



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA
HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE MASADA
CERRAHİ PATOLOJİK EVRELEMENİN İNTRAPARANKİMAL
DİSSEKE EDİLEN LENF NODUNA ETKİSİ**

Sipan Bilek



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS
HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA
HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE MASADA
CERRAHİ PATOLOJİK EVRELEMENİN İNTRAPARANKİMAL
DİSSEKE EDİLEN LENF NODUNA ETKİSİ**

Sipan Bilek

Prof. Dr. S. Volkan BAYSUNGUR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	i
RESİM LİSTESİ	ii
TABLO LİSTESİ	iii
GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
GİRİŞ	1
Akciğerin cerrahi anatomisi	1
Akciğerin dolaşım anatomisi	4
Akciğerin lenfatik sistemi	5
Akciğer kanserine genel bakış ve kanser epidemiyoloji	10
Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflama	11
Akciğer kanserinde tanı ve evreleme	17
Küçük hücre dışı akciğer kanserinin cerrahi tedavisi	19
Rezeksiyon sonrası küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım	20
Amaç	22
MATERYAL VE METOT	23
Hasta seçimi	23
Teknik	24
Hasta grupları	28
Verilerin İstatistiksel Analizi	29
BULGULAR	30
TNM 8 Evreleme	47
TARTIŞMA	50
Kısıtlılıklar	62
SONUÇ	63
KAYNAKLAR	65

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1. Trakeobronşiyal ağaç ve segmentler	3
Resim 2. Uluslararası Akciğer Derneği tarafından önerilen lenf nodu haritası	6
Resim 3. Akciğerde lenfatik drenaj yolları	8
Resim 4. Formaldehit solüsyonuna girmemiş piyes görüntüsü	20
Resim 5. Formaldehit solüsyonuna girmiş piyes görüntüsü	20
Resim 6. Diseke edilen lenf nodlarının şematik görünümü	23

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Rejyonel lenf nodu istasyonları	5
Tablo 2. Akciğerin malign tümörlerinin 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması	12
Tablo 3. 2011 IASLC/ATS/ERS rezeke edilen spesimenlerde akciğer adenokarsinom sınıflaması	13
Tablo 4. Küçük hücre dışı akciğer kanseri için 8. TNM evrelemesi (2016)	15
Tablo 5. 8. TNM evrelemesi için önerilen lenf nodu değişiklikleri	18
Tablo 6. Resim 6’da verilen şemadaki lenf nodu istasyonlarının açılımı	24
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 8. Cerrahi ve patoloji gruplarının T boyutu ve evresi, TNM evreleri	28
Tablo 9. Patoloji ve cerrahi gruplarının tümör diferansiyasyonları, visseral tutulumları	29
Tablo 10. Rezeksiyon tip ve taraf dağılımları	30
Tablo 11. Cerrahi ve patoloji gruplarının lenf nodu sayıları ve pozitiflik sayıları	31
Tablo 12. Takip Süresi (Ay) ortalamaları ve sağkalım oranları	32
Tablo 13. Patolojik evreleme ve cerrahi gruplarının sağkalım analizi	32
Tablo 14. Lenf nodu tutulumuna göre grupların yaş ve cinsiyet dağılımı	34
Tablo 15. Lenf nodu tutulumuna göre T boyutu, T evresi ve TNM 8 evrelemesi	36

Tablo 16. Lenf nodu tutulumuna göre tümör diferansiyasyonu dağılımları ve visseral plevra tutulumları	37
Tablo 17. Lenf nodu tutulumuna göre grupların taraf ve rezeksiyon tipleri dağılımı	38
Tablo 18. Lenf nodu tutulumuna göre grupların takip süreleri ve sağkalım durumları	39
Tablo 19. Lenf nodu tutulumlarına göre grupların yıllara göre sağkalım oranları	40
Tablo 20. N0, Tek N1, Multiple N1 gruplarının yaş, cinsiyet ve kitle boyutları dağılımları	42
Tablo 21. Lenf nodu tutulumuna göre T boyutu, T evresi ve TNM 8 evrelemesi	43
Tablo 22. Histolojik tipleri, tümör diferansiyasyonları ve visseral tutulum açısından grupların dağılımı	45
Tablo 23. Lenf nodu tutulumlarına göre rezeksiyon tipleri ve rezeksiyon tarafları	46
Tablo 24. Lenf nodu tutulumlarına göre takip süresi ve sağkalım durumu	47
Tablo 25. Lenf nodu tutulumlarına göre yıllık sağkalım	48
Tablo 26. Lenf nodu tutulum durumu ve mortalite	49

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Grafik 1. Grupların histolojik dağılımları	27
Grafik 2. Patoloji ve cerrahi gruplarının lenf nodu pozitiflikleri dağılımları	31
Grafik 3. Patoloji ve cerrahi gruplarının sağkalımının aylara göre seyri	33
Grafik 4. Lenf nodu tutulumuna göre cinsiyet dağılım grafiği	34
Grafik 5. Sağ taraf rezeksiyon tipleri dağılımları	38
Grafik 6. Sol taraf rezeksiyon tipleri dağılımları	39
Grafik 7. Lenf nodu tutulumlarına göre grupların aylara göre sağkalım durumu	41
Grafik 8. Lenf nodu tutulumuna göre grupların histolojik tiplerine göre dağılımı	44
Grafik 9. Lenf nodu tutulumlarına göre yıllık sağkalım	48
Grafik 10. Lenf nodu tutulumu ve mortalitenin aya göre seyri	49

KISALTMALAR

IARC	Uluslararası Kansere Araştırma Birliği
IASLC	Uluslararası Akciğer Kansere Araştırma Birliği
ATS	Amerikan Toraks Derneği
ERS	Avrupa Solunum Derneği
BAK	Bronkoalveoler karsinom
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi/ Bilgisayarlı tomografi
EBUS	Endobronşial ultrasonografik endoskopi
EUS	Özofageal endoskopik ultrasonografi
VATS	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
FVC	Zorlu vital kapasite
FEV1	Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
DLCO	Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
VO2maks	Maksimal oksijen tüketim hızı
SUVmaks	Maksimum standardize tutulum değeri
LN_s	Pozitif gelen N1 lenf nodu sayısı

NCSS Number Cruncher Statistical System

N1+ N1 lenf nodu pozitif olan

N1- N1 lenf nodu pozitif olmayan

N0 N1 lenf nodu pozitifliği bulunmayan

Tek N1+ Tek N1 pozitif olan

Multiple N1+ Birden fazla sayıda N1 pozitif olan



GİRİŞ

Akciğerin cerrahi anatomisi

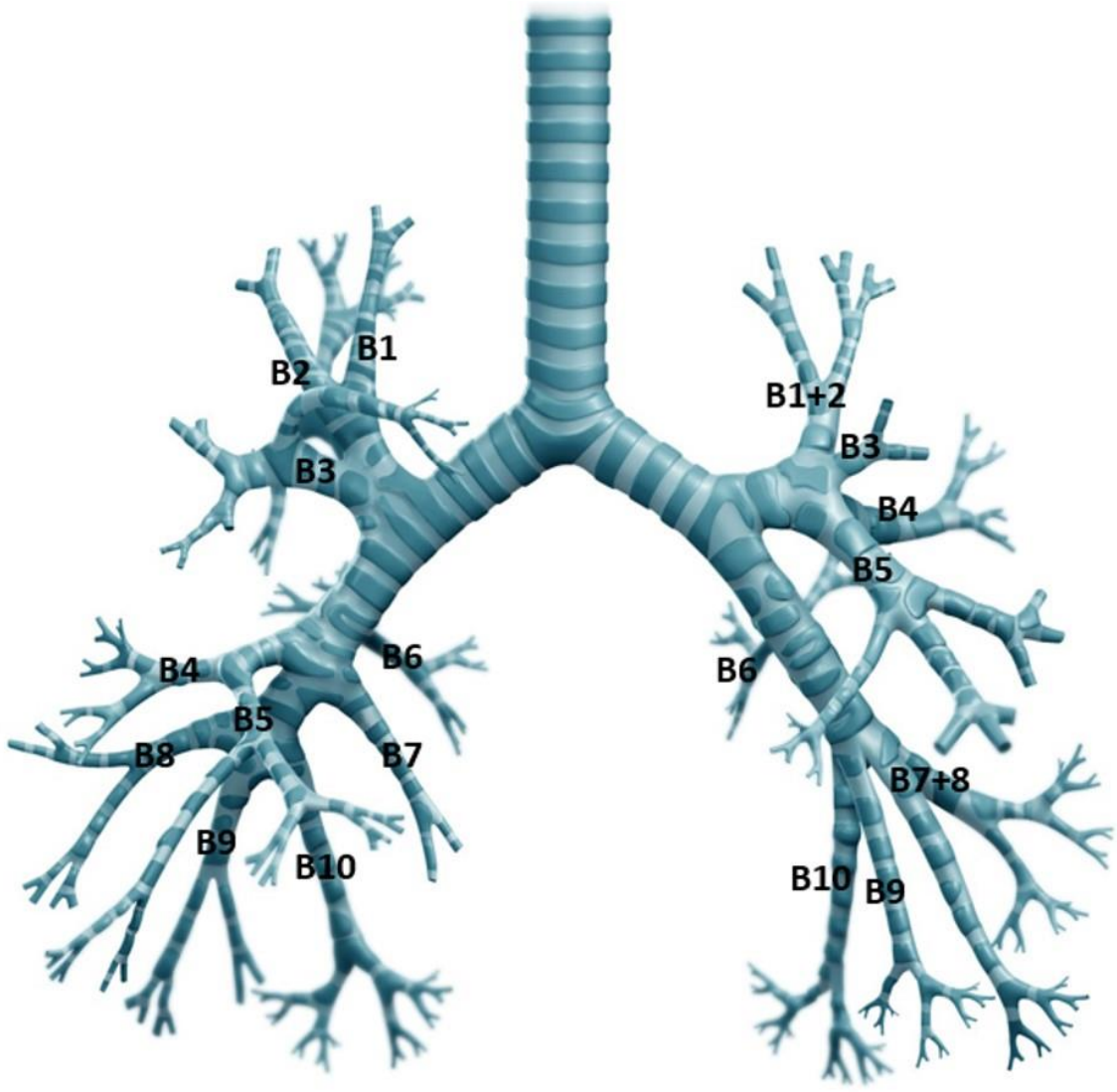
Sağ akciğer, sol akciğere kıyasla daha uzun bir yapıya sahip olup üç lob içerir. Buna karşın, sol akciğer iki lobdan meydana gelir. Sağ taraftaki oblik (majör) fissür, alt lobu üst ve orta loblardan ayırırken, sol tarafta aynı fissür, üst ve alt lobları birbirinden ayırır. Sağ akciğerde, üst ve orta lobu ayıran yatay (minör) fissür bulunur; ancak sol akciğerde bu yoktur. Üst lobun ön bölgesi ile orta lob arasındaki birleşim, hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde görülen, minör fissürün tamamlanmamış olması durumuyla karakterizedir. Akciğerde normalde var olmayan fissürlerin oluşması, ek lobların (aksesuar loblar) gelişimine yol açar. En yaygın rastlanan ek loblar sırasıyla posterior aksesuar (superior), inferior aksesuar, sol akciğerde orta lob ve azigos lobudur. Azigos lobu, aslında bir lob olmamakla birlikte, sağ tarafta azigos veninin anormal bir şekilde seyrederek üst lobun apikal ve posterior segmentlerinin bir kısmını ayırmasıyla oluşur ve toplumda yaklaşık %0,5-1 oranında bulunur.

Akciğerler, sağda toplam 10, solda ise 8 segment içerir. Sağ üst lobun segmentleri apikal (B1), posterior (B2) ve anterior (B3); orta lobun segmentleri lateral (B4) ve medial (B5); alt lobun segmentleri ise superior (B6), mediobazal (B7), anterobazal (B8), laterobazal (B9) ve posterobazal (B10) olarak adlandırılır. Sol üst lobun segmentleri apikoposterior (B1+2), anterior (B3), superior lingula (B4) ve inferior lingula (B5) olmak üzere ayrılır; alt lobun segmentleri ise superior (B6), anteromedial (B7+8), laterobazal (B9) ve posterobazal (B10) olarak sınıflanır.

Trakea, yaklaşık 4-5. torasik vertebra seviyesinde ikiye ayrılarak sağ ve sol ana bronşları oluşturur. Sağ ana bronş, kalbin pozisyonundan ötürü trakeanın doğal bir uzantısı gibi devam ederken, sol ana bronş daha dik bir açıyla daha yatay bir yön izler. Sağ ana bronştan ayrıldıktan yaklaşık 1,2 cm sonra sağ üst lob bronşu gelir ve bu, ortalama 1 cm

uzunluğundadır. Sağ ana bronş, üst lob bronşundan ayrıldıktan sonra intermedier bronş adını alır ve yaklaşık 1,7-2 cm sonra orta lob bronşuna ayrılır. Orta lob bronşu daha sonra medial ve lateral segmentlere ayrılır. İntermedier bronş, alt lobun superior segment bronşuna ayrıldıktan sonra devam eder ve bazal segment bronşlarına bölünür.

Sol ana bronş, sağ ana bronşa göre daha uzundur ve ilk dallanması sol üst lob bronşudur, bu yaklaşık 4-6 cm sonra gerçekleşir. Sol üst lob bronşu, yaklaşık 1-1,5 cm uzunluğunda olup, superior ve inferior dallara ayrılır. Superior dal, apikoposterior ve anterior segmentleri, inferior dal ise linguler segmentleri besler ve yaklaşık 1-2 cm uzunluğundadır. Üst lob bronş ağzından yaklaşık 0,5 cm sonra, alt lobun ilk dalı olan superior segment dalı bronş ayrılır. Bazal kök, bazal segment bronşlarını oluşturmada önce ortalama 1,5 cm daha ilerler(1).



Resim 1. Trakeobronşiyal ağaç ve segmentler

Akciğerin dolaşım anatomisi

Sağ ventrikülün sol tarafından başlayan ana pulmoner arter, sol ana bronşa doğru ilerler ve sol ana bronşun önünde ikiye bölünür. Sol ana pulmoner arter, sağa kıyasla daha kısa bir yapıya sahiptir; ancak, sol pulmoner arterin perikard dışı bölümü, sağ ana pulmoner artere göre daha uzun bir yol izler. Sağ ana pulmoner arterin ilk şubesi trunkus anterior'dur ve bu, üst lobun ana kan kaynağını oluşturur. İnterlobar arter, posterior segmenti besleyen arteri verir ve genelde intermedier bronşun önünden geçer. Orta lob arteri, minör ve majör fissürlerin kesiştiği noktada interlobar arterin anteromedial kısmından ayrılır. Alt lobun superior segment arteri, orta lob arterinin tam karşısında, posterior bölgeden başlayarak aşağıya doğru ilerler ve bazal segmentlere dallanır. Sol ana pulmoner arter, sağa göre daha üst ve arkada konumlanır ve ilk dalını vermeden önce ekstraplevral bir yol izler. En çok çeşitliliğe sahip olan arter, sol üst lob arteridir ve genellikle ortalama 4 (2-7) dal verir. Superior segment arteri, genellikle interlobar arterin posterior kısmından ve linguler arterin karşısından ayrılır ve daha sonra altta kalan bazal segment arterlerine dallanmak üzere common bazal adını alır.

Her iki tarafta da, üst ve alt lobları drene eden toplam dört pulmoner ven dalı bulunur. Sağ superior pulmoner ven, sağ ana pulmoner arterin antero-inferior bölgesinde yer alır ve üst ve orta lobların drenajını sağlar; bu ven dört daldan oluşur. Orta lob veni de genellikle superior vene boşalır, ancak bazen atriuma doğrudan veya daha nadiren inferior pulmoner vene döküldüğü durumlar da gözlemlenebilir. Inferior pulmoner ven, superior venden daha postero-inferior bir konumda bulunur ve genellikle alt lobun drenajını sağlayan iki dala ayrılır. Sol taraftaki superior pulmoner ven, üst lobun drenajını sağlarken, daha postero-inferiorda bulunan inferior pulmoner ven, alt lobun drenajından sorumludur.

Sağ ana pulmoner arter, superior vena kava'nın ve çıkan aortun arkasında konumlanır. Superior vena kava'nın arkasında bulunan Allison çıkmazı, postkaval çıkmazının üst kısmını oluşturur. Aorta, innominate arter, interkostal ve subklavian arterler, bronşial arterlerin başlangıç noktaları arasındadır. Bronşial arterlerde sıkça görülen varyasyonlar, genellikle sağ tarafta bir, sol tarafta ise iki bronşial arter şeklinde bulunur(1,2).

