekli olabilir. Hiler ve mediastinal lenf nodu ōrnekleme ya da diseksiyonu kūratif cerrahi tedavi için uygulanmalıdır.

2.6.1.1 evre dokulara invazyon durumunda cerrahi tedavi

Gōđus duvarı tutulumu bulunan T3 hastalarda ekstraplevral ya da gōđus duvarı ile birlikte komplet rezeksiyon yapılmalıdır. Bu olgularda yaşam sūresini etikleyen en önemli faktōr komplet rezeksiyondur. Sadece parietal plevrayı tutan olgularda ekstraplevral rezeksiyon uygulanabilir. Daha derin invazyonlarda “en - blok” rezeksiyon tercih edilmelidir. Beř yıllık yaşam yaklaşık %40 dolaylarındadır (43). T4 tūmōrlerde diyafragma tutulumunda en – blok diyafram ve akciğer rezeksiyonu ōnerilen tedavi yōntemidir. Prognozu gōđus duvarı tutulumuna gōre daha kōtū olduğu için son evrelemede T3 ten T4 e alınmıştır.

2.6.2 Lokal ileri evre akciğer kanserinde (Evre IIIA - IIIB) cerrahi tedavi

Patolojik olarak N2 olduđu ispatlanmıř vakalarda cerrahinin rolū net deđildir (44). Literatūrde yapılan iki randomize çalıřmada bu grupta cerrahinin sađkalıma olan

yararı ortaya konmadı (45,46). Evre IIIA da N2 hastalığın bu kadar heterojen olarak dağılması cerrahinin muhtemel onkolojik faydasının ortaya konmasını engellemektedir. Amerikan Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN) versiyon 2.2019 klavuzunda bu heterojen gruba yönelik önerileri (47);

- N2 hastalığının varlığı veya yokluğu, tedavinin başlamasından önce hem radyolojik hem de invaziv evreleme ile kuvvetli bir şekilde belirlenmelidir. Çünkü tedavi kararı ve prognoz açısından bu değerlendirme çok önemlidir.
- Pulmoner rezeksiyon sırasında saptanmış N2 hastalıkta; planlanan rezeksiyon uygun lenf bezi diseksiyonu ile devam ettirilebilir. VATS da ise operasyon esnasında saptanan N2 de operasyon durdurulabilir, indüksiyon tedavisi sonrası devam edebilir. Ama operasyonu tamamlamak da bir seçenektir.
- N2-pozitif lenf bezleri olan bir hastada cerrahinin rolünün belirlenmesi ve değerlendirme; herhangi bir tedavi başlamadan önce içerisinde göğüs cerrahinin da bulunduğu torasik onkoloji konseyinde multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır (48).
- N2 pozitif lenf nodu varlığı pozitif N3 lenf nodu olasılığını önemli ölçüde arttırır. Mediasteninin patolojik değerlendirmesi, subkarinal istasyonun ve kontralateral lenf nodlarının değerlendirilmesini içermelidir. EBUS +/- EUS, mediastinoskopiye tamamlayıcı olan minimal invaziv patolojik mediastinal evreleme için ek tekniklerdir. Bu yöntemler kullanılsa bile, son tedavi kararından önce ilgili istasyon sayısının ve biyopsi ile negatif kontralateral lenf nodu tutulumunun belgelendirilmesinin uygun şekilde değerlendirilmesi önemlidir.
- Mediastinoskopiye tekrarlamak mümkün olsa da, teknik olarak zordur ve ilk mediastinoskopiye göre daha düşük doğruluktur. Olası bir strateji, ilk ön tedavi değerlendirmesinde EBUS (\pm EUS) yapmak ve neoadjuvan tedaviden sonra mediastinal değerlendirme için mediastinoskopi yapmaktır (49).
- ÜÇ cm'den küçük tek bir lenf nodu olan hastalar için cerrahi rezeksiyon içeren multimodal bir yaklaşım için düşünülebilir (50,51).
- İndüksiyon tedavisi sonrası yeniden evrelemenin yorumlanması zordur, ancak hastalığın ilerlemesini veya metastatik hastalığı dışlamak için CT +/- PET yapılmalıdır.

- Neoadjuvan tedaviden sonra mediasten negatif olan hastalar daha iyi prognoza sahiptir
- Neoadjuvan kemoradyoterapi, NCCN üye kuruluşlarının %50'sinde kullanılırken, neoadjuvant kemoterapi diğer %50'sinde kullanılır. Preoperatif olarak verilmemesi durumunda, ameliyat sonrası RT verilmesi şartıyla genel sağkalım benzer görünmektedir.
- Çok merkezli büyük bir araştırmadan elde edilen veriler, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası pnömonektominin kabul edilemez morbidite ve mortaliteye sahip olduğunu göstermektedir (45). Neoadjuvan kemoterapide geçerli olup olmadığı net değildir. Buna karşıt görüş olarak da araştırmalar da mevcuttur (52,53). Ayrıca, evre IIIA (N2) hastalığı olan hastalarda indüksiyon rejimlerine RT eklenmesinin indüksiyon kemoterapisine kıyasla sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt yoktur (54).

2.6.3 Evre IV akciğer kanserinde cerrahi tedavi

Evre 4 hastalıkta multimodal tedavi yaklaşımları uygulanır. Hastaların içerisinde göğüs cerrahinin da olduğu multidisipliner onkoloji konseylerinde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Oligometastatik hastada primer tümör potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise, PET-BT, invaziv mediastinal evreleme ve kraniyal MR ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Rezeksiyona uygun bu hastalarda seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Multipl primer akciğer kanseri varlığında her tümör ayrı ayrı evrelenir (55,56).

İzole beyin metastazı olan hastada, primer lezyon rezeksiyona uygun, N0,1 düzeyinde lenf bezi var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapisi seçkin yaklaşımdır (55). Benzer şekilde klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N0,1 lenf bezi tutulumu ve izole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evremenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT seçkin yaklaşımdır (56). Küratif tedavi sonrasında, metakron özellikte beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı durumunda da sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir (57).

2.6.4 Salvage cerrahi

Lokal ileri hastalık heterojen bir grubu temsil etmekle birlikte tedavi yaklaşımları da oldukça tartışmalıdır. Bu grupta hasta grubuna göre; cerrahi, definitif KT ve/veya RT, neoadjuvan KT ve/veya RT ile birlikte cerrahi şeklinde belirlenmiştir. Definitif KRT ve cerrahinin tek başına sağ kalıma etkisi %5 ve %25 olması oldukça düşündürücüdür (58 - 60). Sağkalımı artırmak için kombine tedaviler önerilmektedir. İnoperable olarak değerlendirilen hastalara kür şansı için definitif KRT kullanılmaktadır. Buna rağmen %24 – 35 hastada lokal rekürrens veya medikal tedaviye yanıtızsızlık olmaktadır. Tedavi başarısızlığı ya da başka tedavi şansı olmayan bu hastalarda “Salvage Cerrahi” sağ kalımı artırmak için bir alternatif olabilir.

Literatürde indüksiyon tedavisi sonrası akciğer rezeksiyonları ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Literatürde “Salvage cerrahi” ile ilgili az miktarda veri varken, bu yayınlarda;yüksek mortalite ve düşük sağkalım belirtten de mevcuttur. 1993 te Fowler ve arkadaşları bu konu ile ilgili ilk yayınında yüksek doz RT nin pnömonektomi komplikasyonlarını artırdığını belirtmiş ve bu yüzden de preop RT nin düşük doz RT verilmesini önermiştir (61).

Son zamanlarda ise yüksek doz definitif tedavi sonrası akciğer rezeksiyonlarının deneyimli merkezlerde güvenli bir şekilde, kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile uygulanabileceğini ortaya koymuştur (62 - 65). Bu çalışmalarda indüksiyon tedavisi ve cerrahi arasındaki uzun sürenin ya da yüksek doz RT nin radyasyon fibrozisini artırarak;operasyon sahasında diseksiyonu güçleştirdiğini belirtmişlerdir. Tüm bunlara rağmen 3 yıllık sağ kalımı %42 – %47 arasında belirtmişlerdir. %17 - %58 arasında da kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile uygulanabileceği önerilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Merkezimizde Ocak 2006 – Aralık 2016 yılları arası küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar içerisinde başlangıçta inoperable olarak değerlendirilip definitif tedaviye yönlendirilmiş, sonrasında ise tekrar cerrahiye yönlendirilmiş hastalar incelendi. Bu hastalar içerisinde de standart akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılan R0 hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar preoperatif değerlendirme sürecinde; operasyona kadar yaklaşık 30 günü aşmamış toraks anjio – bt, definitif tedavi sonrası PET – BT, kontrastlı beyin BT veya MRG, solunum fonksiyon testi(SFT) ve kan gazı tetkikleri yapıldı. Rezeksiyon için sınırdaki SFT değerleri olan hastalara merdiven testi ve VO2max yapıldı. Preoperatif tüm hastalar kardiyolojik değerlendirme yapıldı.

Definitif tedavi uygulanmış hastaların toraks BT ve PET – BT de şüpheli mediastinal lenf nodu varlığında operasyon öncesi EBUS ile mediastinal değerlendirmeleri yapıldı. Postoperatif dönemde hastaların takibi poliklinik üzerinden yapıldı ve son durumları MERNİS üzerinden güncellendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, definitif tedavinin tipi, rezeksiyon tipi, patolojik subtip, tümör çapı ve evresi gibi değişkenlerin 5 yıllık sağ kalıma etkisi araştırıldı. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16 programından yararlanılmıştır. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu kolmogorov-smirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılım ve homojen varyanslara sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım ve homojen varyansa sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independen t testi ve Mann Whitney U testleri uygulanmıştır. Kantitatif verilerin ana faktöre kontrol altına alındıktan sonra değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için Partical Corelation test, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testleri kategorik cevap değişkenin ikili (diotom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Faktörlerin mortalite ile yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-meier(product limit method) analizi, ana faktöre göre yaşam

süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression analizi kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan \pm IQR değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir. Herhangi bir çıkar çatışmam bulunmamaktadır.



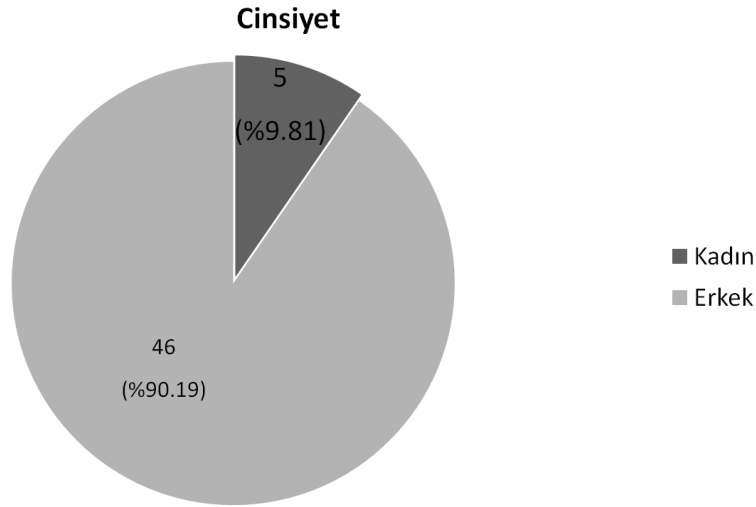
4. BULGULAR

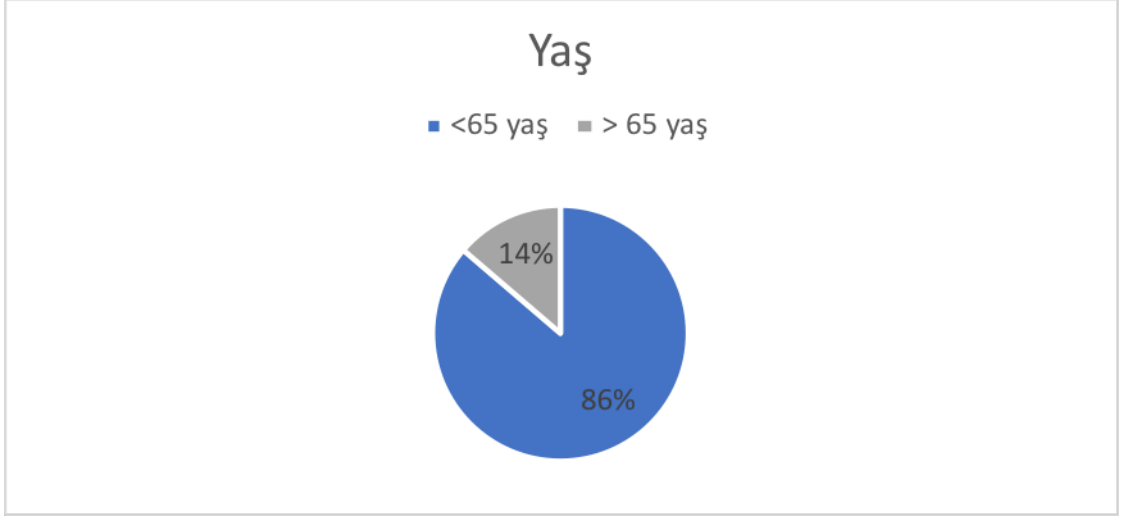
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi göğüs cerrahisi kliniğinde Ocak 2006 – Aralık 2016 arasında KHDAK nedeniyle opere edilen hastalar incelendi. Başlangıçta inoperable değerlendirilerek definitif tedaviye yönlendirilen, sonrasında opere edilen hastalar araştırıldı. R0 rezeksiyon yapılamayan, neoadjuvan dozda tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 51 hasta çalışmaya alındı.

4.1 Demografik Veriler

Kırk altı (%90.19) erkek, 5 (%9.81) i kadın hastanın yaş ortalaması $57,58 \pm 6,78$ (46 – 78) idi. < 65 yaş 44 hasta, ≥ 65 yaşta 7 hasta yer aldı.(Şekil – 2).

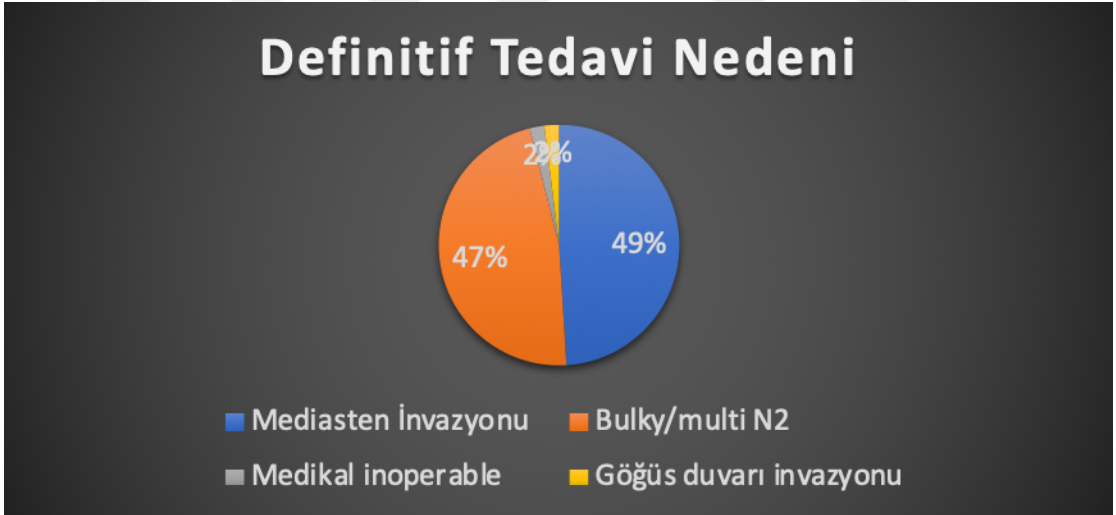
Şekil – 2. Çalışmaya alınan hastaların yaş/cinsiyete göre dağılımı