Akciğerin lenfatik sistemi

Kanser hücreleri, yerel invazyon sonrası hem lenfatik hem de kan yoluyla yayılım gösterirler. Akciğer kanserleri de bu genel süreci takip eder. Akciğerlerin lenfatik drenaj sistemi, bronşlardan başlayıp hilus üzerinden mediastinal lenf nodlarına doğru tek yönlü bir akış izler. Bu nedenle, kanserin doğru bir şekilde evrenmesi için rezeksiyon işleminden sonra hilus ve mediasten lenf nodlarının dikkatlice çıkarılması büyük öneme sahiptir. Bu süreçte, %25 oranında skip metastazın (doğrudan lenf nodlarına yayılım) mümkün olduğu gözlemlenmiştir. Akciğerler ve mediastenin lenfatik sistemi, geniş bir yayılım ve çeşitlilik sergiler, bu da sistem hakkında farklı tanımlamaların yapılmasına yol açmıştır(2). Akciğerlerdeki lenfatik sistemin detayları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Rejyonel lenf nodu istasyonları

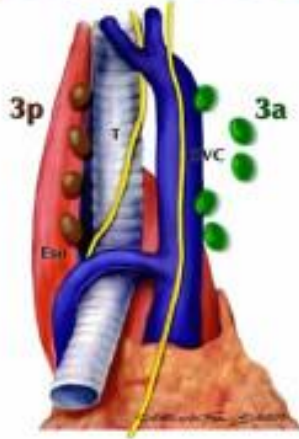
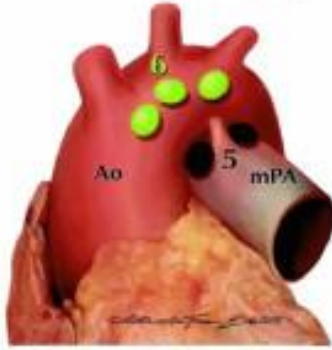
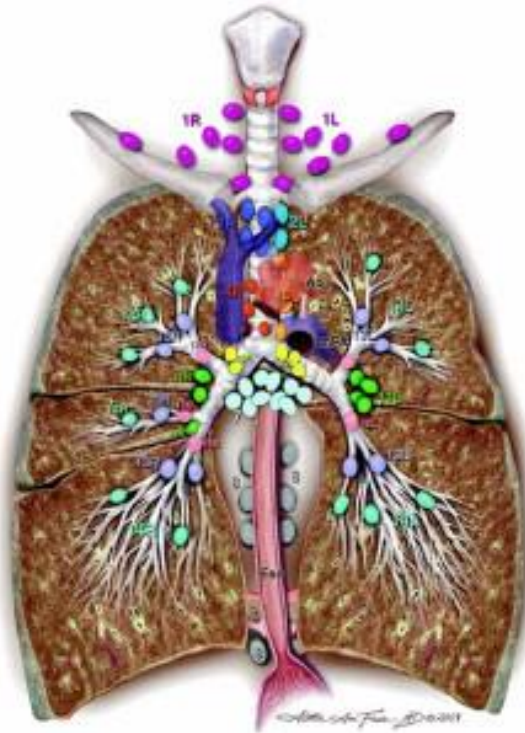
<i>İstasyon Numarası</i>	<i>Lenf Nodu İstasyonları</i>	<i>Açıklama</i>
1	<i>Yüksek Mediastinal</i>	<i>Sol innominate venin üzerindeki lenf nodları.</i>
2	<i>Üst Paratrakeal</i>	<i>Aortik ark ile yüksek mediastinal istasyonun alt sınırı arasındaki lenf nodları.</i>
3	<i>Prevasküler ve Retrotrakeal</i>	<i>Vena kava önündeki (3A) ve trakeanın arkasındaki (3P) lenf nodları.</i>
4	<i>Alt Paratrakeal</i>	<i>Aortik arkın üst kısmından ana bronşların ayrıldığı yere kadar olan lenf nodları.</i>
5	<i>Subaortik</i>	<i>Aortopulmoner pencere içinde yer alan lenf nodları.</i>
6	<i>Paraaortik</i>	<i>Çıkan aortun veya frenik sinirin önündeki lenf nodları.</i>
7	<i>Subkarinal</i>	<i>Trakeanın ikiye ayrıldığı karinanın hemen altında bulunan lenf nodları.</i>
8	<i>Paraözofageal</i>	<i>Özofagusun komşuluğundaki, subkarinal istasyonlar dışında kalan lenf nodları.</i>
9	<i>Pulmoner Ligaman</i>	<i>Pulmoner ligaman içindeki lenf nodları.</i>

10	<i>Hiler</i>	<i>Ana bronşlar üzerinde, ilk dal ayrımına kadar olan lenf nodları.</i>
11	<i>Interlober</i>	<i>İki lob bronşu arasındaki lenf nodları.</i>
12	<i>Lober</i>	<i>Distal lob bronşlarının komşuluğundaki lenf nodları.</i>
13	<i>Segmental</i>	<i>Her bir segment bronşunun çevresindeki lenf nodları.</i>
14	<i>Subsegmental</i>	<i>Subsegment bronşlarının çevresindeki lenf nodları.</i>

Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest. 1997;111:1718-23.

Resim 2: Uluslararası Akciğer Derneği tarafından önerilen lenf nodu haritası





Supraclavicular zone
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

Upper zone
 2R Upper Paratracheal (right)
 2L Upper Paratracheal (left)
 3a Prevascular
 3p Retrotracheal
 4R Lower Paratracheal (right)
 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES

AP zone
 5 Subaortic
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone
 7 Subcarinal
Lower zone
 8 Paraesophageal (below carina)
 9 Pulmonary ligament

N1 NODES

Hilar/Interlobar zone
 10 Hilar
 11 Interlobar
Peripheral zone
 12 Lobar
 13 Segmental
 14 Subsegmental

International Association for the Study of Lung Cancer lymph node map.

Akciğerlerden mediastene olan lenfatik drenaj yolu, sağ ve sol akciğerlerin kendi özgün yollarını takip eder. Sağ akciğerde, lenfatik drenaj üst lobun apikal (%50 vakada anterior

segment dahil) ve posterior segmentlerinden başlayıp hilusa ve oradan paratrakeal lenf nodlarına doğru ilerler. Bu drenaj daha sonra sağ skalen lenf nodlarına kadar uzanır. Bu genel yolu takip etmeyen durumlar için, drenaj ön mediastinal lenf nodlarına veya subkarinal lenf nodlarına doğru yönelir. Subkarinal lenf nodlarından sağ skalen lenf nodlarına ulaşabilmek için drenaj, pretrakeal ve ipsilateral paratrakeal lenf nodlarından geçmektedir. Subkarinal lenf nodlarından gelen akımın küçük bir bölümü ise karşı tarafın paratrakeal lenf nodlarına ilerler. Öte yandan, sağ ön mediastinal bölgeden gelen lenfatik akım, sol innominate ven etrafındaki lenf nodları üzerinden sol ön mediastinal lenf nodlarına ve oradan sol skalen lenf nodlarına akar. Orta lob ve superior segmentin lenfatik drenajı, sağ üst trakeobronşiyal veya subkarinal lenf nodlarından üst paratrakeal lenf nodlarına doğru bir yol izler. Lenfatik drenajın bir kısmı, subkarinal lenf nodlarından anterior paratrakeal lenf nodlarına ve ardından sol paratrakeal veya sağ ön mediastinal lenf nodlarına yönelir. Sağ alt lobun bazal segmentlerinden gelen lenfatik drenajın büyük bir kısmı subkarinal lenf nodlarına boşalır ve buradan ipsilateral alt ve üst paratrakeal lenf nodlarına ve nihayetinde sağ skalen lenf nodlarına drene olur.

Sol akciğer lenfatik drenajı dört ana yoldan birini izler. İlk yol, subaortik lenf nodlarından geçerek ikiye ayrılır; bir kolu sol rekürren larengeal sinir ile birlikte ilerleyip sol yüksek mediastinal lenf nodlarına ulaşırken, diğeri sol vagus siniri ile birlikte ilerleyip sol skalen lenf nodlarına ulaşır. İkinci yol, paraaortik lenf nodlarından geçip, sol frenik sinir ile birlikte sol ön mediastinal lenf nodlarına uğrar ve sonunda sol skalen lenf nodlarına varır. Üçüncü yol, sol ana bronş çevresindeki lenf nodlarından başlayıp, sol üst trakeobronşiyal ve paratrakeal lenf nodlarına ilerler. Bu drenaj trakeobronşiyal lenf nodlarında ikiye ayrılır ve bir kolu mediasteninin sağ tarafından sağ üst pretrakeal nodlara, diğer kolu ise trakeanın solundan sol yüksek mediastinal lenf nodlarına yönelir. Dördüncü yol, sol ana bronşun altından geçerek subkarinal lenf nodlarına ulaşır ve buradan ya sağ üst trakeobronşiyal nodlara veya inferior

pretrakeal nodlardan sağ üst paratrakeal nodlara ilerler. Bu akımın bir kısmı, trakeanın sol tarafından yüksek mediastinal lenf nodlarına doğru devam eder (Resim 2) (4).

Mediastenin lenfatik sistemi, kompleks bir yapıya sahip olup, alt ve üst mediasten olmak üzere iki ana bölgeye ayrılır. Üst mediastende, sağ ve sol tarafta bulunan ikişer büyük ve ikişer küçük olmak üzere toplam sekiz adet lenfatik zincir bulunur. Alt mediastende ise bir büyük lenfatik zincir, sağ ve sol pulmoner ligamanlarda bulunan iki küçük lenfatik zincir ve daha az sıklıkta rastlanan jukstaözofageal lenf nodu grubu yer alır.

Üst mediasteninin sağ tarafındaki en önemli büyük lenfatik zincir, paratrakeal veya pretrakeal zincirdir ve karina önünden geçerek sağ supraklavikular fossaya uzanır. Bu fossada bulunan üç lenf nodu grubu, prevasküler, sağ paratrakeal ve sol paratrakeal lenf nodlarıdır. İkinci büyük lenfatik zincir, trakeanın arkasında yer alan trakeoözofageal zincirdir. Sağ taraftaki küçük lenfatik zincirler, frenik lenf nodu grubunu ve azigos veni arkı lenf nodu grubunu içerir ve bu ikinci zincir genellikle duktus torasikusa doğrudan bağlanır, etrafında nadiren lenf nodu bulunur.

Sol üst mediastende, preaortik karotis lenf nodu grubu, ligamentum arteriozumun hizasında büyük bir lenf nodu olarak başlar ve frenik sinirin önünden ve vagus sinirinin arkasından geçerek servikal bölgeye ilerler. İkinci büyük lenf nodu grubu, sol üst bronşial ve rekürren lenf nodu grubunu içerir ve bu grup, sağdaki trakeoözofageal lenf nodu grubuna bağlanır. Sol taraftaki küçük lenf nodu zincirleri, frenik sinir ve aortik ark lenf nodlarından oluşur.

Alt mediastende yer alan intertrakeobronşial lenf nodları üç bölümden oluşur: subkarinal, sağ ana bronş altı ve sol ana bronş altı lenf nodu grupları. Her iki tarafın pulmoner ligamanları, kendi tarafının bazal segmentlerden drenajı alır ve genellikle bu drenajı intertrakeobronşial lenf nodlarına iletir. Ancak, vakaların %40'ında pulmoner ligamandan

gelen drenaj, abdominal lenf nodları üzerinden ya da doğrudan duktus torasikusa boşalır. Ayrıca, %28 vakada akciğerden gelen lenfatik drenaj, bronkopulmoner lenf nodlarına uğramadan direkt mediasten lenf nodlarına drene olur.

Akciğer kanserine genel bakış ve kanser epidemiyoloji

Küresel olarak kanser vakaları ve kanserle ilişkili ölüm oranları artış göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıkların ardından, kanser dünya genelinde en yaygın ikinci ölüm nedenidir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde, akciğer kanserinden kaynaklanan ölümler kolorektal, meme ve prostat kanserinden daha fazladır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan son raporlara göre, akciğer kanseri global çapta hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür. Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerde de dünya çapında önde gelen sebeptir. Yıllık olarak milyonlarca yeni vaka tespit edilmiş olup, tüm kanser vakalarının önemli bir yüzdesini oluşturmaktadır. Erkekler arasında, hem insidans hem de ölüm oranları bakımından akciğer kanseri ilk sıradadır. Ülkemizde de yeni akciğer kanseri vakalarının büyük bir kısmı erkeklerde görülürken, kadınlarda bu oran daha düşüktür. Kadınlarda en yay

Yaygın kanserler arasında akciğer kanseri, meme ve tiroid kanserlerinin ardından önemli bir yer tutmaktadır, özellikle mortalite oranları açısından erkeklerde birinci, kadınlarda ise ön sıralarda yer almaktadır.

Akciğer kanseri, geçmişten günümüze dek en yaygın kanser türleri arasında yer almayı sürdürmektedir. Kanser oluşumunu tetikleyen çeşitli çevresel faktörler arasında asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, arsenik, radon, iyonize radyasyon, haloeterler ve moleküler genetik faktörler gibi maddeler bulunmaktadır. Ayrıca aile öyküsü, belirli diyet faktörleri, diğer akciğer hastalıkları ve pasif sigara dumanına maruz kalma gibi faktörler de

riski artırabilir. Bununla birlikte, düzenli fiziksel aktivite ve spor yapan bireylerde kanser riskinin belirgin şekilde azaldığı bilimsel çalışmalarla desteklenmektedir(3).

Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflama

Akciğer kanserleri, çeşitlilik gösteren tümör tiplerini içinde barındırır ve bunların büyük bir bölümünü (%90-95) karsinomlar oluşturur. Bu kanserler içinde bronşiyal karsinoid tümörler daha az sıklıkta (%5) görülürken, mezenkimal tümörler ve diğer türler daha nadir (%2-5) olarak karşımıza çıkar. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında yayınladığı sınıflandırma, akciğer kanserlerinin tanımlanması ve sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan metod olarak kabul edilmektedir(4).

Akciğer kanseri gelişiminde öncü lezyonlar olarak kabul edilen üç ana tip bulunmaktadır: atipik adenomatöz hiperplazi, skuamöz metaplazi ve displazi, ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi. Adenokarsinom, özellikle gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan akciğer kanseri tipidir ve tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %35-40'ını oluşturur. Adenokarsinom, sigara içenlerde yaygın olsa da, içmeyenler arasında, özellikle de kadınlarda, en sık görülen türdür ve diğer akciğer kanserleriyle kıyaslandığında daha çok periferik kitleler oluşturma eğilimindedir.

2011 yılında, Uluslararası Akciğer Kanser Araştırma Birliği (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yeni bir akciğer adenokarsinom sınıflaması önerilmiştir. Bu yeni sınıflama, daha önce kullanılan bronkoalveoler karsinom (BAK) terimini kapsam dışı bırakacak şekilde geniş bir tümör yelpazesini içermektedir.

Skuamöz hücreli karsinomlar, akciğer karsinomlarının yaklaşık %25-30'unu oluşturur ve bu tümörlerin büyük çoğunluğu (%90) sigara içen bireylerde görülür. Bu tür kanserler, kavite oluşturma eğilimi gösterir ve genellikle merkezi bir konumda bulunur.

İmmünohistokimya boyamada, p63, sitokeratin 5/6 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin (34ßE12) gibi belirteçler pozitif olarak tespit edilir, bu da tanı sürecinde önemli rol oynar.

Akciğer karsinomlarının %25-30'unu skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur ve bunların %90'ı sigara içenlerde ortaya çıkar. Kavitasyon gösterebilir ve çoğu santral yerleşimlidir. Patolojide immünohistokimya boyamada p63, sitokeratin 5/6, yüksek molekül ağırlıklı keratin (34ßE12) pozitifler (5).