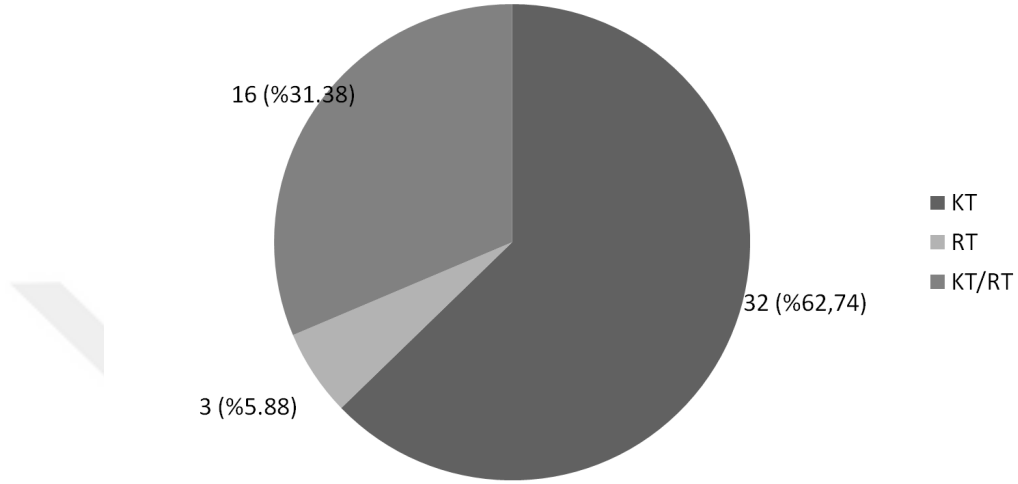
Çalışmaya alınan hastalar retrospektif incelendiğinde 25 (%49.01) hasta mediasten invazyonu, 24 (%47.05) hasta bulky/multi N2 nedeniyle, 1 (%1.96) er hasta da geniş göğüs duvarı invazyonu ve medikal inoperable olması nedeniyle operasyon düşünülmemiş ve definitif tedaviye yönlendirilmiş (Şekil – 3).

Şekil – 3. Definitif tedavi sebepleri



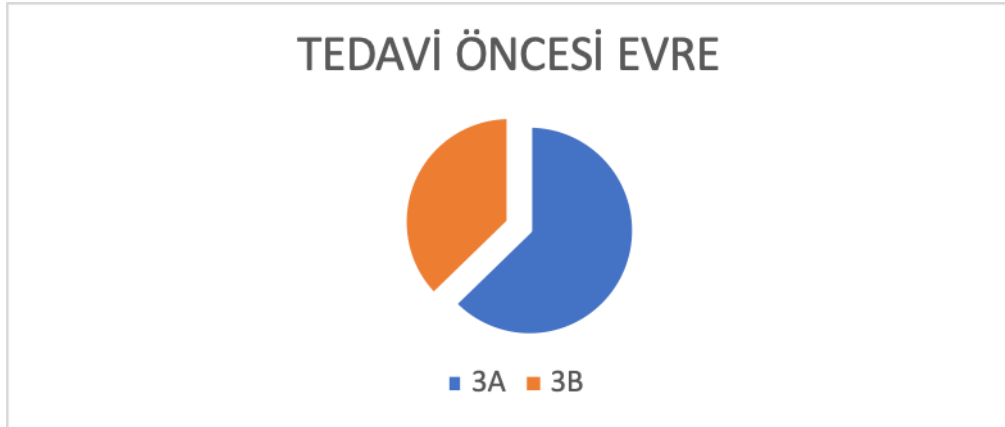
Cerrahi değerlendirme öncesi 32 (%62.74) hasta KT, 16 (%31.38) hasta KRT, 3 (%5.88) hasta da radyoterapi aldı (Şekil – 3).

Şekil – 4. Uygulanmış definitif tedavinin tipleri.



Definitif tedavi öncesi hastaların klinik değerlendirme sonrası evreleri ise; 21(%41.18) Evre 3A, 30(%58.82) hasta Evre 3B olarak saptandı (Şekil – 5).

Şekil – 5. Definitif tedavi öncesi hastaların klinik evrelemesi.

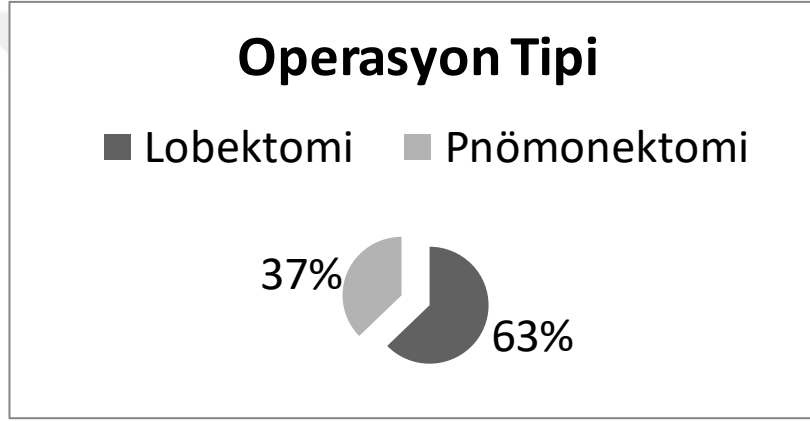


Son definitif tedaviden operasyona kadar geçen süreler incelendiğinde ortalama $14 \pm 10,89$ (6 – 74) hafta olarak hesaplandı. Preoperatif değerlendirmede 30 (%58.82) hastada major ya da minor etkili ek hastalık yokken, 21(%41.18) hastada vardı.

Otuziki (%63) hastaya lobektomi, 19(%37) hastaya pnömonektomi uygulandı (Şekil – 6). Hastaların 14 üne (%27.45) ekstended rezeksiyon yapılırken diğerleri anatomik rezeksiyon yapıldı ve önerilen mediastinal lenf nodu diseksiyonu tüm hastalara uygulandı.

Onyedii hastanın definitif tedavi öncesi ya da cerrahi öncesi mediastinal evrelemesi ebus ya da mediastinoskopi ile değerledirmesi yapılmıştı. Diğer hastalarda PET-BT tutulumu ve klinik değerlendirme yapılmıştı.

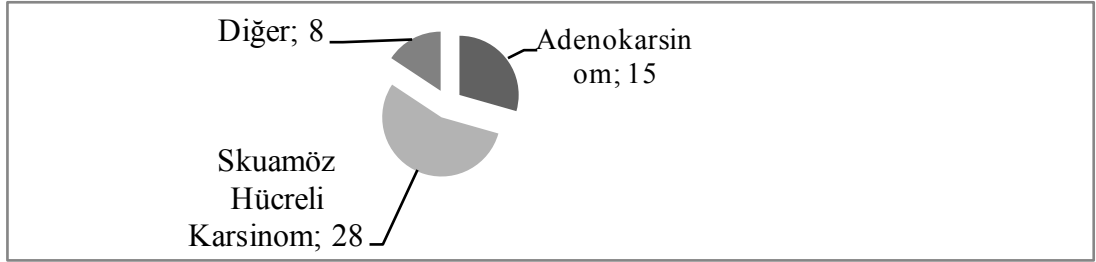
Şekil – 6. Uygulanan operasyon tipleri.



Postop hastanede kalış süresi ortalama 8.23 ± 3.12 (4 – 20) gün olarak saptandı. Kırkiki (%82.35) hastada postop komplikasyon gelişmezken, 9 (%17.65) hastada major ya da minor komplikasyon gelişti.

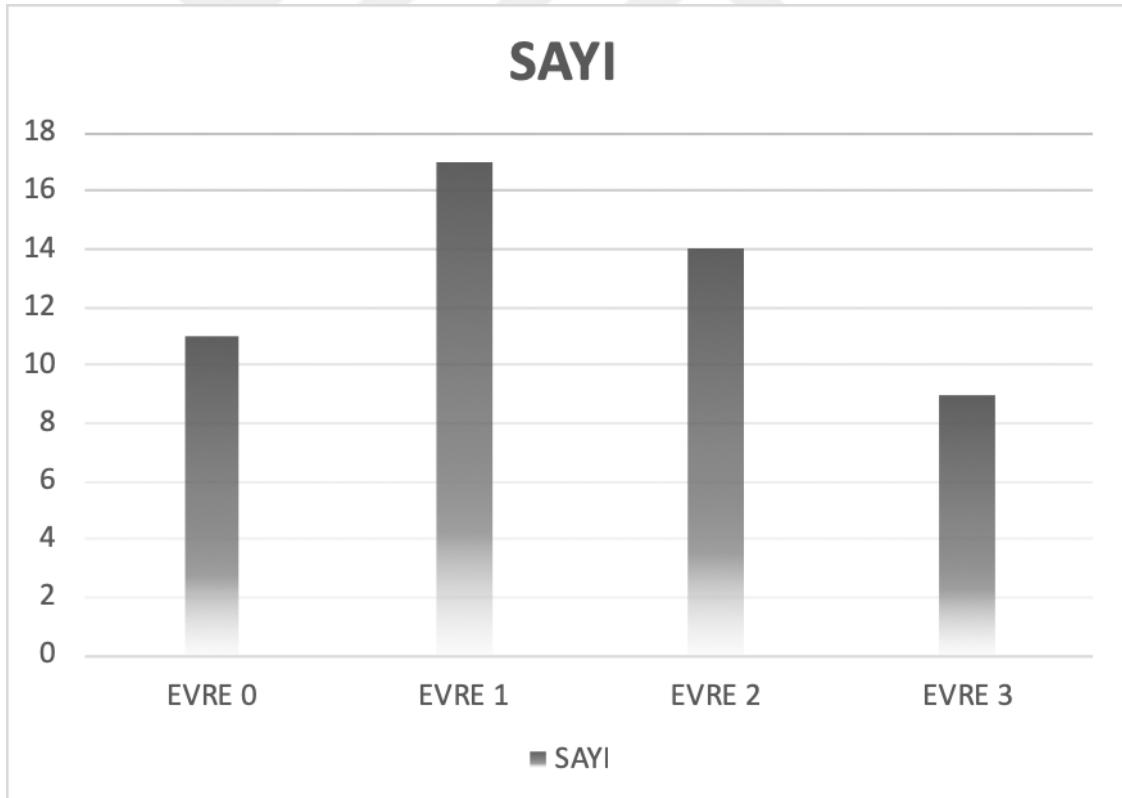
Patoloji raporları incelendiğinde 15 (%29.41) hastada adenokarsinom, 28 (%54.9) hasta skuamöz hücreli karsinom, 8 (%15.69) hasta diğer patolojik tipleri olarak geldi. Diğer grubunda 1 hasta da adenoid kistik karsinom, 4 hasta KHDAK, 1 hasta büyük hücreli karsinom, 1 hasta karsinoid tümör, 1 hastada pleomorfik karsinom olarak raporlandı (Şekil – 7).

Şekil – 7. Postop patoloji raporları



Postop evrelemeler ypTNM olarak incelendiğinde 11 hasta (%21.57) Evre 0, 17 hasta(%33.33) Evre 1, 14 hasta(%27.25) Evre 2, 9 hasta(%17.65) Evre 3 olarak saptandı (Şekil – 8 ve Tablo – 9).

Şekil – 8. Postoperatif ypTNM ye göre hastaların evreleri.



Tablo – 9. Cerrahi öncesi ve sonrası evrelerin sonuçları.

Cerrahi Öncesi evre	Cerrahi sonrası ypTNM ye göre Evre							
	<i>Toplam</i>	Evre 0	Evre 1a	Evre 1b	Evre 2a	Evre 2b	Evre 3a	Evre 3b
<i>Toplam</i>	51 (%100)	11	14	4	5	8	6	3
Evre 3A	32 (%62.74)	6	6	2	5	9	3	1
Evre 3B	19 (%37.26)	5	7	2	0	0	3	2

T ve N durumlarının cerrahi sonrası ypTNM ve cTNM olarak sonuçları şekil – 10 daki gibidir.

Tablo – 10. T ve N durumlarının karşılaştırması

Cerrahi öncesi		Cerrahi Sonrası							
	TOPLAM	N0	N1	N2					
TOPLAM	51	37	7	7					
N0	2	1	1						
N1	25	20	3	2					
N2	24	16	3	5					
		T0	T1A	T1B	T1C	T2A	T2B	T3	T4
TOPLAM	51	11	4	8	8	5	6	5	4
T2B	5	1			2	1	1		
T3	4	1		2	1				
T4	42	9	4	6	5	4	5	5	4

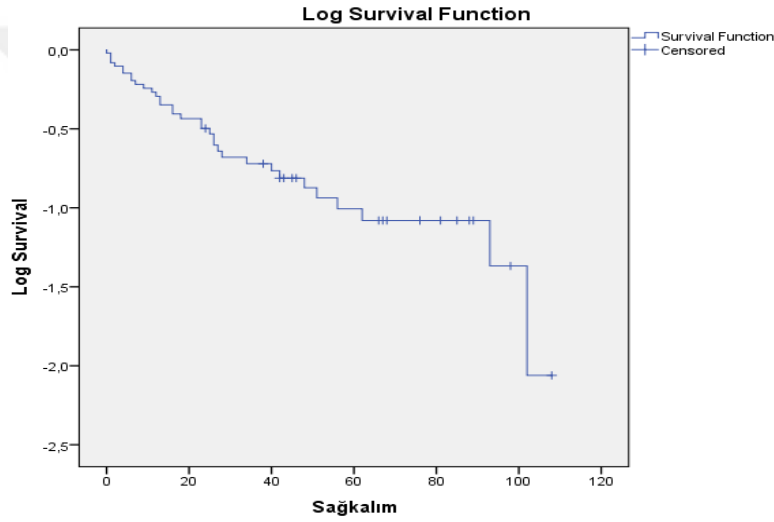
Postoperatif hastanede kalış süresi ortalama 8.23 ± 3.12 (4 – 20) gün olarak saptandı. Dört (%7.8) hastada ilk 1ay postop mortalite gelişti.

Yirmidokuz hastada takiplerinde nüks ya da metastaz izlenmezken, 22 hastanın;14 ünde akciğerde nüks, 4 ünde beyin metastazı, 1 hastada karaciğer, 2 hastada kemik, 1 hastada da sürrenal metastazı gelişti.

4.2 Sağkalım Analizleri

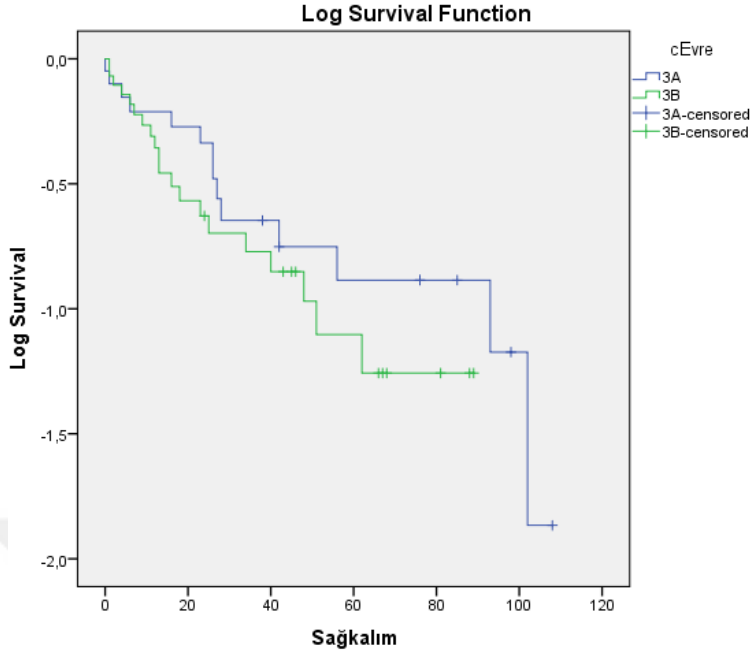
Çalışmaya alınan 51 hastanın 32 (%62.74) si ölü, 19 (%37.25) u hayattaydı. Postoperatif ilk 1 ayda 4 hastada mortalite gelişti. Beş yıllık sağ kalım %36.6, median sağ kalım 34 ay olarak hesaplandı (Tablo – 11).