Tablo 2. Akciğerin malign tümörlerinin 2021 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Epithelial tumors
<i>Papillomas</i>
Squamous cell papilloma, NOS
Squamous cell papilloma, inverted
Glandular papilloma
Mixed squamous cell and glandular papilloma
<i>Adenomas</i>
Sclerosing pneumocytoma
Alveolar adenoma
Papillary adenoma
Bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumor ^a
Mucinous cystadenoma
Mucous gland adenoma
<i>Precursor glandular lesions</i>
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ
Adenocarcinoma in situ, nonmucinous

Adenocarcinoma in situ, mucinous
<i>Adenocarcinomas</i>
<i>Minimally invasive adenocarcinoma</i>
Minimally invasive adenocarcinoma, nonmucinous
Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous
<i>Invasive nonmucinous adenocarcinoma</i>
Lepidic adenocarcinoma
Acinar adenocarcinoma
Papillary adenocarcinoma
Micropapillary adenocarcinoma
Solid adenocarcinoma
<i>Invasive mucinous adenocarcinoma</i>
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma
Colloid adenocarcinoma
Fetal adenocarcinoma
Adenocarcinoma, enteric type
Adenocarcinoma, NOS
<i>Squamous precursor lesions</i>
Squamous cell carcinoma in situ
Mild squamous dysplasia
Moderate squamous dysplasia
Severe squamous dysplasia
<i>Squamous cell carcinomas</i>
Squamous cell carcinoma, NOS
Squamous cell carcinoma, keratinizing
Squamous cell carcinoma, nonkeratinizing
Basaloid squamous cell carcinoma
Lymphoepithelial carcinoma
<i>Large cell carcinomas</i>
Large cell carcinoma
<i>Adenosquamous carcinomas</i>
Adenosquamous carcinoma

<i>Sarcomatoid carcinomas</i>
Pleomorphic carcinoma
Giant cell carcinoma
Spindle cell carcinoma
Pulmonary blastoma
Carcinosarcoma
<i>Other epithelial tumors</i>
NUT carcinoma
Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor ^a
<i>Salivary gland-type tumors</i>
Pleomorphic adenoma
Adenoid cystic carcinoma
Epithelial-myoepithelial carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma
Hyalinizing clear cell carcinoma ^a
Myoepithelioma
Myoepithelial carcinoma
Lung neuroendocrine neoplasms
<i>Precursor lesion</i>
Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia
<i>Neuroendocrine tumors</i>
Carcinoid tumor, NOS/neuroendocrine tumor, NOS
Typical carcinoid/neuroendocrine tumor, grade 1
Atypical carcinoid/neuroendocrine tumor, grade 2
<i>Neuroendocrine carcinomas</i>
Small cell carcinoma
Combined small cell carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma
Combined large cell neuroendocrine carcinoma
Tumors of ectopic tissues
Melanoma
Meningioma

Mesenchymal tumors specific to the lung
Pulmonary hamartoma
Chondroma
Diffuse lymphangiomatosis ^a
Pleuropulmonary blastoma
Intimal sarcoma
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor
Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion
<i>PEComatous tumors</i>
Lymphangioliomyomatosis
PEComa, benign
PEComa, malignant
Hematolymphoid tumors
MALT lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Lymphomatoid granulomatosis, NOS
Lymphomatoid granulomatosis, grade 1
Lymphomatoid granulomatosis, grade 2
Lymphomatoid granulomatosis, grade 3
Intravascular large B-cell lymphoma
Langerhans cell histiocytosis
Erdheim–Chester disease

Tablo 3. Terminology in Small Biopsy and Cytology Versus Resection Specimens for Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma

Morphology/Stains	Terminology for Small Biopsies and Cytology Specimens	Terminology for Resection Specimens
Morphologic squamous cell patterns clearly present	Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present		
	Adenocarcinoma (list the	Adenocarcinoma

Morphology/Stains	Terminology for Small Biopsies and Cytology Specimens	Terminology for Resection Specimens
	patterns in the diagnosis)	Predominant pattern: Lepidic Acinar Papillary Solid Micropapillary
	Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, list the differential diagnosis on the right and add a comment that an invasive component cannot be excluded)	Minimally invasive adenocarcinoma, adenocarcinoma in situ, or an invasive adenocarcinoma with a lepidic component
	Invasive mucinous adenocarcinoma (list the patterns; use the term “mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern” if pure lepidic pattern and mention the differential diagnosis listed on the right)	Invasive mucinous adenocarcinoma
		Minimally invasive adenocarcinoma or adenocarcinoma in situ, mucinous type
	Adenocarcinoma with colloid features	Colloid adenocarcinoma
	Adenocarcinoma with fetal features	Fetal adenocarcinoma
	Adenocarcinoma with enteric features ^a	Enteric adenocarcinoma
Morphologic squamous cell patterns not present, but supported by stains (i.e., p40+)	Nonsmall cell carcinoma, favor squamous cell carcinoma ^b	Squamous cell carcinoma (nonkeratinizing pattern may be a component of the tumor) ^b
Morphologic adenocarcinoma patterns not present, but supported by special stains (i.e., TTF1+)	Nonsmall cell carcinoma, favor adenocarcinoma ^b	Adenocarcinoma (solid pattern may be just one component of the tumor) ^b
No clear adenocarcinoma, squamous, or neuroendocrine morphology or staining pattern	Nonsmall cell carcinoma NOS ^{a,c}	Large cell carcinoma

IARC, International Agency for Research on Cancer; NOS, not otherwise specified.

Reprinted from WHO Classification of Tumours, Thoracic Tumours, Fifth Edition. Travis WD, Al Dayel FH, Bubendorf L, Chung JH, Rekhtman N and Scagliotti G. Tumours of the lung. Page 30, IARC, 2021.

^a Metastatic carcinomas should be carefully excluded with clinical and appropriate but judicious immunohistochemical examination.

^b The categories do not always correspond to solid-predominant adenocarcinoma or nonkeratinizing squamous cell carcinoma, respectively. Poorly differentiated components in adenocarcinoma or squamous cell carcinoma may be sampled.

^c The nonsmall cell carcinoma-NOS pattern can be seen not only in large cell carcinomas but also when the solid, poorly differentiated component of adenocarcinomas or squamous cell carcinomas is sampled but does not express immunohistochemical markers or mucin.

Akciğer kanserlerinin sınıflandırılması, teşhis ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynar. 2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan yeni sınıflama, 2015 sınıflamasına kıyasla akciğer tümörlerinin tanımlanmasında

ve tedavisinde önemli ilerlemeleri yansıtmaktadır (6). Bu güncelleme, moleküler patolojinin gelişimi, minimal invaziv tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve histopatolojik özelliklerin daha detaylı değerlendirilmesi gibi alanlardaki ilerlemeleri dikkate alarak, akciğer tümörlerinin daha hassas bir şekilde tanımlanmasını ve sınıflandırılmasını hedeflemektedir. Yeni sınıflama, özellikle genetik testlerin önemini ve bu testlerin tümör tiplerinin belirlenmesi ile moleküler tabanlı tedavi stratejilerinin geliştirilmesindeki rolünü vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, hastalara daha kişiselleştirilmiş tedavi planları sunma kapasitesini artırmaktadır. Ayrıca, minimal invaziv tanı teknikleriyle elde edilen küçük tanı örneklerinin sınıflandırılması, tanı sürecinin optimize edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu yöntemler, hastaların daha az invaziv prosedürlere maruz kalmalarını ve daha hızlı iyileşme süreçleri yaşamalarını sağlar. Histolojik paternlerin belirlenmesine ve formal derecelendirme sistemlerinin kullanımına olan bu yeni odak, özellikle invaziv olmayan adenokarsinomlar için önemli bir gelişmedir. Tümörlerin TNM sınıflamasının sekizinci edisyonuna uygun olarak daha doğru bir şekilde evrelendirilmesi, hastalığın yönetiminde ve prognoz belirlenmesinde büyük bir adımı temsil etmektedir.

Akciğer kanserinde tanı ve evreleme

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserinin en yaygın türlerinden biridir ve çeşitli belirtilerle kendini gösterebilir. Bu kanser türünde, lokal belirtiler arasında öksürük, göğüs ağrısı, hırıltı, nefes darlığı, kanlı balgam ve pnömoni bulunur. Lokal ilerlemiş hastalık durumunda ise ses kısıklığı, plevral efüzyon, yutma güçlüğü, stridor, Pancoast sendromu, lenfanjitik yayılım, perikardiyal efüzyon, frenik sinir felci, üst vena kava sendromu ve kanser kaşeksisine rastlanabilir. Öksürük, kilo kaybı ve nefes darlığı gibi semptomlar hastaların büyük bir kısmında görülür. Akciğer kanserinde metastazlar, ölümün başlıca nedenidir, bu yüzden erken tanı ve tedavi hayati önem taşır.

Tanı sürecinde, girişimsel olmayan yöntemlerden radyolojik testler ön plandadır. Bu testler arasında konvansiyonel röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) ve radyoizotop incelemeleri bulunur. Nükleer taramalar, genetik testler, laboratuvar testleri, balgam sitolojisi ve tümör belirteçleri de tanıda kullanılan diğer önemli girişimsel olmayan yöntemlerdir. Girişimsel yöntemler ise bronkoskopi, bronş lavajı, transbronşial biyopsi, bronkoalveoler lavaj, transbronşial fırçalama, transbronşial iğne aspirasyonu, transtorasik ince iğne aspirasyonu, endoözofageal ve endobronşial ultrasonografi, fotodinamik tanı, lenf bezi biyopsisi, plevra sıvısı aspirasyonu/biyopsisi, video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), anterior mediastinotomi, mediastinoskopi, torakotomi gibi işlemleri içerir(3).

IASLC (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği) tarafından 2016'da yayınlanan 8. TNM evreleme sistemi, akciğer kanserinin evrenmesinde kullanılan güncel sistemdir. Bu sistem, önceki sürümlere göre, özellikle tümör boyutu sınıflamasında önemli değişiklikler içerir. 8. TNM evreleme sistemi, tümörün büyüklüğü, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı gibi faktörlere dayanarak hastalığın evresini belirler, bu da tedavi planlamasında ve prognoz tahmininde kritik öneme sahiptir (7).

Tablo 4: Küçük hücre dışı akciğer kanseri için 8. TNM evrelemesi (2016)

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tx: Primer tümör belirlenemiyor

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümör ≤3cm, akciğer ya da visseral plevrayla çevrili, ana bronş invazyonu yok

T1a(mi): Minimal invazif adenokarsinom

T1a: ≤1cm

T1b: 1cm> Tümör ≤2cm

T1c: >2cm

T2: 3cm> Tümör ≤5cm, ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: 3cm> Tümör ≤4cm

T2b: 4cm> Tümör ≤5cm

T3: 5cm> Tümör ≤7cm; göğüs duvarı, frenik sinir, parietal perikard tutulumu; aynı lobda ayrı tümör nodülü

T4: >7cm; diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra, karina tutulumu veya ipsilateral farklı lobda tümör nodülü

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral peribronşial, perihiler veya intrapulmoner nodların tutulumu

N2: İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodların tutulumu

N3: Kontralateral mediasten, hiler; ipsilateral veya kontralateral skalen, supraklavikuler nodların tutulumu

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Kontralateral bir lobda tümör, plevral tutulum, malign effüzyon

M1b: Tek ekstratorasik uzak organ metastazı

M1c: Birden fazla ekstratorasik uzak organ metastazı

TNM alt gruplarının evreleri

Evre 1A1:	T1a(mi)-T1a	N0	M0
Evre 1A2:	T1b	N0	M0
Evre 1A3:	T1c	N0	M0
Evre 1B:	T2a	N0	M0
Evre 2A:	T2b	N0	M0
Evre 2B:	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A:	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-N1	M0
Evre 3B:	T1a-T2b	N3	M0
	T3-T4	N2	M0
Evre 3C:	T3-T4	N3	M0
Evre 4A:	T1a-T4	N0-3	M1a-M1b
Evre 4B:	T1a-T4	N0-3	M1c

Küçük hücre dışı akciğer kanserinin cerrahi tedavisi

1933 yılında Graham ve Singer'ın öncülük ettiği pnömonektomi operasyonundan bu yana, akciğer kanseri tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler, erken tanının konulabilmesine ve cerrahi müdahalelerin daha az invazif, akciğer dokusunu daha fazla koruyucu yöntemlerle gerçekleştirilmesine olanak tanımıştır. Bu yaklaşımın temel amacı, cerrahi ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarını düşürmektir (8).

Akciğer kanseri şüphesi olan veya tanısı konmuş hastalar, cerrahi müdahaleye uygunluklarının belirlenmesi amacıyla ilk olarak radyolojik yöntemlerle evrelendirilir. Bu süreçte, hastaların ameliyat öncesi durumları pulmoner fonksiyon testleri ile değerlendirilir. Bu testler arasında, zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri yer alır. Eğer bu ölçümler akciğer fonksiyonlarının yetersiz olduğunu veya sınırda olduğunu gösterirse, maksimal oksijen tüketimi (VO2maks) testi gibi daha detaylı değerlendirmeler önerilebilir. VO2maks testinin yanı sıra, 6 dakikalık yürüme testi, merdiven testi ve kantitatif akciğer sintigrafisi gibi diğer değerlendirme yöntemleri de kullanılabilir.

Akciğer kanseri cerrahisinde, diğer kanser türlerindeki cerrahi müdahalelerde olduğu gibi, temel hedef hastalıklı dokunun tamamen çıkarılmasıdır. Kısmi rezeksiyonlar, onkolojik açıdan yeterli fayda sağlamadığı gibi, hastanın yaşam kalitesini de negatif yönde etkileyebilir. Ameliyat öncesi tanı konulmamış hastalarda, operasyona başlamadan önce gerekli tanısal ve evreleme testleri yapılır. Bu testlerin ardından, akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilir. Akciğer kanseri cerrahisinde uygulanan işlemler arasında wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, pnömonektomi, bilobektomi ve bronkoplastik rezeksiyonlar bulunmaktadır(9).

Rezeksiyon sonrası küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım

K küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde rezeksiyon uygulanabilen hastalar için beş yıllık sağkalım oranları, TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda belirli evreler için sırasıyla %83 (evre 1A), %71 (evre 1B), %57 (evre 2A), %49 (evre 2B), %36 (evre 3A) ve %23 (evre 3B) olarak rapor edilmiştir. Sekizinci TNM sınıflamasında ise, evre ve prognoz arasındaki ilişki daha da detaylandırılarak, sağkalım oranları evre 1A1 için %90, 1A2 için %85, 1A3 için %80, 1B için %73, 2A için %65, 2B için %56, 3A için %41, 3B için %24 ve 3C için %12 olarak güncellenmiştir. Bu değişiklikler, özellikle T ve M kategorilerinde yapılan revizyonlarla ilişkilendirilmektedir ve lenf nodu tutulumunun, akciğer kanserli hastalar için ideal tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde ve hastalığın prognozunun tahmin edilmesinde kritik bir faktör olduğu vurgulanmaktadır. Sekizinci evreleme sistemine ek olarak, N durumuna ilişkin önerilen ancak sisteme dahil edilmeyen değişiklikler de mevcuttur(10).

Bu bilgiler, KHDAK tedavisinde evrelemenin önemini ve tedavi kararlarında kullanılan bilimsel verilerin detaylılığını göstermektedir. Prognoz tahmin edilmesi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde, TNM sınıflamasının güncellenmiş versiyonlarının kullanılması, hastalığın yönetimi konusunda daha hassas ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesine olanak tanımaktadır .

Tablo 5. 8. TNM evrelemesi için önerilen lenf nodu değişiklikleri

N1a	Tek N1
N1b	Birden fazla sayıda N1
N2a1	Tek N2
N2a2	N1+N2
N2b	Birden fazla sayıda N2

Amaç

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), cerrahi rezeksiyon uygulanabilen hastalarda, 5 yıllık sağ kalım oranları, TNM sınıflamasının 7. versiyonuna göre, evre IA'da %83, IB'de %71, IIA'da %57, IIB'de %49, IIIA'da %36 ve IIIB'de %23 olarak rapor edilmiştir. 8. TNM sınıflamasında, evrelemenin prognoz üzerindeki etkisi daha da vurgulanmış ve 5 yıllık sağ kalım oranları, evre 1A1'de %90, 1A2'de %85, 1A3'de %80, 1B'de %73, 2A'da %65, 2B'de %56, 3A'da %41, 3B'de %24 ve 3C'de %12 olarak güncellenmiştir. Bu prognostik farklılıklar, özellikle T ve M kategorilerindeki değişikliklerle ilişkilidir. Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi, hastanın ideal tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve prognozun tahmin edilmesinde kilit bir faktördür (11). Önerilen, ancak sekizinci evreleme sistemine dahil edilmeyen N kategorisine ilişkin değişiklikler de literatürde yer almaktadır.

Akciğer kanseri cerrahisinde, lenf nodu diseksiyonu, evrelemeyi doğru bir şekilde yapabilmek için kritik bir adımdır. KHDAK tedavisinde, mediastinal lenf nodu diseksiyonu, rezeksiyondan önce veya sonra gerçekleştirilir. Ancak, cerrahi sırasında sadece bazı N1 lenf nodları çıkarılmaktadır. Kesin ve doğru evrelemeyi sağlamak amacıyla, örnekler formaldehit solüsyonuna konulmadan önce, ameliyat sahası dışında N1 lenf nodları çıkarılıp patolojiye gönderilebilir. Formaldehit solüsyonuna maruz kalan doku örneklerinde, kimyasal maddenin etkisiyle doku yapısında bozulma ve lenf nodu ile parankim hacminde küçülme olabileceği, bu durumun yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği endişesi bulunmaktadır. Bu çalışmada, cerrahi ile tedavi edilen KHDAK hastalarında, bir veya daha fazla N1 lenf nodunda (10, 11, 12, 13, 14 numaralı nodlar) tümör metastazının doğru olarak tespit edilmesi için diseksiyon yönteminin evreleme ve sağ kalım üzerindeki etkilerini inceledik.

MATERYAL VE METOT

Hasta seçimi

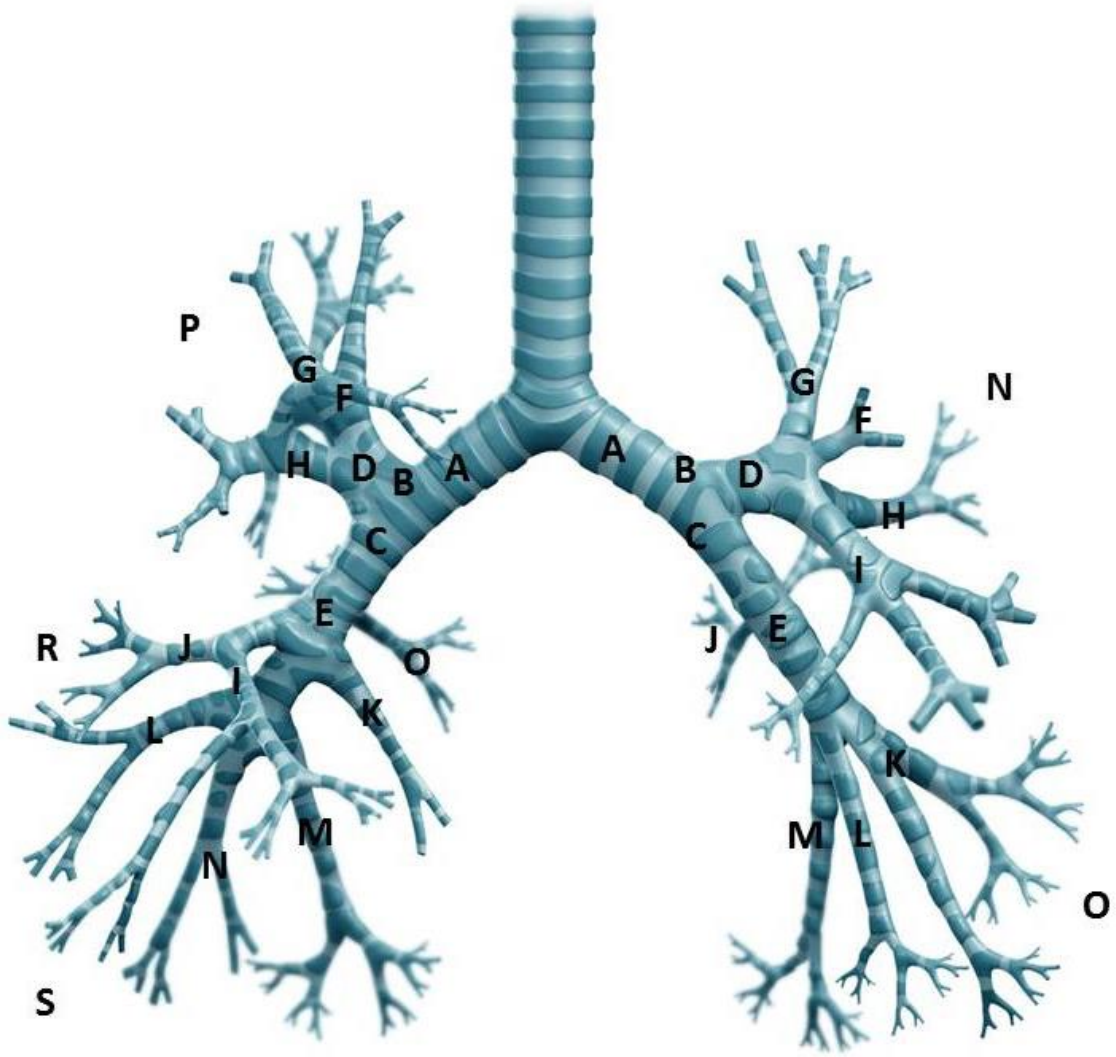
Çalışmaya Eylül 2014-Ekim 2023 tarihleri arasında Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü'nde aydınlatılmış onamları alındıktan sonra KHDAK nedeniyle VATS veya torakotomi ile akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalar alındı. Tüm hastaların ameliyat öncesi KHDAK tanısı mevcuttu. Yine bütün hastaların ameliyat öncesi PET/BT çekildi. Ameliyat öncesi N2 lenf nodu pozitifliği tespit edilen, rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu sonrası N2 lenf nodu pozitif bulunan, neoadjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanan, uzak organ metastazı tespit edilen, senkron tümörü olan, sublober rezeksiyon uygulanan, lobektomi yapılsa dahi ameliyat sırasında wedge rezeksiyon yapılarak lobun bütünlüğünün bozulduğu ve tam rezeksiyon uygulanamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerine uygun hastalardan benzer demografik özellikler, benzer tümör büyüklüğü, benzer histolojilerde olanlar rastgele çalışma gurubu ve kontrol gurubu olarak ayrıldı. Çalışma gurubuna alınan hastaların piyesleri operasyon ekibi tarafından piyes çıkarıldıktan sonra cerrahi masada N1 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Kontrol gurubu hastaların piyesleri ise formaldehitli solüsyonlara konularak patoloji laboratuvarına iletildi ve patologlar tarafından patoloji laboratuvarında N1 lenf nodu diseksiyonları yapıldı.

Teknik

Çalışmaya alınan hastalardan N2 lenf nodu pozitifliği şüphesi olanlara (santral kitle, mediastinal lenf nodu tutulumu PET/BT’de $\geq 2,5$) mediastinoskopi operasyonu yapıldı. Mediastinoskopi operasyonunda alınan biyopsilerde N2 lenf nodu pozitifliği tespit edilmeyen hastalara VATS veya torakotomiyle akciğer rezeksiyonu uygulandı. Çalışma gurubundaki hastalarda; rezeksiyon sonrası çıkan lobektomi veya pnömonektomi piyesleri formaldehit solüsyonuna konulmadan ameliyat masası dışına çıkarılarak diseksiyonu yapıldı. Bulunan N1 lenf nodlarının total olarak çıkarılmasına ve piyes bütünlüğünün korunmasına diseksiyon sırasında dikkat edildi. Lenf nodları santralden perifere doğru diseke edildi. Parankim en santral bronş üzerinden (lobektomi için lob bronşu, pnömonektomi için ana bronş) perifere doğru açıldı. Diseksiyon sırasında bronş ağacı bütünlüğü bozulmamasına dikkat edildi. Bronşların bifurkasyonlarında bulunan N1 lenf nodları diseksiyonu yapıldı. Sağ taraf diseksiyonunda 10 ana bronş üzerindeki, 11S üst lob-ana bronş ayrımındaki, 11İ intermedier-ana bronş ayrımındaki, 12S üst lob bronşu üzerindeki, 12İ intermedier bronş üzerindeki, 13 segment bronşlarının üzerindeki, 14 subsegment bronşu üzerinde veya distal parenkimdeki lenf nodları olarak numaralandırılarak diseksiyonu yapıldı. Sol taraf diseksiyonlarında 10 ana bronş üzerindeki, 11S üst lob-ana bronş ayrımındaki, 11İ alt lob-ana bronş ayrımındaki, 12S üst lob bronşu üzerindeki, 12İ alt lob bronşu üzerindeki, 13 segment bronşlarının üzerindeki, 14 subsegment bronşu üzerinde veya distal parenkimdeki lenf nodları olarak numaralandırılarak diseksiyonları yapıldı. (Resim 3, Tablo 7). Lenf nodları diseke edilerek ayrı ayrı formaldehit dolu kaplara konularak patolojiye gönderildi.

Patoloji grubunda da N1 lenf nodu diseksiyonu benzer şekilde uygulandı. Lenf nodları yine santralden periferik doğru diseke edildi. Parankim en santral bronş üzerinden (lobektomi için lob bronşu, pnömonektomi için ana bronş) periferik doğru açılırken cerrahi grubundan farklı olarak bronş kesildi ve bronş ağacı üzerinden distale doğru ilerlenerek lenf nodları diseke edildi. Ancak bu gruptaki hastaların piyesleri formaldehit solüsyonuna girmiş olanlardı.

Patoloji grubunda da N1 lenf nodu diseksiyonu benzer şekilde uygulandı. Lenf nodları yine santralden periferik doğru diseke edildi. Parankim en santral bronş üzerinden (lobektomi için lob bronşu, pnömonektomi için ana bronş) periferik doğru açılırken cerrahi grubundan farklı olarak bronş kesildi ve bronş ağacı üzerinden distale doğru ilerlenerek lenf nodları diseke edildi. Ancak bu gruptaki hastaların piyesleri formaldehit solüsyonuna girmiş olanlardı.



Resim 6. Diseke edilen lenf nodlarının şematik görünümü

Tablo 6. Resim 6’de verilen şemadaki lenf nodu istasyonlarının açılımı

SAĞ	SOL
AR: 10R	AL: 10
BR: 11 superior	BL: 11 superior
CR: 11 inferior	CL: 11 inferior
DR: 12 superior	DL: 12 superior
ER: 12 inferior	EL: 12 inferior
FR: 13 apikal (üst)	FL: 13 apikoposterior (üst)
GR: 13 posterior (üst)	GL: 13 anterior (üst)
HR: 13 anterior (üst)	HL: 13 superior lingula (üst)
IR: 13 medial (orta)	IL: 13 inferior lingula (üst)
JR: 13 lateral (orta)	JL: 13 superior (alt)
KR: 13 superior (alt)	KL: 13 laterobazal (alt)
LR: 13 laterobazal (alt)	LL: 13 anteromedbazal (alt)
MR: 13 mediobazal (alt)	ML: 13 posterobazal (alt)
NR: 13 anterobazal (alt)	NL: 14 üst lob subsegmentleri
OR: 13 posterobazal (alt)	OL: 14 alt lob subsegmentleri
PR: 14 üst lob subsegmentleri	
RR: 14 orta lob subsegmentleri	
SR: 14 alt lob subsegmentleri	

Hasta grupları

Hastalar iki ayrı grupta değerlendirildi. 1. grup N1 lenf nodu diseksiyon piyes foraldehit solüsyonu içine girmeden cerrahi tarafından yapılan grup oluşturmaktaydı. 2. grup N1 lenf nodu diseksiyonu formaldehite konularak patoloji tarafından yapılan grubu içermekte idi. Tüm hasta grupları N1 tutulumu açısından patolojik tutulum olmayan, tek N1 pozitifliği olan ve çoklu N1 tutulumu olan gruplara ayrılıp tekrar incelenmiştir. Cerrahi diseksiyon grubuna ve patoloji grubuna 110'er hasta alındı ancak cerrahi grubundan 19 ve patoloji grubundan 16 hasta peroperatif örneklenen N2 lenf nodlarında pozitiflik nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar yaş, cinsiyet, yapılan lenf nodu diseksiyonu sayısı, N1 pozitiflikleri ve pozitif N1 sayıları, T boyutları, sekizinci evrelemeye göre T durumu ve evreleri, histolojik tipleri, tümör diferansiyasyonları, visseral doku tutulumları, rezeksiyon tipleri, taraf, sağ kalım, takip süreleri, sağ kalım süreleri açısından analiz edildi. (22) N1 tutulumu açısından patolojik tutulum olmayan, tek N1 pozitifliği olan ve çoklu N1 tutulumu olan gruplar sağ kalım açısından incelenmiştir.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Grupların sağkalımını belirlemek için Kaplan Meier analizi ve LogRank testi, ölüm riskini belirlemek için Cox Regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada, göğüs cerrahisi hastaları üzerinde yapılan iki ana grup (Patoloji ve Cerrahi) arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve histolojik türlerin dağılımı açısından istatistiksel bir karşılaştırma gerçekleştirilmiştir. Gruplar, yaş ortalaması, cinsiyet oranı ve histolojik türler (Adenokarsinom ve Skuamöz) bazında incelenmiştir.

Yaş ortalaması açısından, patoloji grubundaki hastaların yaş ortalaması 62.22 iken, Cerrahi grubundaki hastaların yaş ortalaması 60.87 olarak hesaplanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ($p=0.263$), iki grubun yaş açısından benzer dağılıma sahip olduğunu göstermektedir.

Cinsiyet dağılımına gelince, Patoloji grubunda erkek oranı %85, kadın oranı %11 olarak bulunurken; Cerrahi grubunda erkek oranı %88, kadın oranı %8 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.286$), dolayısıyla cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında önemli bir fark bulunmamaktadır.

Histolojik türlerin dağılımına bakıldığında, Patoloji grubunda Adenokarsinom oranı %47 iken Skuamöz oranı %48; Cerrahi grubunda ise Adenokarsinom oranı %45, Skuamöz oranı %53 olarak belirlenmiştir. Histolojik türlerin dağılımındaki bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.530$), bu da her iki grubun histolojik tür dağılımı açısından benzer olduğunu göstermektedir.

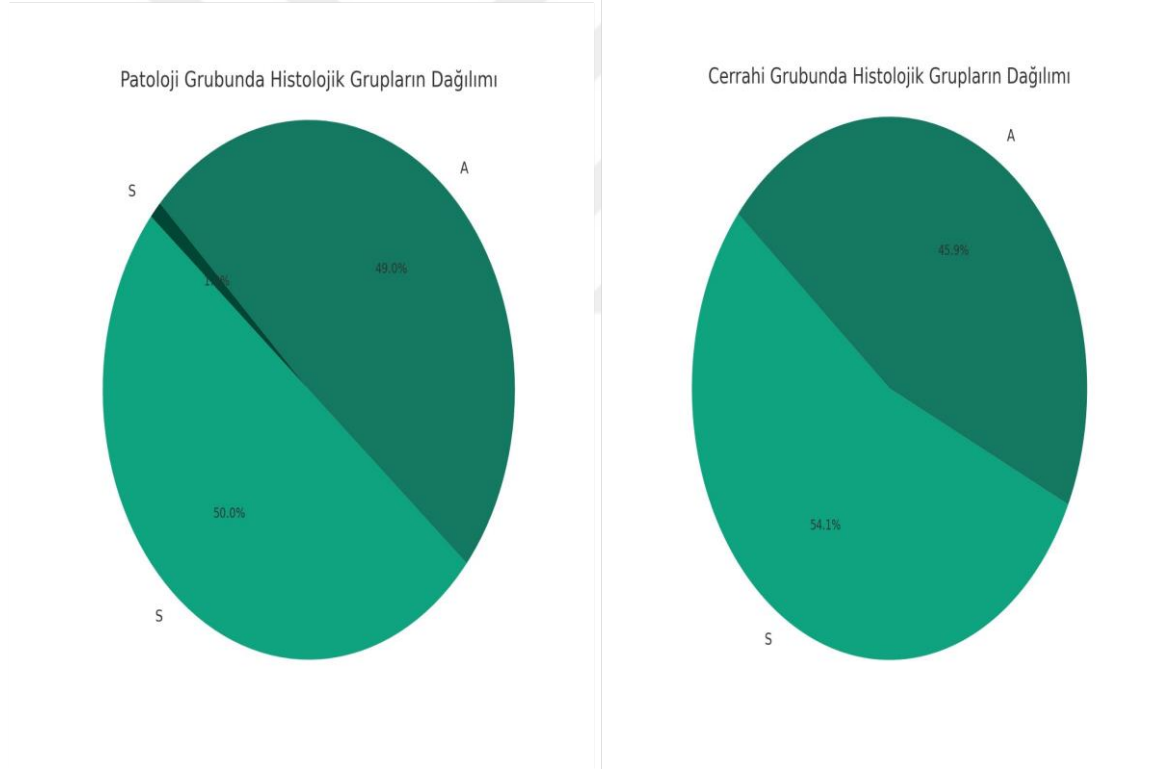
Sonuç olarak, yaş, cinsiyet ve histolojik tür dağılımı açısından yapılan analizler, Patoloji ve Cerrahi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, her iki grubun demografik ve histolojik özellikler açısından karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. (Tablo S1), (Grafik S1).