Tablo – 11. Tüm hastaların genel sağ kalım fonksiyonu



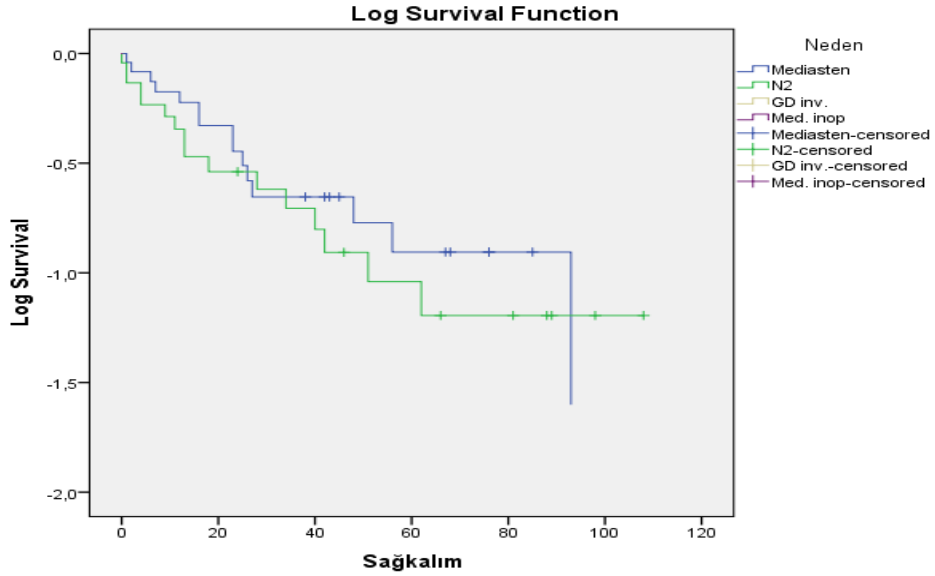
Definitif tedavi öncesi klinik evresi 3A olanlarda 5 yıllık sağ kalım %38.2, median sağ kalım 28 ay olarak saptanırken;3B olanlarda 5 yıllık sağ kalım %34.1, median sağkalım 34 ay olarak saptandı (Tablo - 12). Her iki grupta istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.505).

Tablo – 12. Klinik evreye göre sağkalım analizi



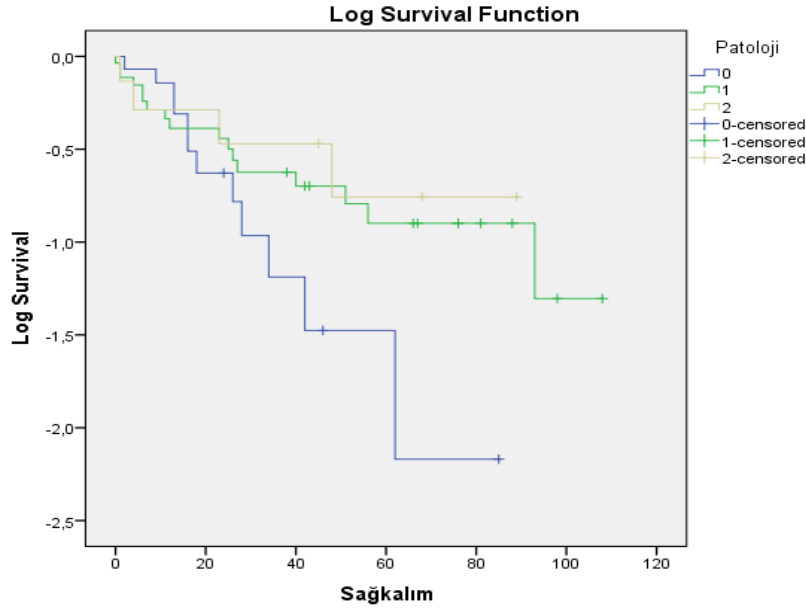
Definitif tedavi sebebi olarak mediasten invazyonu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %40,4 iken multi/bulky N2 olan hastalarda %35,3 olarak saptandı (Tablo - 13). İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,254$).

Tablo – 13. Definitif tedavi sebebine göre sağkalım analizi.



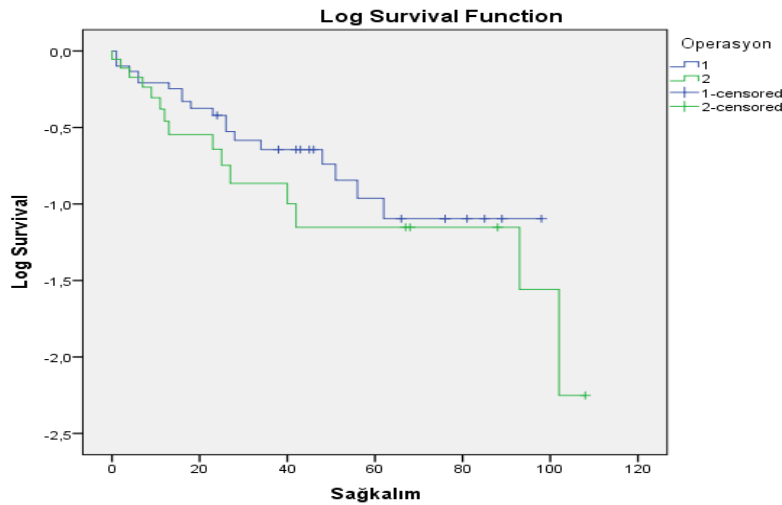
Hücre tipine bakıldığında 5 yıllık sağ kalım adenokarsinomda %22.9, skuamöz hücreli de %40.7, diğer patolojilerde %46.9 olarak saptandı (Tablo - 14). İstatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.325)

Tablo – 14. Patolojinin sağ kalıma etkisi.



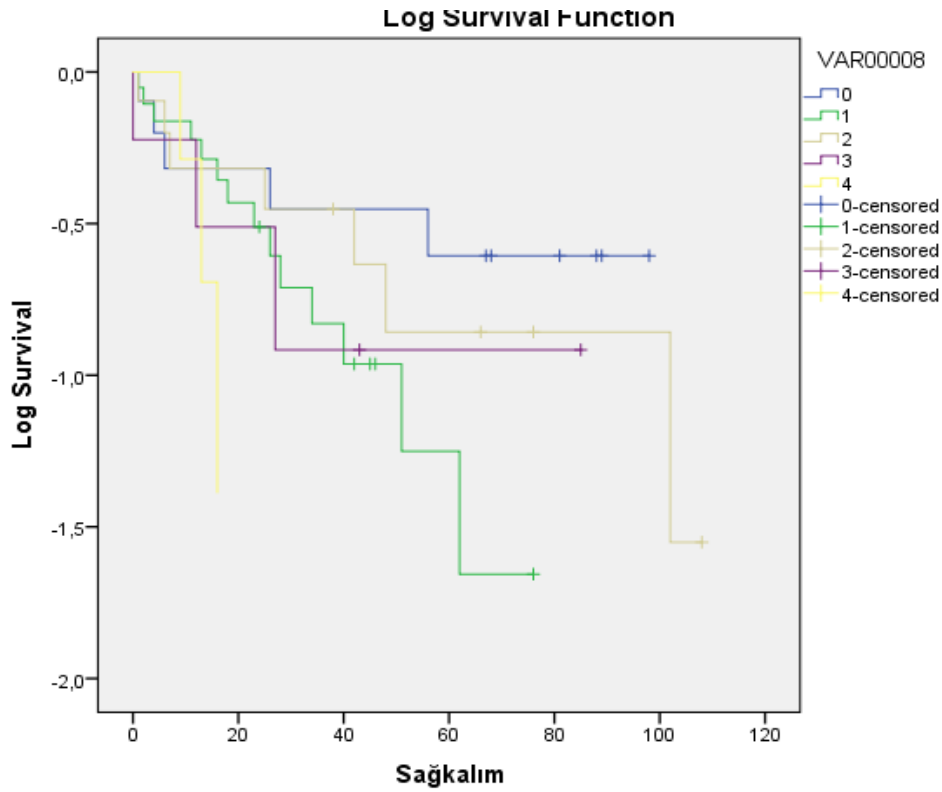
Lobektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım %38.2 iken pnömonektomilerde %31.6 olarak saptandı (Tablo - 15). Lobektomide sonuçlar daha iyi gözükmesine rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.427).

Tablo – 15. Ameliyat tipi ve sağ kalım ilişkisi.



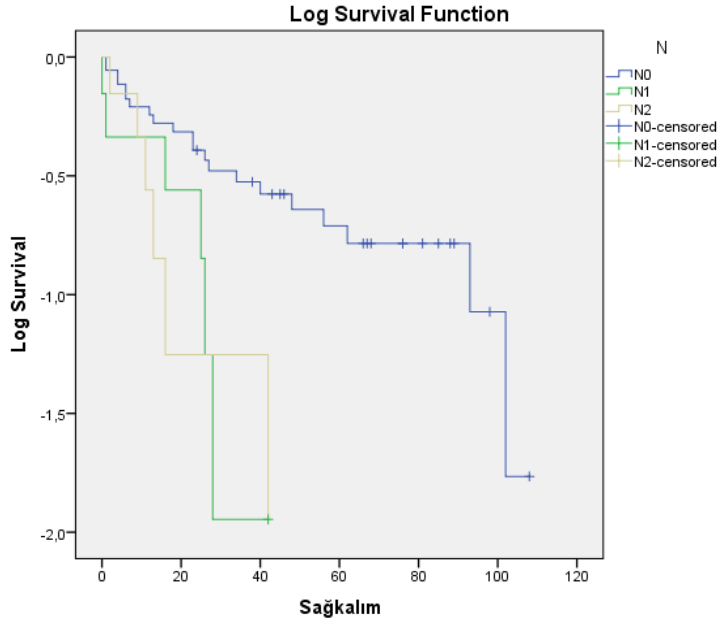
Patolojik T değerlendirmesine bakıldığında definitif tedavi sonrası tam yanıt alınmış Tx grubunda 5 yıllık sağ kalım %54.5 olarak en iyi saptandı. T1 de %28.6, T2 de %42.4, T3 te %40.8 saptanırken T4 te ise 5 yıllık sağ kalıma ulaşan hasta yoktu (Tablo - 16). Değerler arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu (p=0.104).