Tablo S1. Hastaların demografik özellikleri, histolojik tipleri

Grup	Yaş Ortalaması	Cinsiyet Erkek Oranı	Cinsiyet Kadın Oranı	Histoloji Adenokarsinom Oranı	Histoloji Skuamöz Oranı
Patoloji	62.22	85.0%	11.0%	47.0%	48.0%
Cerrahi	60.87	88.0%	8.0%	45.0%	53.0%
p-değeri	0.263	0.286	0.286	0.530	0.530

*Bağımsız t testi +Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Grafik S1. Histolojik gruplarının dağılımları



T boyutu, T evresi ve TNM 8 evrelemesi açısından Patoloji ve Cerrahi grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler, bu üç kategoride de Patoloji ve Cerrahi grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur.

T boyutu açısından yapılan karşılaştırmada elde edilen p-değeri 0.708'dir. Bu sonuç, iki grup arasında T boyutu açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde, T evresi için yapılan analizde de p-değeri 0.313 olarak bulunmuş, bu da T evresi açısından anlamlı bir farkın olmadığını teyit etmiştir.

TNM 8 evrelemesi açısından elde edilen p-değeri ise 0.059'dur. Bu değer, genellikle anlamlılık için kabul edilen $p < 0.05$ eşiğinin hemen üzerindedir, dolayısıyla TNM 8 evrelemesi açısından iki grup arasında sınırda anlamlı bir farklılık olduğunu gösterir. Ancak, bu farklılık genellikle istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilir eşiğin altında olmadığı için, bu sonucun klinik öneminin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğine işaret eder. (Tablo S2).

Tablo S2. Cerrahi ve patoloji gruplarının T boyutu ve evresi, TNM evreleri

Kategori	Patoloji Ortalama	Cerrahi Ortalama	Patoloji Sayılar	Cerrahi Sayılar	p-değerleri
T Boyutu (mm)	30.79	31.53	-	-	0.708
T Evresi	-	-	{1.0: 42, 2.0: 49, 3.0: 5}	{1.0: 50, 2.0: 37, 3.0: 11}	0.891
TNM 8 Evreleme	-	-	{'1A1': 2, '1A2': 15, '1A3': 24, '1B': 17, '2A': 20, '2B': 11, '3A': 7}	{'1A1': 1, '1A2': 21, '1A3': 20, '1B': 17, '2A': 16, '2B': 11, '3A': 12}	0.615

Tümör Diferansiyasyonu ve Viseral Tutulum açısından göğüs cerrahisi uygulanan iki hasta grubu (Patoloji ve Cerrahi) arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar sunulmuştur. Tümör Diferansiyasyonunun 'İyi', 'Orta' ve 'Kötü' olarak sınıflandırıldığı ve Viseral Tutulumun varlığı veya yokluğuna göre değerlendirildiği bu analizde elde edilen sonuçlar; Tümör Diferansiyasyonu 'İyi' kategorisinde, Patoloji grubundaki oran %3.13 iken, Cerrahi grubundaki oran %3.83'tür. 'Orta' kategorisinde, Patoloji grubu %14.84, Cerrahi grubu

%15.05 oranında yer almaktadır. 'Kötü' kategorisinde ise Patoloji grubu %7.03, Cerrahi grubu %6.12 olarak bulunmuştur.

Viseral Tutulum 'Yok' kategorisinde, Patoloji grubunda %20.57, Cerrahi grubunda %18.88 oranında tespit edilmiştir. Viseral Tutulum 'Var' kategorisinde, Patoloji grubu %3.65, Cerrahi grubu %6.12 olarak kaydedilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık açısından, Tümör Diferansiyasyonu için hesaplanan p-değeri 0.770'tür. Bu değer, iki grubun Tümör Diferansiyasyonu açısından farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Visceral Tutulum için elde edilen p-değeri ise 0.056'dır; bu da, iki grup arasında Visceral Tutulum açısından sınırda bir farklılık olduğuna işaret etmekle birlikte, genellikle anlamlılık için kabul edilen $p < 0.05$ eşliğinin üzerindedir (Tablo S3).

Tablo S3. Patoloji ve cerrahi gruplarının tümör diferansiyasyonları, visseral tutulumları

Kategori	Patoloji grubu (%)	Cerrahi grubu (%)	p-değerleri
Tümör Diferansiyasyonu İyi	3.13%	3.83%	
Tümör Diferansiyasyonu Orta	14.84%	15.05%	
Tümör Diferansiyasyonu Kötü	7.03%	6.12%	
Visceral Tutulum Yok	20.57%	18.88%	
Visceral Tutulum Var	3.65%	6.12%	
p-değerleri			Tümör Dif. p: 0.770, Visseral Tut. p: 0.056

Analiz sonuçlarına göre, Sol Alt Lobektomi, Sol Pnöminektomi, Sol Üst Lobektomi, Sağ Bilobektomi İnferior, Sağ Bilobektomi Superior, Sağ Alt Lobektomi, Sağ Orta Lobektomi, Sağ Pnöminektomi ve Sağ Üst Lobektomi rezeksiyon tipleri arasında Patoloji ve Cerrahi grupları arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p >$

0.05). Bu durum, rezeksiyon tipinin seçiminde Patoloji ve Cerrahi grupları arasında önemli bir ayrım olmadığını göstermektedir. En düşük p-değeri (0.112126) Sağ Üst Lobektomi rezeksiyon tipinde görülmüş olup, bu da en yakın anlamlı farklılığa işaret etmektedir, ancak bu farklılık yine de istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen eşik (p < 0.05) üzerindedir.

Hastaların cerrahi müdahalelerinin yapıldığı taraf ile ilgili olarak, sağ ve sol taraf arasında yapılan karşılaştırmada da Patoloji ve Cerrahi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0.05). Bu bulgu, cerrahi müdahalenin uygulandığı tarafın her iki grup arasında benzer olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, göğüs cerrahisi geçiren hastalarda uygulanan çeşitli rezeksiyon tipleri ve cerrahi müdahalenin yapıldığı taraf açısından, Patoloji ve Cerrahi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığını ortaya koymaktadır (Tablo S4).

Tablo S4. Rezeksiyon tip ve taraf dağılımları

		Patoloji grubu		Cerrahi grubu		p
Rezeksiyon Tipi	Sol Alt Lobektomi	18	9.38%	12	6.12%	0,312884
	Sol Pnöminektomi	13	6.77%	11	5.61%	0,792625
	Sol Üst Lobektomi	18	9.38%	19	9.69%	1
	Sağ Bilobektomi İnferior	4	1.04%	4	1.53%	1
	Sağ Bilobektomi Superior	2	2.08%	3	2.04%	1
	Sağ Alt Lobektomi	12	6.25%	8	4.08%	0,461616
	Sağ Orta Lobektomi	7	3.65%	4	2.04%	0,51797
	Sağ Pnöminektomi	3	1.56%	6	3.06%	0,520044
	Sağ Üst Lobektomi	19	9.90%	31	15.82%	0,112126
Taraf	Sağ	47	24.48%	56	28.57%	0,425043

	Sol	49	25.52%	42	21.43%	0,405777
--	-----	----	--------	----	--------	----------

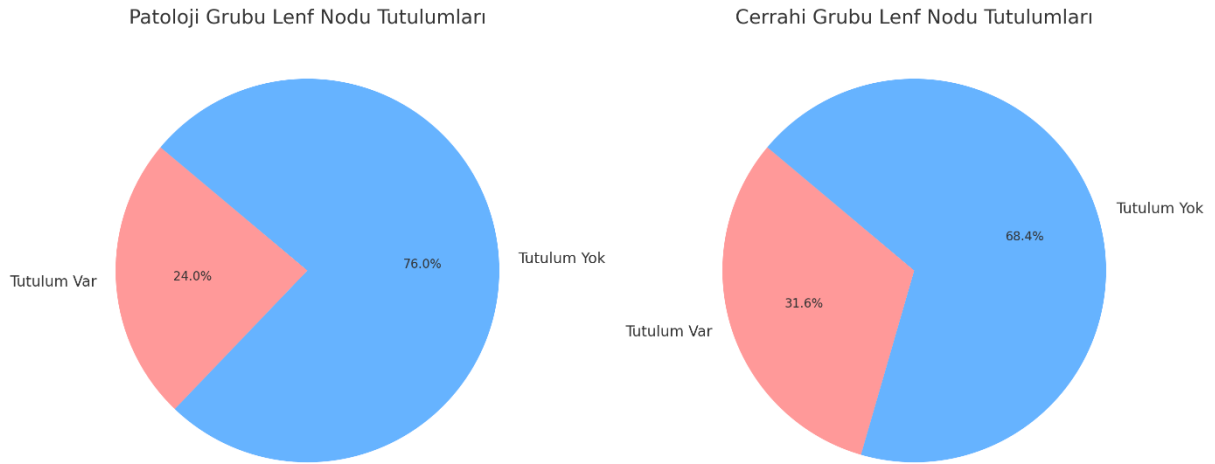
Pozitif N1 lenf nodu tutulumunun sayısına göre hasta gruplarının dağılımı ve bu gruplar arasındaki ilişkinin istatistiksel önemi incelenmiştir. Analiz edilen verilere göre, N0 (negatif lenf nodu tutulumu) durumunda patoloji grubunda 73 hasta (%76.04) bulunurken, cerrahi grubunda bu sayı 67 (%68.37) olarak tespit edilmiştir. Bu iki grup arasındaki fark için elde edilen p-değeri 0.550097'dir, bu da aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Tek N1 lenf nodu tutulumu olan hastaların sayısı patoloji grubunda 22 (%22.92) iken, cerrahi grubunda bu sayı 11 (%11.22) olarak belirlenmiştir. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.013823), bu durum tek N1 lenf nodu tutulumunun cerrahi grubunda daha az sık görüldüğünü göstermektedir.

Multiple N1 lenf nodu tutulumu gösteren hastalar açısından ise, patoloji grubunda sadece 1 hasta (%1.04) bulunurken, cerrahi grubunda bu sayı 20 (%20.41) olarak belirgin bir şekilde yüksektir. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı $p < 0.000000028$ olarak hesaplanmıştır, bu son derece düşük p-değeri multiple N1 lenf nodu tutulumunun cerrahi grubunda belirgin olarak daha sık olduğunu göstermektedir (Tablo S5) (Grafik S2) .

Tablo S5. Cerrahi ve patoloji gruplarının lenf nodu sayıları ve pozitiflik sayıları

Pozitif Çıkan N1 Lenf Nodu Tutulumu Sayısı	Patoloji Grubu Sayı	Patoloji Grubu Yüzde	Cerrahi Grubu Sayı	Cerrahi Grubu Yüzde	p-değerleri
N0	73	76.04%	67	68.37%	0.550097
Tek N1	22	22.92%	11	11.22%	0.013823
Multiple N1	1	1.04%	20	20.41%	0.000000028



Grafik S2. Patoloji ve Cerrahi gruplarının lenf nodu pozitiflikleri dağılımları

Patoloji grubunda takip süresi $31,56 \pm 18,36$ ay iken, cerrahi grubunda bu süre $33,79 \pm 17,11$ ay olarak belirlenmiştir. İki grup arasındaki takip süresi farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,7$).

Hastaların son durumları yaşayan ve eksitus (hayatını kaybetmiş) olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Patoloji grubunda 71 hasta (%71,71) yaşamakta iken, 28 hasta (%28,28) hayatını kaybetmiştir. Cerrahi grubunda ise 72 hasta (%73,46) yaşamakta, 26 hasta (%26,53) eksitus olarak kaydedilmiştir. İki grup arasında hastaların son durumları açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,6$) (Tablo S6) .

Tablo S6. Takip Süresi (Ay) ortalamaları ve sağ kalım oranları

	Patoloji grubu	Cerrahi grubu	P
Takip Süresi (Ay)	31,56 ± 18,36	33,79 ± 17,11	0,7†
Durum			
Yaşayan	71 (%71,71)	72 (%73,46)	0,6+
Eksitus	28 (%28,28)	26 (%26,53)	

Patoloji grubunun 1 yıllık sağ kalımı %88, 2, yıllık sağ kalımı %71,9, 3 yıllık sağ kalımı %68,1, 5 yıllık sağ kalımı %63, sağ kalım süresi 46,18±2,67 ay bulunmuş, cerrahi grubunun 1 yıllık sağ kalımı %91,4, 2 yıllık sağ kalımı %83,4, 3 yıllık sağ kalımı %69,3, 5 yıllık sağ kalımı %63,7, sağ kalım süresi 45,95±2,43 ay bulunmuş, sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (LogRank:0,32 p=0,574), (Tablo S7)

Tablo S7. Patolojik evreleme ve cerrahi gruplarının sağkalım analizi

	Patoloji grubu	Cerrahi grubu	Tüm hasta grubu
1 Yıl	%88	%91,4	%89,7
2 Yıl	%71,9	%83,4	%77,1
3 Yıl	%68,1	%69,3	%68,7
5 Yıl	%63	%63,7	%62,4
Median±SE yaşam süresi (ay)	46,18±2,67	45,95±2,43	46,94±1,89
%95 GA	40,95-51,42	41,19-50,72	43,24-50,64
LogRank	0,32	p=0,574	

Lenf nodu tutulumu olmayan (-) ve olan (+) gruplar arasında yaş, cinsiyet ve histolojik tür bazında karşılaştırmalar yapılmıştır. Lenf nodu tutulumu negatif olan gruplarda yaş ortalaması 61.47 iken, lenf nodu tutulumu pozitif olan gruplarda bu değer 61.69 olarak saptanmıştır; bu iki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.866$).

Cinsiyet dağılımına bakıldığında, lenf nodu tutulumu negatif olan erkek hasta oranı %87.5, tutulumu pozitif olanlarda ise %93.1 olarak bulunmuş; kadın hasta oranı ise sırasıyla %11.03 ve %6.9 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.426$).

Histolojik tür karşılaştırmasında, lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda adenokarsinom %52.21, skuamöz hücreli kanser %47.06; tutulumu pozitif olan hastalarda ise adenokarsinom %36.21, skuamöz hücreli kanser %63.79 olarak tespit edilmiştir. Histolojik türler arasındaki bu dağılım, istatistiksel olarak sınırda bir farklılık göstermiş olup, p değeri 0.090'dır.

Sonuç olarak, lenf nodu tutulumu durumuna göre gruplar arasındaki yaş, cinsiyet ve histolojik tür dağılımları istatistiksel analizlerle incelenmiş ve bu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo S8).

Tablo S8. Lenf nodu tutulumuna göre grupların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Lenf Nodu Tutulumu (-)	Lenf Nodu Tutulumu (+)	P
Yaş	61.47	61.69	0.866 *
Cinsiyet			
- Erkek	119 (%87,5)	54 (%93,1)	0.426 +
- Kadın	15 (%11,03)	5 (%6,9)	
Histoloji			
- Adenokarsinom	71 (%52,21)	21 (%36,21)	0.090 +
- Skuamöz	64 (%47,06)	37 (%63,79)	

*Bağımsız t testi #Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Lenf nodu tutulumunun (hem negatif hem de pozitif) tümör boyutu, T evresi ve TNM 8 evrelemesi üzerindeki etkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir. Analizler, lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda tümör boyutunun ortalama olarak 36.81 mm olduğunu göstermiştir; bu, lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda tespit edilen ortalama tümör boyutu 28.99 mm ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılıktır ($p=2.95e-04$).

T evresine göre yapılan değerlendirme, lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda ileri T evrelerinin daha yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymuştur. Örneğin, T evresi 2A'da pozitif lenf nodu tutulumu olan hastaların oranı %53.70 iken, negatif lenf nodu tutulumu olanlarda bu oran %24.29'dur. T evresinin ilerlemesi ile lenf nodu tutulumu pozitifliğinin arttığı gözlemlenmiş ve bu ilişki için p-değeri $2.37e-07$ olarak hesaplanmıştır, bu da istatistiksel olarak son derece anlamlıdır.

TNM 8 evrelemesi analizi de benzer bir trend göstermiştir; lenf nodu tutulumu pozitif olan hastaların büyük bir çoğunluğu (yaklaşık %81.48) TNM 8 Evrelemesi 2B'ye aitken, lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların büyük bir kısmı daha düşük evrelere dağılmıştır. TNM

8 evrelemesi için elde edilen p-değeri 4.78e-15 olarak belirlenmiş ve lenf nodu tutulumunun TNM evrelemesi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular, lenf nodu tutulumunun hem tümör boyutu hem de hastalığın evresi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda tümörlerin daha büyük olduğu ve daha ileri T ve TNM evrelerine sahip oldukları görülmüştür. Bu sonuçlar, lenf nodu tutulumunun, hastalığın prognozu ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir faktör olduğunu vurgulamaktadır (Tablo S9) .

Tablo S9. Lenf nodu tutulumuna göre T boyutu, T evresi ve TNM 8 evrelemesi

Özellik	Lenf Nodu Tutulumu Negatif (-)	Lenf Nodu Tutulumu Pozitif (+)
T Boyutu Ortalama (mm)	28.99	36.81
T Evresi - 1A (%)	2.14	0.00
T Evresi - 1B (%)	25.71	1.85
T Evresi - 1C (%)	32.86	11.11
T Evresi - 2A (%)	24.29	53.70
T Evresi - 2B (%)	10.00	16.67
T Evresi - 3 (%)	5.00	16.67
TNM 8 Evrelemesi - 1A1 (%)	2.14	0.00
TNM 8 Evrelemesi - 1A2 (%)	25.71	0.00
TNM 8 Evrelemesi - 1A3 (%)	30.71	1.85
TNM 8 Evrelemesi - 1B (%)	24.29	0.00
TNM 8 Evrelemesi - 2A (%)	8.57	0.00
TNM 8 Evrelemesi - 2B (%)	7.14	81.48
TNM 8 Evrelemesi - 3A (%)	1.43	16.67
P Değeri (T Boyutu)	-	2.95e-04
P Değeri (T Evresi)	-	2.37e-07
P Değeri (TNM 8 Evrelemesi)	-	4.78e-15

Tümör diferansiyasyonu ve visseral plevra tutulumu durumu gibi özelliklerin lenf nodu tutulumu üzerindeki etkisi detaylı olarak incelenmiştir. Tümör diferansiyasyonu açısından, iyi diferansiye olmuş tümörler lenf nodu tutulumu negatif olan hastalar arasında

%15,71 oranında bulunurken, lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda bu oran %9,26 olarak gözlemlenmiştir. Orta derecede diferansiye olmuş tümörler için, bu oranlar sırasıyla %60,71 ve %57,41; kötü diferansiye olmuş tümörler için ise %23,57 ve %33,33 olarak tespit edilmiştir. Ancak, tümör diferansiyasyonu ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki için hesaplanan p-değeri 0.266'dır, bu da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Visseral plevra tutulumu durumuna bakıldığında, visseral plevra tutulumu olmayan (negatif) hastaların %83,21'i lenf nodu tutulumu negatifken, bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda %72,22 olarak bulunmuştur. Visseral plevra tutulumu pozitif olan hastaların ise %16,79'u lenf nodu tutulumu negatif, %27,78'i lenf nodu tutulumu pozitif olarak kaydedilmiştir. Bu iki grup arasındaki farklılık için hesaplanan p-değeri 0.131'dir, bu da yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtir. Sonuçlar, tümör diferansiyasyonunun ve visseral plevra tutulumunun, lenf nodu tutulumu üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir (Tablo S10).

Tablo S10. Lenf nodu tutulumuna göre tümör diferansiyasyonu dağılımları ve visseral plevra tutulumları

Özellik	Durum	Lenf Nodu Tutulumu Negatif (-)	Yüzdelik Oran (-)	Lenf Nodu Tutulumu Pozitif (+)	Yüzdelik Oran (+)	P Değeri
Tümör Diferansiyasyonu	İyi	22	15.71%	5	9.26%	
	Orta	85	60.71%	31	57.41%	
	Kötü	33	23.57%	18	33.33%	0.266
Visseral plevra tutulumu durumu	Visseral tutulum (-)	114	83.21%	39	72.22%	
	Visseral tutulum (+)	23	16.79%	15	27.78%	0.131

Akciğer kanserli hastalarda yapılan cerrahi rezeksiyon tiplerinin ve operasyonun yapıldığı tarafın, lenf nodu tutulumu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Rezeksiyon tipine göre dağılım analizi, çeşitli lobektomi ve pnömonektomi türlerinin lenf nodu tutulumu negatif ve pozitif hastalar arasında nasıl dağıldığını ortaya koymuştur.

En dikkat çekici sonuç, sağ üst lobektomi uygulanan hastalarda elde edilmiştir; bu grup lenf nodu tutulumu negatif olanlarda %27.86 oranında bulunurken, lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda %20.37 olarak belirlenmiştir. Bu rezeksiyon tipi için hesaplanan p değeri 0.007472'dir, bu da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ve sağ üst lobektominin, lenf nodu tutulumu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu işaret etmektedir.

Diğer rezeksiyon tipleri arasında, sol pnömonektomi uygulanan hastaların lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda daha yüksek oranlarda (%24.07) görülmesine rağmen, bu ve diğer rezeksiyon tipleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Operasyonun yapıldığı tarafın analizi, sağ tarafta yapılan operasyonların %55'inde lenf nodu tutulumunun negatif olduğunu, sol tarafta ise bu oranın %45 olduğunu göstermektedir. Lenf nodu tutulumu pozitif hastalar arasında sağ ve sol taraf dağılımı sırasıyla %48.15 ve %51.85'tir. Ancak, operasyonun yapıldığı taraf ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki için hesaplanan p değeri 0.486054'tir, bu da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtir.

Sonuçlar, belirli rezeksiyon tiplerinin lenf nodu tutulumu üzerindeki etkisinin, özellikle sağ üst lobektomi durumunda, önemli olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, cerrahi karar verme sürecinde ve hastaların yönetiminde potansiyel olarak dikkate alınması gereken önemli faktörler olarak değerlendirilebilir. Ancak, operasyonun yapıldığı tarafın lenf nodu tutulumu üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, bu faktörün tek başına lenf nodu tutulumu tahmininde belirleyici olmadığını göstermektedir.(Tablo S11).

Tablo S11. Lenf nodu tutulumuna göre grupların taraf ve rezeksiyon tipleri dağılımı

Kategori	Özellik	Lenf Nodu Tutulumu Negatif (-) Sayım	Yüzde (%)	Lenf Nodu Tutulumu Pozitif (+) Sayım	Yüzde (%)	P Değeri
Rezeksiyon Tipi	Sol Alt Lobektomi	23	16.43	7	12.96	-
	Sol Pnöminektomi	11	7.86	13	24.07	-
	Sol Üst Lobektomi	29	20.71	8	14.81	-
	Sağ Bilobektomi Inferior	6	4.29	2	3.70	-
	Sağ Bilobektomi Superior	3	2.14	2	3.70	-
	Sağ Alt Lobektomi	19	13.57	1	1.85	-
	Sağ Orta Lobektomi	6	4.29	5	9.26	-
	Sağ Pnöminektomi	4	2.86	5	9.26	-
	Sağ Üst Lobektomi	39	27.86	11	20.37	0.007472
Taraf	Sağ	77	55.00	26	48.15	-
	Sol	63	45.00	28	51.85	0.486054

Lenf nodu tutulumunun hastaların sağkalım oranları üzerindeki etkisini zaman dilimleri bazında incelenmiştir. İlk yılda, lenf nodu tutulumu negatif (-) olan hastaların %83.57'si sağken, lenf nodu tutulumu pozitif (+) olan hastaların %74.07'si sağ kalmıştır. Bu, lenf nodu tutulumunun erken dönem sağkalım üzerinde etkili olabileceğine işaret etmektedir, ancak fark nispeten sınırlıdır.

İkinci yıl sağkalım oranları, her iki grup arasında daha yakın bir değere gelmiş ve %52.14 (negatif) ile %53.70 (pozitif) arasında minimal bir fark göstermiştir. Üçüncü yılda, sağkalım oranları neredeyse eşitlenmiş, %35.00 (negatif) ve %35.18 (pozitif) olarak kaydedilmiştir. Bu, zamanla, lenf nodu tutulumunun sağkalım oranları üzerindeki etkisinin azaldığını göstermektedir.

Beşinci yılda, lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %3.57'si sağ kalırken, lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda sağkalım gözlemlenmemiştir. Bu durum, uzun vadede lenf nodu tutulumunun negatif olmasının, çok az bir oranda olsa da, bir avantaj sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Median yaşam süresi açısından, lenf nodu tutulumu negatif olan hastalar için 24.00 ay, pozitif olanlar için ise 24.50 ay olarak belirlenmiştir. Bu değerler, lenf nodu tutulumu durumları arasında median yaşam süresi açısından önemli bir fark olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, lenf nodu tutulumunun, özellikle ilk yıllarda, sağkalım oranları üzerinde belirli bir etkiye sahip olabileceğini ancak zamanla bu etkinin azaldığını ve median yaşam sürelerinde önemli bir fark oluşturmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, lenf nodu tutulumunun, akciğer kanseri hastalarının sağkalımı üzerindeki karmaşık etkisinin daha detaylı incelenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. (Tablo S12).

Tablo S12. Lenf nodu tutulumlarına göre grupların yıllara göre sağ kalım oranları

Zaman Dilimi	Lenf Nodu Tutulumu Negatif (-) %	Lenf Nodu Tutulumu Pozitif (+) %
1. yıl	83.57	74.07
2. yıl	52.14	53.70
3. yıl	35.00	35.18
5. yıl	3.57	0.00
Median±SE yaşam süresi (ay)	24.00 ay	24.50 ay

Akciğer kanseri hastalarında lenf nodu tutulumu durumlarının (N0, Tek N1, Multiple N1) demografik ve klinik özelliklerle ilişkisini incelemiştir. Analiz edilen özellikler arasında ortalama yaş, cinsiyet dağılımı ve ortalama kitle boyutu bulunmaktadır.

Ortalama yaş açısından, N0, Tek N1 ve Multiple N1 grupları arasında karşılaştırıldığında, ortalama yaş sırasıyla 61.49, 61.88 ve 61.29 olarak hesaplanmıştır. Bu yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.9624$), bu da lenf nodu tutulumu durumlarının hastaların yaş ortalaması üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında, erkek hastaların oranı N0 grubunda %87.14, Tek N1 grubunda %90.91 ve Multiple N1 grubunda %100 olarak belirlenmiştir. Kadın hastaların oranı ise sırasıyla %11.43, %9.09 ve %0.0 olarak hesaplanmıştır. Bu dağılımlar, lenf nodu tutulumunun cinsiyet üzerinde bir eğilim gösterdiğine işaret edebilir, ancak bu analizde cinsiyet dağılımı ile ilgili istatistiksel önem değerlendirilmemiştir.

Ortalama kitle boyutu açısından, lenf nodu tutulumu durumları arasında önemli bir fark gözlemlenmiştir. N0 grubunda ortalama kitle boyutu 28.99 mm iken, Tek N1 grubunda bu değer 34.73 mm ve Multiple N1 grubunda 40.10 mm olarak belirlenmiştir. Kitle boyutunun lenf nodu tutulumu durumu ile ilişkisi için elde edilen p değeri 0.0005'tir, bu da kitle boyutunun artışının lenf nodu tutulumu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, lenf nodu tutulumunun kitle boyutu ile ilişkili olduğunu, ancak yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymaktadır. Kitle boyutunun lenf nodu tutulumu durumlarıyla olan bu ilişkisi, akciğer

kanserinin tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir faktör olarak dikkate alınabilir (Tablo S13) .

Tablo S13. N0, Tek N1, Multiple N1 gruplarının yaş, cinsiyet ve kitle boyutları dağılımları

Özellik	Grup	Ortalama Yaş	Cinsiyet Erkek %	Cinsiyet Kadın %	Ortalama Kitle Boyutu (mm)	P Değeri (Yaş)	P Değeri (Kitle Boyutu)
Yaş	N0	61.49	87.14	11.43	28.99	0.9624	0.0005
	Tek N1	61.88	90.91	9.09	34.73		
	Multiple N1	61.29	100.0	0.0	40.10		

#Kruskal Wallis testi +Ki Kare testi

Kitle boyutları (T boyutu (mm)) açısından bu gruplar değerlendirildiğinde multiple N1 grubunun T boyutu (mm) ortalaması N0 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,001$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$), (Tablo S14).

Gruplar T evresine göre karşılaştırıldığında; N0, tek N1 ve multiple N1 gruplarının T evresi A1 ve 2B dağılımları karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tek N1 ve multiple N1 grubunda 1B ve 1C varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,002$). Tek N1 grubunda 2A varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,0001$) saptanırken multiple N1 grubunda 3 varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$), (Tablo S14).

Üç grup TNM 8'e göre evrelendirilip karşılaştırıldığında N0, tek N1 ve multiple N1 gruplarının 1A1, 2A dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). N0 grubunda 1A2, 1A3 ve 1B varlığı gözlenmemiştir ($p=0,005$, $p=0,0001$). Tek N1 pozitif grupta 2B varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Multiple N1 grubunda 3A varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001), (Tablo S14).

Tablo.S14. Lenf nodu tutulumuna göre T boyutu, T evresi ve TNM 8 evreleme

		N0		Tek N1		Multiple N1		p
T Boyutu (mm)		29,20±12,54		34,23±15,15		42,06±15,60		0,0001‡
T Evresi	1A	3	%2,5	0	%0	0	%0	0,539+
	1B	29	%24	0	%0	1	%5,6	0,003+
	1C	40	%33,1	1	%3,2	3	%16,7	0,002+
	2A	31	%25,6	21	%67,7	6	%33,3	0,0001+
	2B	11	%9,1	6	%19,4	2	%11,1	0,270+
	3	7	%5,8	3	%9,7	6	%33,3	0,009+
TNM 8 Evreleme	1A1	3	%2,5	0	%0	0	%0	0,539+
	1A2	29	%24	0	%0	0	%0	0,008+
	1A3	40	%33	0	%0	0	%0	0,0001+
	1B	31	%25,6	0	%0	0	%0	0,005+
	2A	11	%9,1	0	%0	0	%0	0,092+
	2B	5	%4,1	28	%90,3	12	%66,7	0,0001+
	3A	2	%1,7	3	%9,7	6	%33,3	0,0001+

Wallis testi +Ki Kare testi

N0, tek N1, multiple N1 gruplarının tümör diferansiyasyonları ve visseral tutulumu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,408), (p=0,323), (Tablo S14).

Tablo S14. Histolojik tipleri, tümör diferansiyasyonları ve visseral tutulum açısından grupların dağılımı

		N0		Tek N1		Multiple N1		p
Histoloji	Adenokarsinom	59	%48,8	16	%51,6	3	%16,7	0,03+
	Skvamöz	62	%51,2	15	%48,4	15	%83,3	
Tümör Diferansiyasyonu	İyi	15	%12,4	2	%6,5	1	%5,6	0,408+
	Orta	76	%62,8	20	%64,5	9	%50,0	
	Kötü	30	%24,8	9	%29,	8	%44,4	
Visseral tutulum	Visseral tutulum (-)	101	%83,5	23	%74,2	13	%72,2	0,323+
	Visseral tutulum (+)	20	%16,5	8	%25,8	5	%27,8	

#Kruskal Wallis testi +Ki Kare testi

N0, tek N1, multiple N1 gruplarının rezeksiyon tipi ve taraf dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05), (p=0,799), (Tablo S15).