Tablo – 16. Patolojik T değerlendirmesi



N durumu değerlendirildiğinde patolojik olarak N0 olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %49.1, N1 de %14.3, N2 de %0 olarak saptandı (Tablo - 17). İstatistiksel anlamlı olarak sağkalım N0 hastalarda daha yüksek saptandı (p=0.006).

Tablo – 17. N durumu ve sağ kalım ilişkisi



Definitif tedavi sonrası cerrahiye kadar geçen süre incelendiğinde; Pearson's korelasyon testine göre sağkalım ile süre arasında ters korelasyon mevcut olup bu durum istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0,032$). R değeri $-0,301$ 'di

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda lokal ileri evre KHDAK nedeniyle definitif tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda genel sağkalım %36.6, median sağ kalım 34 ay olarak saptanmıştır.

Erkek (44 - %90.16) ve 65 yaş altı (44 - %90.16) hasta ağırlıktaydı. Literatür incelendiğinde de erkeklerde daha sık görülen akciğer kanser tanı anında eski verilerde 70 yaş üzeri sıklık son verilerde daha geriye çekilmiştir (1,2). Çalışmamızda; daha spesifik bir hasta grubu nedeniyle erkek sıklığı literatüre göre daha fazlaydı, yaşa göre dağılım ise literatürle uyumluydu.

KHDAK de lokal ileri evrede heterojen bir grup olması nedeniyle tedavi şekilleri arasında netlik yoktur (66). Lokal ileri hastalıkta patolojik mediastinal evreleme önerilmektedir. N0 hastalıkta eğer ki R0 rezeksiyon yapılabilirse cerrahinin olumlu sonuçları vardır. Tek istasyon N2 varlığında postoperatif KT ile operasyon uygulanabilir (67). Multi istasyon N2 ya da N3 ile birlikte R0 rezeksiyon yapılamayacak hastalara öncelikle sistemik terapi verilmesi önerilmektedir. Bu sayede R0 rezeksiyon potansiyeli olan hastalara mümkünse pnömonektomiden kaçınarak cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Sistemik tedavi olarak önerilen definitif KRT dir (66 - 68). Lokal ileri hastalıkta definitif KRT ve trimodal (KRT + Cerrahi) tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalarda survey açısından birbirine yakın sonuçlar olmasına rağmen hastalısız sağkalımın trimodal tedavide daha iyi olduğu gösterilmiştir (45,46,66). Çalışmamızda R0 rezeksiyon yapılamayacağı düşünülen mediastinal invazyon ve multi/bulky N2 nedeniyle değerlendirilmiş hastalar çoğunlukta idi. Bu hastalar öncelikle inoperable değerlendirilmiş ve definitif tedaviye yönlendirildi. Lokal ileri evre olarak 3A olan 21 , 3B olan 30 hasta çalışmamızda mevcuttu. Definitif tedavi olarak literatür ile uyumlu olarak 32 hastaya KT, 16 hastaya KRT, 3 hastaya RT uygulaması yapılmış.

İndüksiyon tedavisinden sonra “downstaging” in majör bir prognostik faktör olduğu bilindiğinden (67), sonraki tedaviyi belirlemek için yeniden evreleme önemlidir (68). Birçok merkez indüksiyon tedavisi sonrası N0 ya da N1 düşündüğü vakalara definitif cerrahiye bu yüzden uygulamaktadır (69,70). Yang ve ark. 111 hastadan oluşan Evre 3A – N2 hasta serisinde mediastinal re – evrelemenin gelişmiş

sağkalımla ilişkili olduğu belirtmiştir (71). Mediastinal re – evreleme için indüksiyon tedavisi sonrası PET-BT, yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlardan dolayı düşük doğruluktadır (72). Minimal invaziv tekniklerde de yanlış negatiflik %20 – 30 gibi yüksek değerlerde saptanmıştır (73). Re – mediastinoskopi ise daha büyük örneklerle yeniden evreleme için ideal görünmektedir. Ama öncesinde minimal invaziv ya da mediastinoskopi ile evreleme yapılan hastalarda indüksiyon tedavisinin de etkisiyle çeşitli derecelerde mediastinal fibrozis gelişmektedir. Bu önceki mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında komplikasyon riskini artırmakta, sensitiviteyi düşürmektedir. Literatürde 104 hastalık re – mediastinoskopi serisinde sensitivite %71, spesifite %100, doğruluk oranı %81 olarak saptanmıştır (74). Çalışmamızda da definitif tedavi sonrası N0, N1 ve N2 hastalardan N0 olanların sağ kalımları literatürle uyumlu olarak daha iyi gözlemlendi. Definitif tedavi sonrası Tx, ve Evre 0 hastalarımızda tümöral tedavi tam yanıt olarak değerlendirildi ve literatür ile uyumlu olarak en yüksek sağ kalımlar bu gruplarda elde edildi.

Burada verilerimizde sadece hastada mediastinal evreleme definitif tedavi öncesi ve/veya cerrahi öncesi yapılmış. Çalışmaya alınan ilk hastalarda klinik deneyim, evrelemedeki değişiklikler ve onkoloji konsey değerlendirmelerinin olmayışı etkili olduğunu düşünmekteyiz. Son dönem tüm hastalar definitif tedavi öncesi ve cerrahi öncesi mediastinal evrelemesi yapılmış olup literatüre uygun bir şekilde onkoloji konseyinde değerlendirilerek tedavileri uygulanmıştır. Daha objektif veriler için mediastinal “downstaging” in patolojik boyutta değerlendirilmesi gerektiğini, literatürle de uygun olarak düşünmekteyiz.

Literatürde lokal ileri hastalıkta tedavi modalitelerine bakacak olursak, bu konuda en büyük faz III çalışmalar amerikan İntergroup 0139 çalışması, avrupa kanser araştırma ve tedavi örgütü (EORTC) 08941 çalışması, ESPATUE çalışmasıdır. Amerikan intergrup çalışmasında platin bazlı kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi rejimi patolojik olarak kanıtlanmış N2 hastalıkta, KRT sonrası cerrahi uygulanan grupla karşılaştırıldı. Trimodal tedavi alan grupta median sağ kalım 23.6 ay, definitif KRT alan grupta 22.2 ay olarak saptanmış. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Progresyonsuz sağ kalım trimodal tedavide median değer 12.8 ay, KRT grubunda 10.5 olarak saptanmış. Progresyonsuz sağ kalımlar karşılaştırıldığında trimodal tedavinin KRT grubuna üstün olarak saptanmış ve istatistiksel olarak da

anlamli olarak belirtilmiş (45). Her iki tedavi modalitesinin de bu grup hastada uygulanabilir olduğu önerilmiştir.

EORTC çalışmasında ise kemoterapi sonrası hastalar 2 gruba ayrılarak; bir grup radyoterapi ile diğer grup cerrahi rezeksiyon ile takip edildi. Median sağ kalımlar radyoterapi grubunda 17.5, cerrahi grubunda ise 16.4 ay olarak saptandı. Beş yıllık sağ kalımlar; cerrahi grubunda %15.7, radyoterapi grubunda %14 olarak saptanmış. Karşılaştırılan her iki grupta da anlamlı bir fark saptanmamış. Progresyonsuz sağ kalımlarda cerrahi grubunda 9 ay, radyoterapi grubunda 11.3 ay olarak saptanmış. Progresyonsuz sağ kalımlarda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Ve cerrahinin indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi progresyonsuz sağ kalımı ve genel sağkalımı artırmamaktadır. Düşük morbidite ve mortalite nedeniyle, radyoterapiyi bu grup hastalarda tercih edilen lokal tedavi olarak önermişlerdir (46).