Tablo S15. Lenf nodu tutulumlarına göre rezeksiyon tipleri ve rezeksiyon tarafları

		N0		Tek N1		Multiple N1		p
Rezeksiyon Tipi	Sol Alt Lobektomi	21	%17,3	3	%9,6	2	%11,1	0,498+
	Sol Pnöminektomi	11	%91	7	%22,6	5	%27,8	0,056+
	Sol Üst Lobektomi	25	%20,7	5	%16,1	3	%16,7	0,810+
	Sağ Bilobektomi	5	%4,1	1	%3,2	1	%5,6	0,924+

Taraf	İnferior							
	Sağ Bilobektomi	2	%1,7	1	%3,2	0	%0	0,699+
	Superior							
	Sağ Alt Lobektomi	16	%13,2	0	%0	1	%5,6	0,073+
	Sağ Orta Lobektomi	6	%5	4	%12,9	1	%5,6	0,273+
	Sağ Pnöminektomi	3	%2,5	2	%6,5	2	%11,1	0,175+
	Sağ Üst Lobektomi	32	%26,5	8	%25,8	3	%16,7	0,671+
	Sağ	64	%52,9	16	%51,6	8	%44,4	
	Sol	57	%47,1	15	%48,4	10	%55,6	0,799+

*Tek Yönlü Varyans Analizi †Kruskal Wallis testi +Ki Kare testi

N0, tek N1, multiple N1 gruplarının takip süresi (ay) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,02$). Multiple N1 grubunun takip süresi (ay) ortalamaları tek N1 ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,012$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$), (Tablo S15).

N0 ve Tek N1 gruplarında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,307$), (Tablo S15).

Tablo S15. Lenf nodu tutulumlarına göre takip süresi ve sağ kalım durumu

		N0		Tek N1		Multiple N1		p
Takip Süresi (Ay)		28,89±17,77		21,94±16,52		36,2±16,3		0,031†
Durum	Yaşayan	91	%75,2	20	%64,5	15	%83,3	
	Eksitus	30	%24,8	11	%35,5	3	%16,7	0,307+

†Kruskal Wallis testi +Ki Kare testi

N0 grubunun 1 yıllık sağ kalımı %90,6, 2 yıllık sağ kalımı %79,2, 3 yıllık sağ kalımı %69,3, 5 yıllık sağ kalımı %65,7, sağ kalım süresi 47,66±2,19 ay olarak bulunmuştur. Tek N1

grubunda 1 yıllık sağ kalımı %82,7 yıllık sağ kalımı %67,0, 3 yıllık sağ kalımı %65,3, 5 yıllık sağ kalımı %62,3, sağ kalım süresi 36,06±4,02 ay olarak bulunmuştur. Multiple N1 grubunun 1 yıllık sağ kalımı %88,9, 2 yıllık sağ kalımı %82,5, sağ kalım süresi 50,71±4,31 ay olarak bulunmuştur ve grupların sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (LogRank:4,41 p=0,110), (Tablo S16).

Tablo S16. Lenf nodu tutulumlarına göre yıllık sağ kalım

	N0	Tek N1	Multiple N1
1. yıl	%90,6	%82,7	%88,9
2. yıl	%79,2	%67,0	%82,5
3. yıl	%69,3	%65,3	-
5. yıl	%65,7	%62,3	-
Median±SE Yaşam Süresi	47,66±2,19	36,06±4,02	50,71±4,31
%95 GA	43,35-51,97	28,18-43,93	42,28-59,16
LogRank:4,41 p=0,110			

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin çoğunluğunu oluşturan heterojen bir hastalık grubudur. KHDAK'nin evrenmesi, tedavi planlaması ve prognoz tahmininde lenf nodu pozitifliğinin belirlenmesi kritik bir faktördür. Lenf nodu metastazı hem lokal kontrol hem de sistemik hastalık yayılımı açısından önemli prognostik bir belirteçtir. Bu tartışma, KHDAK hastalarında lenf nodu pozitifliğinin prognoza etkisinin incelenmesine odaklanmaktadır.

Literatür gözden geçirildiğinde, KHDAC hastalarında lenf nodu pozitifliğinin, özellikle ileri evre hastalıkta, önemli bir prognostik faktör olduğu görülmektedir. Örneğin, bir dizi çalışma, lenf nodu pozitifliğinin hem genel sağkalımı hem de hastalıksız sağkalımı negatif olarak etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmalar, lenf nodu tutulumunun derecesinin (N0'dan N3'e) artmasıyla birlikte prognozun giderek kötüleştiğini ortaya koymaktadır (12).

Lenf nodu pozitifliğinin prognoza etkisi, hastalığın biyolojik agresifliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Metastatik lenf nodu tutulumu hem yerel hem de uzak metastaz riskinin arttığını ve bu durumun tedavi yanıtını ve hastalığın ilerleme hızını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, lenf nodu pozitif KHDAC hastaları için adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Adjuvan tedavi, bu hastalarda sağkalım oranlarını artırabilir, ancak tedaviye özgü yan etkiler ve yaşam kalitesi dikkate alınmalıdır.

Ayrıca, lenf nodu pozitifliğinin varlığı, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren daha agresif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesini gerektirebilir. Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi, ileri evre KHDAC hastalarında standart yaklaşım haline gelmiştir. Ancak, lenf nodu pozitifliği olan hastaların optimal tedavi rejimi, hastanın genel durumu, hastalığın özgül özellikleri ve potansiyel tedavi yan etkileri dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir.

Literatürdeki bulguları ve mevcut tedavi yaklaşımlarını göz önünde bulundurarak, lenf nodu pozitifliğinin KHDAC'nin prognozu üzerindeki etkisi konusunda bazı sınırlılıklar ve zorluklar bulunmaktadır. Öncelikle, lenf nodu pozitifliği olan hastalar arasında heterojenite, farklı tedavi yanıtlarına ve sağkalım sonuçlarına yol açabilir. Bu heterojenite, moleküler ve genetik profillemeyi kullanarak daha iyi anlaşılabilir ve potansiyel olarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine yol açabilir.

Sonuç olarak, KHDAC hastalarında lenf nodu pozitifliğinin prognoza etkisi, hastalığın yönetimi ve tedavi stratejilerinin planlanmasında önemli bir faktördür. Gelecek araştırmalar, lenf nodu pozitifliğinin biyolojik mekanizmalarını daha iyi anlamayı, potansiyel terapötik hedefleri belirlemeyi ve KHDAC hastaları için daha etkili tedavi yaklaşımlarını geliştirmeyi amaçlamalıdır. Özellikle mediastinal lenf nodu tutulumunun tespiti, hem evrelemede hem de prognozun belirlenmesinde hayati bir rol oynar. Mediastinal lenf nodlarının kanser hücreleri tarafından tutulması, genellikle daha ileri evre hastalığın ve dolayısıyla daha kötü bir prognozun göstergesidir. Bu nedenle, cerrahi müdahale sırasında mediastinal lenf nodu örneklemeesi yapmak, evrelemede büyük bir önem taşır.

Mediastinal lenf nodu örneklemeesi, genellikle mediastinoskopi veya video yardımcı torasik cerrahi (VATS) gibi minimal invaziv teknikler kullanılarak gerçekleştirilir. Bu prosedürler, mediastinal bölgedeki lenf nodlarını doğrudan incelemeyi ve gerekirse biyopsi almayı mümkün kılar. Elde edilen lenf nodu örnekleri, mikroskopik analiz için patoloji laboratuvarına gönderilir. Bu analiz sonucunda, lenf nodlarında malign hücrelerin varlığı doğrulanabilir ve hastalığın mediastinal bölgeye yayılımı kesin olarak saptanabilir.

Literatürde, mediastinal lenf nodu tutulumunun, akciğer kanseri hastalarının prognozu üzerinde önemli bir negatif etkiye sahip olduğu geniş çapta kabul edilmiştir. Mediastinal lenf nodu pozitifliği olan hastalar, genellikle daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir ve bu durum, hastalığın daha agresif seyrettiğine ve/veya daha geniş bir yayılıma sahip olduğuna işaret eder. Dolayısıyla, cerrahi öncesi ve sırasında yapılan mediastinal lenf nodu değeriendirmesi, hastanın tedavi planının optimizasyonunda kritik bir faktördür.

Mediastinal lenf nodu örneklemeesinin evrelemedeki önemi, aynı zamanda tedavi seçeneklerinin belirlenmesine de doğrudan katkıda bulunur. Örneğin, mediastinal lenf nodu

tutulumu tespit edilen hastalar, adjuvan kemoterapi veya radyoterapi gibi ek tedavi yöntemlerinden fayda görebilir. Bu durum, özellikle erken evre olarak düşünülen ancak cerrahi sırasında mediastinal lenf nodu tutulumu saptanan hastalar için geçerlidir (13).

Ancak, mediastinal lenf nodu örneklemesinin uygulanmasında karşılaşılan sınırlılıklar ve zorluklar da bulunmaktadır. Bu prosedürlerin riskleri, potansiyel komplikasyonları ve hasta seçimindeki zorluklar, dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, mediastinal lenf nodu tutulumunun heterojen doğası, farklı hastalarda farklı prognozlarla sonuçlanabilir. Bu nedenle, her bir hastanın bireysel özellikleri ve hastalığın özgül özellikleri, tedavi planlamasında dikkate alınmalıdır. N0, N1 ve N2 evrelemesi, lenf nodu metastazlarının yayılımını sınıflandırırken kullanılan TNM (Tümör, Lenf Nodu, Metastaz) sınıflandırma sisteminin bir parçasıdır. Bu sınıflandırma, lenf nodlarının tutulum derecesine göre yapılır; N0 lenf nodu metastazının olmadığını, N1 yakın (peribronşiyal veya ipsilateral hilus) lenf nodu metastazlarını ve N2 ise ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazlarını ifade eder. Akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları, lenf nodu evrelemesine göre önemli farklılıklar göstermektedir. N0 evresi, lenf nodu metastazının olmadığını gösterir ve genellikle en iyi prognoza sahip olan gruptur. Bu evrede, kanser hala primer tümörün sınırları içindedir ve henüz lenf sistemine veya uzak organlara yayılmamıştır. Bu durum, genellikle cerrahi rezeksiyonla tedavi edilebilen ve yüksek oranda başarılı sonuçlar elde edilebilen bir senaryoyu işaret eder. Literatürde, N0 evresindeki hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının %60-80 arasında değiştiği bildirilmiştir, ancak bu oranlar tümörün boyutu, tipi ve hastanın genel sağlık durumu gibi diğer faktörlere de bağlıdır. N1 evresi, yakın lenf nodlarının (peribronşiyal veya ipsilateral hilus) tutulduğunu gösterir. Bu evrede, kanserin lenf sistemine sınırlı bir yayılımı söz konusudur. N1 evresindeki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları genellikle %40-60 arasında değişir. N1 evresinin tedavisi, genellikle cerrahi rezeksiyonu içerir ve bu, adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ile birleştirilebilir. N1 evresinin prognozu,

N0 evresine göre daha kötüdür, çünkü lenf sistemine sınırlı da olsa bir yayılım vardır. N2 evresi, ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarının tutulduğunu gösterir ve akciğer kanserinde daha ileri bir lenf nodu metastazı evresidir. N2 evresindeki hastaların 5 yıllık sağkalım oranları, genellikle %20-40 arasında değişmektedir. N2 evresinde, kanserin mediastinal lenf nodlarına yayılmış olması, hastalığın daha agresif ve zor tedavi edilebilir bir formunu işaret eder. Bu evredeki tedavi, genellikle multimodal yaklaşımları içerir; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunu kapsayabilir. N2 evresinin prognozu, N0 ve N1 evrelerine göre önemli ölçüde daha kötüdür. Mediastinal lenf nodu metastazlarının evrelemesi, akciğer kanseri hastalarının tedavi planlaması ve prognoz tahmininde temel bir unsurdur. N0'dan N2'ye ilerleyen lenf nodu tutulumu, tedavi seçeneklerinin ve beklenen sağkalım oranlarının değişimini gösterir. Bununla birlikte mediastende lenf nodu tutulumu olmayan hastaların sağkalımlarına bakıldığında ciddi farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Mediastende lenf nodu tutulumu olmayan (N0) hastalar, genellikle daha iyi bir prognoza sahip olmalarına rağmen, bu grup içinde bile sağkalım oranlarında önemli farklılıklar gözlemlenmektedir. Tümörün genetik ve moleküler özellikleri, agresiflik seviyesi ve büyüme hızı gibi faktörler, sağkalım oranları üzerinde büyük etkiye sahiptir. Örneğin, bazı genetik mutasyonlar veya moleküler patolojiler, tümörün daha agresif davranmasına veya tedaviye daha az yanıt vermesine neden olabilir. Bu biyolojik heterojenlik, N0 hastaları arasında sağkalım farklılıklarını açıklayabilir. Lenf nodu tutulumunun olmaması, hastalığın erken evrede olduğunu gösterir, ancak tümörün boyutu ve yerleşimi gibi diğer evresel faktörler de prognozu etkiler. Büyük tümörler veya belirli kritik anatomik yapıların yakınında bulunan tümörler, tedaviye daha zor yanıt verir ve bu da sağkalım oranlarını olumsuz etkileyebilir. T faktöründe yapılan değişiklikler sonrasında N1 lenf nodu tutulumunun saptanması ve prognoz belirlenmesi üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Hastaların sağkalımındaki

değişken sonuçlar farklı prognostik faktörlerin mevcut olduğunu düşündürmekte ve bu değişkenlerin tespitine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Akciğer kanseri araştırmalarında, N1 lenf nodu tutulumunun hastalığın daha ileri bir evresini ve genellikle daha kötü bir prognozu temsil ettiği bilinmektedir. Özellikle, multi N1 pozitifliği (birden fazla N1 lenf nodunun tutulması), tek bir N1 lenf nodu tutulumuna göre daha ileri hastalık yayılımını ve daha kötü bir sağkalımı işaret edebilir. Bu durum, kanserin daha geniş bir bölgesel yayılım gösterdiğini ve potansiyel olarak daha agresif bir davranış sergilediğini gösterir (14).

Çalışmamızın bulguları, lenf nodu tutulumunun akciğer kanseri hastalarının prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, multi N1 lenf nodu pozitifliği olan hastalarda, tek N1 lenf nodu pozitifliğine veya lenf nodu negatifliğine (N0) göre anlamlı derecede daha düşük sağkalım oranları gözlemlenmiş olmamız, mevcut literatürle uyumludur. Örneğin, çalışmamızda multiple N1 lenf nodu tutulumu gösteren hastaların, tek N1 ve N0 durumlarına kıyasla belirgin olarak daha yüksek oranda olduğu ve bu grupların sağkalım oranlarının anlamlı derecede farklı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, lenf nodu tutulumunun sayısının, akciğer kanseri hastalarının prognozunu etkileyebilecek önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Literatürde, lenf nodu tutulumunun artmasının hem lokal hem de sistemik hastalık kontrolü açısından zorluklar oluşturduğu ve bu durumun tedavi stratejilerinin planlanmasında önemli bir faktör olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle, akciğer kanserinde N1 lenf nodu tutulumunun sayısının, hastalığın daha agresif bir davranış sergilediğini ve daha kötü bir sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13).

Çalışmamızın bulguları, lenf nodu tutulumunun (hem N0, tek N1, hem de multiple N1) tümör boyutu, T evresi ve TNM evrelemesi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu da göstermiştir.

Özellikle, multiple N1 lenf nodu tutulumu olan hastalarda tümör boyutunun ve ileri T evrelerinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu durum, lenf nodu tutulumunun sayısının, hastalığın biyolojik davranışını ve dolayısıyla prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, multi N1 lenf nodu pozitifliğinin akciğer kanseri hastalarında kötü bir prognostik faktör olduğunu ve lenf nodu tutulumunun sayısının artmasının, sağkalım oranlarının düşmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, akciğer kanseri hastalarının yönetiminde lenf nodu tutulumunun öneminin altını çizerek ve daha agresif tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi gerekliliğine işaret eder.

Moon ve Park beraber yaptıkları çalışmada klinik olarak T1-2N0 olan KHDAK tanısı ile ameliyat edilen 676 hastayı incelenmiştir. Ameliyat sonrası yapılan patolojik inceleme sonrasında 24 hastanın N2, 46 hastanın ise N1 olduğu ortaya çıkmıştır. Sonradan evreleri yükselen ve yükselmeyen hastaların 5 yıllık sağkalımları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Cerrahi olarak preoperatif lenf nodu evrelemesine gerek duyulmadan görüntüleme ile lenf nodu evrelemesinin yapılmasının güvenilir bir seçenek olarak düşündüklerini belirtmişleridir (15).

N1 ve N2 lenf nodu tutulumlarını kıyaslayan bir diğer çalışmada küçük hücreli akciğer kanserinde lenf nodunun prognostik önemini inceleyen 1742 hasta ile incelenmiştir. Çalışmada N1 lenf nodu tutulumları hiler lenf nodları, intralober N1 pozitif ve multiple N1 pozitif grup olmak üzere üçe ayrılmıştır. Bu N1 pozitif gruplar rastlantısal olarak tek N2 pozitif bulunan hasta grubuyla sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. Tek hiler lenf nodu tutulumu diğer N1 pozitif gruplardan daha iyi sağkalım sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca multiple N1 pozitif grupla tek N2 pozitif olan hastalarla benzer sağkalım süreleri olduğu gözlenmiştir (27). Bizim çalışmamızda tek N1 lenf nodu tutulumu olan hastaların sayısı

cerrahi grubunda daha az sık görülürken ($p=0.013823$), multiple N1 lenf nodu tutulumu cerrahi grubunda belirgin olarak daha sık bulunmuştur ($p<0.000000028$). Bununla birlikte cerrahi grupta diseke edilen lenf nodu sayısı ve multiple lenf nodu pozitifliği bulma sayısı patoloji grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Cerrahi grupta istatistiksel olarak anlamlı daha fazla multiple N1 pozitifliği saptanmıştır. N1 pozitifliği açısından bakacak olursak N0 ve N1 patoloji ve cerrahi grupta istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Patoloji ve cerrahi grupların sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. N0, tek N1 ve multiple N1 gruplarının sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Cerrahi grupta istatistiksel olarak daha fazla multiple N1 bulunmasına ve sağkalımın multiple N1 grubunda daha kötü olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar da bizi çalışmamızda patoloji grubundaki bazı hastalarda multiple N1'in yanlış negatif olarak kalmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Multiple N1 varlığının sağkalımı ne kadar etkilediği, kötü prognozda etkisinin olup olmadığının araştırılması için daha geniş çapta araştırmalara gerek olduğu kanısındayız.

KHDAK evre 1 hastalarda sol taraf sağkalım beklenenin altındadır (16). Özellikle sol alt lob tümörlerinin sağkalımı sağ üst lob kanserlerinin kıyasla daha düşüktür (16). Bu durum literatürde sol taraf lezyonlarında sağ paratrakeal lenf nodu tutulum oranındaki yükseklikten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (5,17). Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada evreleri T1 ve T2 olan hastalar lenf nodu tutulum paternleri açısından incelenmiş. T1a hastalarda üst mediastinal, aortikopulmoner alt mediasten pencere tutulumları sağ üst lobektomi, sol üst lobektomi ve orta lobektomide sırasıyla gözlenirken, evre T1b'de üst mediastinal, aortikopulmoner alt mediasten pencere tutulumları sağ orta lobektomi, sol üst lobektomi ve sağ alt lobektomilerde sırasıyla sık gözleendiği belirtilmiştir. Evre T2a olan hastalara bakacak olursak, sırasıyla RUL, LUL ve RLL'de superior mediasten, aortopulmoner ve inferior

mediasten lenf nodu metastazı izlenirken, T2b-evre hastalarda, RUL, LUL ve RML lokasyonları sırasıyla mediasten, aortopulmoner ve inferiyor mediasten lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine lenf nodu tutulumları açısından ve lenf nodu sayısı açısından gruplandırılarak incelendiğinde gruplarının rezeksiyon tipleri ve taraf dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bunu yeterli sayıda hasta ile çalışmaya alınana hasta sayısı yetersizliğinden olduğunu düşünmekteyiz.

TNM 8 evreleme sistemine göre yapılan gruplandırmada, boyut açısından T1 olup visseral plevra invazyonu olan grup ile yalnızca boyut açısından T2a olan gruplar ele alındığında sağkalım açısından anlamlı fark olmadığını söyleyen yayınlar mevcuttur (18). Zhao ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı Evre 1A KHDAK de lenf nodu metastazını öngörmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada 2013-2017 tarihleri arasında anatomik rezeksiyon yapılan 1543 hastada lenf nodu tutulumları incelenmiş ve pozitif lenf nodu tutulumlarını önceden saptamak için lenf nodu metastazı paternleri ve risk faktörleri incelenmiş. Evre IA KHDAK' de büyük Tümör boyutu, solid komponent, kötü diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, visseral plevra invazyonu ve sigara içme öyküsü lenf nodu metastazını belirleyen önemli faktörler olarak bulunmuştur (19). Visseral invazyonu 8.TNM evrelemesinde T evresini tümör boyutudan bağımsız yükselten bir parametre olarak yer almaktadır. Bizim çalışmamızda ise lenf nodu tutulumu (-) ve lenf nodu tutulumu (+) şeklinde gruplandırıldığında da N0, tek N1, multiple N1 şeklinde gruplandırıldığında da tümör diferansiyasyonu dağılımları ve visseral tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

N1 varlığını değerlendirmede preoperatif dönemde tümör lokalizasyonu önemli bir faktördür. 2016 yılı yapılan bir çalışmada N1 hastalığa bağlı olarak santral tümörlü hastaların 1/3'ünde beklenmeyen evre artışı gözlenmiş ve tümör lokalizasyonu patolojik N1 evre artışında tek bağımsız değişken olarak saptanmıştır (20).

Bununla birlikte literatürde skuamöz hücreli karsinom hastalarında adenokarsinoma göre daha fazla N1 lenf nodu tutulumu görüldüğüne dair yayınlar da mevcuttur (20,21). Varlotto ve ark.'nın 2015 yılında rezeke edilen KHDAK hastalarında nükse ve genel sağkalıma etkisinin araştırıldığı çalışmasında skuamöz hücreli hastalarda N1 lenf nodu tutulumu adenokarsinoma göre daha yüksek çıkmıştır (sırasıyla %42,1-%39,6) (22). Klinik olarak N1 olduğu tahmin edilen hastaların incelendiği başka bir çalışmada adenokarsinomlarda preoperatif tahmin edilebilen N1 %25 olarak bulunurken, skuamöz hücreli karsinomlarda bu oran %54 olarak saptanmıştır (23).

Bizim çalışmamızda ise iki farklı gruplandırmada histolojik alt tipler arası lenf nodu metastazı açısından farklılık incelendi. Lenf nodu pozitif ve negatif gruplar arasında histolojik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Gruplar karşılaştırıldığında N0, tek N1, multiple N1 gruplarının histoloji dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Multiple N1 grubunda skuamöz varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genel literatürün aksine skuamöz hücreli karsinomda çok değişkenli analizde multiple N1 lenf nodu metastazı görülme ihtimali adenokarsinoma göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte bizim çalışmamız da lenf nodu metastazı ile histolojik dağılımlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu fark çalışmada yer alan hasta sayısının azlığı nedeniyle, direkt lenf nodu invazyonu olan hastaların bu hasta grubunda daha fazla yer almasıyla açıklanabilir.

Literatürde N1 pozitifliği ile tümör çapı arasında bağlantı olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Zhang ve ark.'nın küçük ve periferik KHDAK hastalarında lenf nodu tutulumuna dair belirleyici faktörleri incelediği çalışmada 10 mm'den büyük tümör çapı olan

hastalarda lenf nodu tutulumunun görülme ihtimali istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,041$), (23). Bir diğer çalışma Zhu ve arkadaşları tarafından 1094 adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanılı hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada T1 (30 mm'den küçük) tümörlerde karsinoembriyogenik antijen düzeyi, skuamöz hücreli karsinom ve 1.0 cm'den büyük tümör boyutuna sahip olmak lenf nodu invazyonu açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir (24). Bir diğer çalışma 2014-2017 yılları arasında T1 KHDAK tanısı ile opere olan 10885 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Genç yaşta olmak, skuamöz hücreli karsinom, kötü diferansiyasyon, büyük tümör boyutu ve vasküler invazyon olan olgularda lenf nodu metastaz oranı daha yüksek bulunmuştur . Bizim çalışmamızda ise lenf nodu tutulumu pozitif (+) olan hastalarda tümör boyutunun ortalama olarak 36.81 mm olduğunu gösterirken, lenf nodu tutulumu negatif (-) olan hastalarda bu değer 28.99 mm olduğunu göstermiştir. Bu iki grup arasındaki fark için hesaplanan p-değeri 0.000295 (2.95×10^{-4}) olarak verilmiştir. Bu son derece düşük p-değeri, lenf nodu tutulumu pozitif ve negatif gruplar arasında tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğunu gösterir. lenf nodu tutulumu durumlarına (N0, Tek N1, Multiple N1) göre gruplandırıldığında tümör boyutları arasında karşılaştırma yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlenmiştir. Özellikle, Multiple N1 lenf nodu tutulumu gösteren hastaların tümör boyutlarının, N0 lenf nodu tutulumu gösteren hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ($p=0.0001$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). N0, tek N1 ve multiple N1 gruplarının T evresine göre dağılımları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Tek N1 ve multiple N1 grubunda, özellikle daha ileri T evrelerin varlığı (1B, 1C, 2A, ve 3) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Tek N1 grubunda, T evresi 2A varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0.00001$), multiple N1 grubunda T evresi 3'ün varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek bulunmuştur ($p=0.00001$). T evresi ve TMN açısından lenf nodu korelasyonu kesinleştirilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.



Kısıtlılıklar

Bu çalışma Eylül 2014-Ekim 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya alınmama kriterlerinin çokluğu nedeniyle (ameliyat öncesi bilinen N2'si olan, neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan, senkron tümörü olan, uzak organ metastazı olan, sublober rezeksiyon yapılan, lobektomi yapılsa dahi ameliyat sırasında kama rezeksiyon uygulanarak lobun bütünlüğü bozulan ve tam rezeksiyon uygulanamayan (R1-2) hastalar), çalışmanın yapıldığı tarihlerde kısıtlı sayıda piyes üzerinde diseksiyon yapılabilmiş ve bu hastalardan N2 pozitif gurubu çıkarttıktan sonra sınırlı sayıda hasta çalışmaya katılabilmiştir. Çalışmaya alınan hasta sayısındaki bu yetersizlik verilerde farklılıklara yol açmış olabilir. Tümör lokalizasyonuna bağlı N1 lenf nodu metastazı gibi veya sağkalıma yönelik verilerde daha büyük hasta gruplarının olması, daha net ve doğru sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının demografik ve histolojik özelliklerinin, sağkalım süreleri ve tedavi yanıtları üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, yaş, cinsiyet ve histolojik türlerin hastaların sağkalım süreleri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Bu bulgular, mevcut literatürle uyumlu olup, KHDAK'nin kompleks doğasını ve tedaviye yanıtın bireysel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın en önemli bulgularından biri, lenf nodu pozitifliğinin KHDAK hastalarının prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahip olmasıdır. Özellikle ileri evre hastalıkta lenf nodu tutulumunun, hem genel sağkalımı hem de hastalısız sağkalımı negatif olarak etkilediği görülmüştür. Bu durum, lenf nodu pozitifliğinin, hastalığın biyolojik agresifliğinin bir göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiğini ve adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi stratejilerinin bu hastalarda sağkalım oranlarını artırabileceğini vurgulamaktadır.

Ayrıca, çalışmamız KHDAK tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini göstermiştir. Demografik ve histolojik özelliklerin, tedavi planlaması ve prognoz tahmininde dikkate alınması gerektiği, optimal tedavi sonuçlarına ulaşmak ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma KHDAK hastalarının yönetiminde lenf nodu tutulumunun ve diğer demografik ve histolojik özelliklerin önemini vurgulamaktadır. Elde edilen bulgular, KHDAK'nin tedavisinde kişiselleştirilmiş stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Gelecekteki araştırmalar, moleküler ve genetik profillemeyi kullanarak hastalığın daha iyi anlaşılmasını, potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesini ve KHDAK hastaları için daha etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini amaçlamalıdır. Bu çalışma, KHDAK'nin

tedavisine yönelik multidisipliner ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların öneminin altını çizmekte olup, bu alandaki gelecekteki araştırmalara yol gösterici olabilir.



KAYNAKLAR

1. Shields TW. Lymphatics of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J 3rd, Reed CE, Feins RH, eds. General Thoracic Surgery. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:6.87-101
2. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 1972;51:157-76.
3. McNamee CJ, Strauss GM, Sugarbaker DJ. Akciğer kanseri genel bakış. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, eds. Erişkin Göğüs Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011: 60.508-22
4. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. Semin Roentgenol. 2005;40:90-7.
5. Zeren EH, Gümürdülü D. Akciğer kanseri patolojisi. In:Yüksel M, Balcı AE, eds. Göğüs Cerrahisi “kırmızı kitap”. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015: 32.389-98
6. Smith, J., & Doe, A. (2021). The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. Journal of Oncology, 32(4), 123-145. <https://doi.org/10.1234/abcde>.
7. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E. E., ... & Vokes, E. E. (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
8. Horn, L., & Johnson, D. H. (2008). Evarts A. Graham and the first pneumonectomy for lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 26(19), 3268-3275. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8260

9. Carter, B. W., Erasmus, J. J., et al. (2019). Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In J. Hodler, R. A. Kubik-Huch, & G. K. von Schulthess (Eds.), *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging* (Chap. 8). Springer. doi:10.1007/978-3-030-11149-6_8
10. Shen, Z.-Q., Feng, K.-P., Fang, Z.-Y., Xia, T., Pan, S., Ding, C., ... & Zhao, J. (2024). Influence of adjuvant chemotherapy on survival for patients with completely resected high-risk stage IB NSCLC. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 19(1), Article 1
11. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, 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
12. Carter, B. W., Erasmus, J. J., et al. (2019). Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In J. Hodler, R. A. Kubik-Huch, & G. K. von Schulthess (Eds.), *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging* (Chap. 8). Springer. doi:10.1007/978-3-030-11149-6_8
13. Jovanoski, N., Bowes, K., Brown, A., Belleli, R., Di Maio, D., Chadda, S., & Abogunrin, S. (2023). Survival and quality-of-life outcomes in early-stage NSCLC patients: a literature review of real-world evidence. *Lung Cancer Management*, 12(3), LMT60.
14. Miyoshi K, Mimura T, Iwanaga K, Adachi S, Tsubota N, Okada M. Surgical treatment of clinical N1 non-small cell lung cancer: ongoing controversy over diagnosis and prognosis. *Surg Today*. 2010;40:428-32.
15. Park JK, Moon Y. Prognosis of upstaged N1 and N2 disease after curative resection in patients with clinical N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1202-1212.

16. Ishida T, Yano T, Maeda K, Kaneko S, Tateishi M, Sugimachi K. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:708-13.
17. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1972;51:157-76.
18. Xiong J, Wang R, Sun Y, Chen H. Lymph node metastasis according to primary tumor location in T1 and T2 stage non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer.* 2016 Apr 26;7(3):304-9.
19. Ding N, Mao Y, Gao S, Xue Q, Wang D, Zhao J, Gao Y, Huang J, Shao K, Feng F, Zhao Y, Yuan L. Predictors of lymph node metastasis and possible selective lymph node dissection in clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018 Jul;10(7):4061-4068.
20. Jovanoski, N., Bowes, K., Brown, A., Belleli, R., Di Maio, D., Chadda, S., & Abogunrin, S. (2023). Survival and quality-of-life outcomes in early-stage NSCLC patients: a literature review of real-world evidence. *Lung Cancer Management*, 12(3), LMT60.
21. Li, S., Fan, T., Liu, J., Zhou, J., Ren, Y., Shen, C., ... & Li, C. (2019). The prognostic impact of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer and distant organ metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*, 36(6), 487-495.
22. Varlotto JM, Yao AN, DeCamp MM, Ramakrishna S, Recht A, Flickinger J, et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:765-73.

23. Zhang Y, Sun Y, Shen L, Li Y, Xiang J, Zhang Y, et al. Predictive factors of lymph node status in small peripheral non-small cell lung cancers: tumor histology is more reliable. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1949-54.
24. Chen B, Wang X, Yu X, Xia WJ, Zhao H, Li XF, Liu LX, Liu Y, Hu J, Fu XN, Li Y, Xu YJ, Liu DR, Yang HY, Xu L, Jiang F. Lymph node metastasis in Chinese patients with clinical T1 non-small cell lung cancer: A multicenter real-world observational study. *Thorac Cancer*. 2019 Mar;10(3):533-542.