ESPAATUE çalışmasında platin bazlı kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanan hasta 2 gruba ayrılmış. Bir grup definitif KRT ile devam ederken diğer gruba cerrahi rezeksiyon uygulanmış. Beş yıllık sağ kalım definitif doz KRT grubunda %40, cerrahi grubunda %44 saptanmış. Progresyonsuz sağ kalımlar her iki grupta yaklaşık 36 ay olarak saptanmış. Her iki sonuçta da istatistiksel anlamlılık saptanmamış. Sonuç olarak da her iki tedavi modalitesinin bu grup hastada uygulanması sağ kalımı olumlu olarak etkilemektedir (70).

Miklos Pless ve ark. yaptığı faz III randomise çalışmada (clinicaltrials.gov numara NCT00030771) IIIA N2 hasta grubundan 2 grup oluşturularak tüm hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanıyor. Birinci gruba sadece kemoterapi verilirken, diğer gruba kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanıyor. Hastaliksız sağ kalım KRT grubunda 12.8 ay, KT grubunda 11.6 ay; median sağ kalım KRT grubunda 37.1 ay, KT grubunda 26.2 ay olarak belirtilmiş. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış. Radyoterapinin kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastalara ek bir fayda sağlamadığı sonucuna varmıştır. Neoadjuvan kemoterapi ile kombine edilen definitif bir lokal tedavi yönteminin rezektabl evre IIIA/N2 küçük hücreli dışı akciğer kanserini tedavi etmek için yeterli olduğunu belirtmişlerdir (66).

Lokal ileri hastalıkta en çok tartışılan kavramlar;

- Potansiyel rezektabl, unrezektabl, bulky N2,
- İndüksiyon tedavisi sonrası evreleme,

- Kombine tedavilerde cerrahi ve radyoterapinin etkinliği,
- Persistan N2 de tedavi yaklaşımı
- N2 hastalıkta rezeksiyon sonrası postoperatif radyoterapi (75).

Çalışmamızda median sağkalım 34 ay, 5 yıllık sağkalım %36.6 olarak saptandı. Median progresyonsuz sağ kalım 26.23 ay olarak saptandı. N faktöründeki “downstaging” in lokal ileri evre de sağkalımı etkileyen en önemli faktör olarak görünmektedir. Definitif tedavi ve cerrahi arasındaki süre de sağ kalımda etkili bir faktör olarak gözükmektedir. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte; lokal ileri evre hastalığın oldukça heterojen bir grup olması, bu evrede oldukça farklı görüş olması, evrelemedeki değişikliklerin bu evrede daha fazla olması nedeniyle değerlendirmelerin objektif bir zemine oturması mümkün olamıyor. Bu evredeki bütün hastaların değerlendirmesi; Onkolog, göğüs hastalıkları, radyasyon onkolojisi ve göğüs cerrahisinin de olduğu onkoloji konseylerinde yapılmalıdır. Çalışmamıza aldığımız hastalarda 2010 öncesi vakalarımızda geniş katılımlı onkoloji konseyi değerlendirmesi yoktu.

“Salvage cerrahi” halen daha tartışmalı bir konu olmakla birlikte tam kapsamı ve sağkalıma etkisi net değildir. Literatürde lokal ileri hastalık olup indüksiyon tedavisi altındayken acil operasyon gereksinimi olanlar, sadece SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) sonrası opere olanlar, sadece yüksek doz RT sonrası opere olanlar ya da indüksiyon tedavisini tamamlayamamış, kontrendikasyon nedeniyle opere olanlarda da “salvage cerrahi” tanımlanmıştır (Tablo – 18). Bu tanımlamalar altındaki yayınlarda R1 rezeksiyon olanlar da mevcuttur. İdeal cerrahi rezeksiyonun R0 rezeksiyon ve komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki hastalar R0 rezeksiyon uygulanmış, definitif tedavi olarak farklı modaliteler uygulanmış hastalardı.

Tablo – 18. Literatürde “Salvage cerrahi” ile ilgili çalışmalar.

Authors	Years	N	Indication	Timing of surgery in weeks (range)	Mortality (%)	Morbidity (%)	Follow-up (months)	Overall survival (months)	Relapse-free survival (months)
Uramoto et al. [12]	2014	8	Mixed	n.g	0	25	14	n.g.	5.9
Yang et al. [7]	2015	31	Recurrent or persistent tumor after radiotherapy	18 (8–111)	0	48	n.g.	32	10
Dickhoff et al. [14]	2016	15	Local recurrence and persistent tumor after chemo-, radiotherapy	21 (3–95)	6.7	40	12.1	46	43.6
Schreiner et al. [3]	2016	9	Local recurrence after chemo-, radiotherapy	30 (12–165)	11	22	30	23	21
Verstegen et al. [17]	2016	9	Recurrent or persistent tumor after stereotactic radiotherapy	n.g.	0	33	19	26	n.g.
Shimada et al. [15]	2016	18	Local recurrence and persistent tumor after chemo-, radiotherapy	38 (3–282)	0	28	47	n.g.	n.g.
Mizobuchi et al. [18]	2016	12	Recurrent or persistent tumor after radiotherapy	96 (36–312)	0	n.s.	18	n.g.	n.g.
Sawada et al. [16]	2017	8	Local recurrence and persistent tumor after chemo-, radiotherapy	n.g.	0	38	48	n.g.	n.g.
This study	2017	30	Mixed	n.g.	3	70	15	15	11
Only GI patients		22	Recurrent or persistent tumor after definitive chemo-, radiotherapy, or previous surgery and adjuvant treatment	24	0	64	22	22	16

Tedavi öncesi ve sonrası muhakkak invaziv mediastinal evrelemenin yapılması gereklidir. Çalışmamıza aldığımız hastaların bir kısmında invaziv mediastinal evreleme yapılmamıştı. Ama yukarıda bahsedildiği gibi definitif tedavi sonrası en etkin yöntem olan mediastinoskopi de bile sensitivite düşük olabilmektedir.

“Salvage cerrahi” tanımlamasındaki farklılıklar nedeniyle literatürdeki sonuçların birbirleriyle karşılaştırması doğru olmayabilir. Çünkü literatürdeki çalışmalarda endikasyonlarda farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle “salvage cerrahi” uygulaması için uygun hasta seçimi önemlidir. Diğer tedavi yöntemlerinde; nüks lokal akciğer kanserli hastalar için median sağ kalım 12 ayın altındadır (76).

Definitif tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu uygulanan definitif tedavinin etkilerinden dolayı vasküler yaralanma riski, diseksiyon güçlüğü nedeniyle mortaliteyi ve morbiditeyi artırabilmektedir (65,77). Çalışmamızda ilk 1 ay lık

mortalite 4 (%7.8) hastada gerçekleşirken, 9 (%17.64) hastada postop majör ya da minör komplikasyon gelişti. Literatürle uyumlu olarak hatta daha iyi olarak değerlendirildi sonuçlarımız.

Definitif tedavi sonrası cerrahiye kadar geçen sürede definitif tedavinin akciğer üzerindeki etkileri diseksiyon güçlüğü yaratarak da operasyonu riskli hale getirmektedir. Literatür incelendiğinde ortalama 12 haftadan uzun süreler fibrozisin artmasından dolayı cerrahi morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Çalışmamızda definitif tedavi sonrası cerrahiye geçene kadar süre ortalama 14 ± 10.89 (6 – 74) hafta olarak saptandı ve literatürle uyumlu olarak gözlendi.



6. SONUÇLAR

Definitif tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile uygulanabilir.

Lokal ileri evre hastalıkta değerlendirme multidisipliner olmalı, bu evredeki hastalarda trimodal tedaviler ve cerrahi; sağkalıma, hastalıksız sağkalıma olumlu katkıları mevcuttur.

Literatürde lokal ileri hastalık tanımı oldukça geniş bir yelpaze de değerlendirildiği için trimodal tedavilerin etkinliği açısından çalışmamızın literatüre katkısı olacaktır. Lokal ileri hastalıkta uygulanacak “salvage cerrahi” tanımı için daha fazla hasta örnekleme ile çalışmalar yapılmalıdır.

Definitif tedavi öncesi ve cerrahi öncesi invaziv mediastinal evreleme, N durumu sağkalımı önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle komplikasyon riski diğer vakalara göre yüksek olmasna rağmen, mümkün olan maksimum agresif mediastinal lenf bezi diseksiyonu sağ kalımı daha da artırabilir.

Gelişen cerrahi teknikler, görüntüleme tetkikleri ile birlikte lokal ileri hastalıkta definitif tedavi sonrası cerrahi daha uygulanabilir hale gelecektir. Belki de tedavi modalitelerinde daha fazla yer alacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory, Cancer Today, GLOBOCAN 2018; <https://gco.iarc.fr>
2. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
3. Şencan İ, Keskinçilic B (eds).Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara.
4. Alberg, A. J., Ford, J. G., & Samet, J. M. (2007). Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest Journal, 132(3_suppl), 29S-55S.
5. İtil o. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer Kanseri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34
6. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. Radiol Clin North Am. 2000; 38: 593-620.
7. Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT(eds). Lung Cancer, Philadelphia:Lippincott William and Wilkins , 2005:339
8. Swensen, S. J., Silverstein, M. D., Ilstrup, D. M., Schleck, C. D., & Edell, E. S. (1997). The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. Archives of internal medicine, 157(8), 849-855.
9. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanseri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139–46.
10. Pournazari, K., Jahangiri, P., Seraj, S. M., Khosravi, M., Arani, L., Torigian, D., & Alavi, A. (2018). PET/MRI applications in lung cancer. Journal of Nuclear Medicine, 59(supplement 1), 1157-1157.

11. Rivera, M. P., & Mehta, A. C. (2007). Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 132(3_suppl), 131S-148S.
12. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(1):11-16.
13. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33: 13-16.
14. Shannon, J. J., Bude, R. O., Orens, J. B., Becker, F. S., Whyte, R. I., Rubin, J. M., ... & Martinez, F. J. (1996). Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(4), 1424-1430.
15. Korevaar, D. A., Crombag, L. M., Cohen, J. F., Spijker, R., Bossuyt, P. M., & Annema, J. T. (2016). Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(12), 960-968.
16. Carlens, E. (1959). Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*, 36(4), 343-352.
17. World Health Organization. *Histological typing of lung tumours*. Geneva: World Health Organization, 1967.
18. World Health Organization. *Histological typing of lung tumors*. Geneva: World Health Organization, 1981.
19. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, in collaboration with LHS, Countries pf. *Histological typing of lung and pleural tumors*. Berlin: Springer, 1999.
20. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC, 2004.
21. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., ... & Geisinger, K. (2015). The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and

- radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 10(9), 1243-1260.
22. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Kerr KM, Beasley MB. *Advances in Surgical Pathology: Lung Cancer*. Philadelphia, 2011
 23. Travis WD, Brambilla, E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2015
 24. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
 25. Urer HN, Ahiskali R, Arda N, et al. Interobserver agreement among histological patterns and diagnosis in lung adenocarcinomas. *Turk Patoloji Derg* 2014;30:105-10.
 26. Histopathological and molecular features of lung cancer *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2017; 27(2):77-87
 27. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., ... & Bolejack, V. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), 39-51.
 28. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003.
 29. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International association for the study of lung cancer lung cancer staging project proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1675-84.
 30. De Leyn, P., Doooms, C., Kuzdzal, J., Lardinois, D., Passlick, B., Rami-Porta, R., ... & Weder, W. (2014). Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 45(5), 787-798.

31. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl): e211s–50s.
32. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299:540–546.
33. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37:833–839.
34. Kuz'dzał J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, Sosnicki W, Pankowski J. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy— the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:384.
35. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern cooperative oncology group. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):358–65 discussion 365–6.
36. Eberhardt W, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1515-22.
37. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Editörler: Göksel T, Özlü T. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi. Ankara. Poyraz Tıbbi Yayıncılık San. Ve Tic.Ltd.Şti. 2008; 9-77.
38. Rami-Porta, R., Wittekind, C., Goldstraw, P., & International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. (2005). Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung cancer*, 49(1), 25-33.

39. Ginsberg RH, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-23.
40. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting the pathological malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:607-12.
41. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, et al. Prediction of pathological node-negative clinical stage IA lung adenocarcinoma for optimal candidates undergoing sublobar resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1365-71.
42. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:271-4.
43. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi. Editörler: Aydın A, Ece T, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı, Tedavi, Takip. Antakya Konsensüsü. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2010; 72-114.
44. Martins RG, D'Amico TA, Loo BW Jr, et al. The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:599-613.
45. Albain K, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386.
46. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450.
47. Ettinger, D. S., Aisner, D. L., Wood, D. E., Akerley, W., Bauman, J., Chang, J. Y., ... & Govindan, R. (2018). NCCN guidelines insights: non-

small cell lung cancer, version 2.2019. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 16(7), 807-821.

48. Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, et al. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;87:995-1006.
49. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:607-608.
50. Andre F, Grunenwald D, Pignon J, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung Cancer: Evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-2989.
51. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439.
52. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181- 185.
53. Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1424-1430.
54. Shah AA, Berry M, Tzao C, et al. Induction chemoradiotherapy is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.
55. Kozower BD, Larnar JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e369S-399S.
56. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in

Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:651-65.

57. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
58. Martini N, Flettinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:1037-49.
59. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-5.
60. Edelman MJ, Gandara DR, Roach M, Benfield JR. Multimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1564-72.
61. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Post-operative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;55:986-9.
62. Kuzmik GA, Detterbeck FC, Decker RH, Boffa DJ, Wang Z, Oliva IB, Kim AW. Pulmonary resections following prior definitive chemoradiation therapy are associated with 322 acceptable survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 ;44:e66-70.
63. Krasna MJ, Gamliel Z, Burrows WM, Sonett JR, Kwong KF, Edelman MJ, et al. 324 Pneumonectomy for lung cancer after pre-operative concurrent chemotherapy and high-dose 325 radiation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:200-6.
64. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and 328 may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:718-23.

65. Yang CJ, Meyerhoff RR, Stephens SJ, Singhapricha T, Toomey CB. Long-Term Outcomes of Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer After Definitive Radiation Treatment. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1914–20.
66. Pless, M., Stupp, R., Ris, H. B., Stahel, R. A., Weder, W., Thierstein, S., ... & Zippelius, A. (2015). Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *The Lancet*, 386(9998), 1049-1056.
67. Tsitsias T, Boulemden A, Ang K et al. The N2 paradox: similar outcomes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 882–887.
68. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2660–2666.
69. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J*. 2005;26:192-197.
70. Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol*. 2015;33:4194-4201.
71. Yang CF, Adil SM, Anderson KL, et al. Impact of patient selection and treatment strategies on outcomes after lobectomy for biopsy-proven stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1607-1613.
72. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1229- 1235.
73. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, , et al. Restaging the mediastinum in non-small cell lung cancer after induction therapy: non-invasive versus invasive procedures. *Acta Chir Belg*. 2011;111:161- 164.

74. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:824-828.
75. Van Schil, P. E., Yogeswaran, K., Hendriks, J. M., Lauwers, P., & Faivre-Finn, C. (2017). Advances in the use of surgery and multimodality treatment for N2 non-small cell lung cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 17(6), 555-561.
76. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*. 2006;1(9): 1042–58.
77. Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG, Kurland BF, Eaton KD, Wood DE. Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 1632–8; discussion 38–9.

8. ÖZGEÇMİŞ

Ünvanı, Adı Soyadı: Dr. Özgür Öztürk

Doğum Tarihi / Yeri: 25/09/1986, Adapazarı

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

Askerlik ile İlişği: Yok

Yabancı Dil: İngilizce

Branş: Göğüs Cerrahisi

İletişim Adresi: Adalet mah. 1645/20. sok. Filinta sitesi No:5 K:3 D:11 Bayraklı /

İzmir

E-mail: ozgurozturk54@hotmail.com

Eğitimi:

- SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM, İzmir, 2019
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2010
- Arifiye Anadolu Öğretmen Lisesi, Sakarya, 2004
- Zonguldak Ereğli Cumhuriyet İlköğretim Okulu, Zonguldak, 2004
- Arifiye Bekir Sıtkı Durgun İlköğretim Okulu, Sakarya, 2003

Çalıştığı Kurumlar:

- SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM, İzmir, 2013 – 2019
- Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kırıkkale, 2012 - 2013
- Ardahan Posof İlçe Devlet Hastanesi, Ardahan, 2010 - 2012