



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**REZEKSİYON YAPILMIŞ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KARSİNOMU OLGULARINDA, TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN
PATOLOJİK N2 ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mevlüt Kürşad Gürdal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**REZEKSİYON YAPILMIŞ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KARSİNOMU OLGULARINDA, TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN
PATOLOJİK N2 ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mevlüt Kürşad Gürdal

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdal Yekeler

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle örnek aldığım, her zaman öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU'na, Prof. Dr. Bülent Koçer'e ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Erdal YEKELER hocama şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve her türlü katkı ve desteklerini sürekli yanımda hissettiğim tüm kıymetli hocalarıma ve uzman ağabeylerime teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığı bana çekilir kılan, bu yolu beraber yürümekten şeref duyduğum, en büyük şansım Dr. Behaeddin Raşid Han YÜCE'ye, eş kıdemim Sabri Can MUTLU'ya ve tez yazım sürecimde katkılarından dolayı çok kıymetli dostlarım Dr. Ahmet Berkay TUTANÇ ve Kaan Furkan BIYIK'a teşekkürü borç bilirim. Asistanlığın hayatıma kattığı, arkadaştan öte kardeşlerim olan Uzm. Dr. Serkan BULGUROĞLU ve Uzm. Dr. Burak KARDEŞLER'e, sevgisi ve sabrı ile en büyük destekçim olan Dr. Şerife Gökçe DURAN'a teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde ekip ruhu ile beraber çalıştığımız hemşirelerimize ve sekreterimize de teşekkür ederim.

Beni büyük bir özveri ile büyüten ve bu günlere gelmemde sarfettikleri emeklerini asla ödeyemeyeceğim, desteklerini benden hiçbir zaman esirgememiş olan değerli anneme, ablama ve özlemim her geçen gün daha da artan babama sonsuz teşekkür eder, ailemizin en küçük üyesi olan biricik yeğenim İpek COŞKUNER'in gözlerinden öperim.

Dr. Mevlüt Kürşad Gürdal

2025

ANKARA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji	3
2.1.2. Histopatolojik Sınıflama	4
2.1.3. Adenokarsinom	5
2.1.4. Yassı Hücreli Karsinom	6
2.1.5. Adenoskuamöz Karsinom	7
2.1.6. Büyük Hücreli Karsinom	8
2.1.7. Küçük Hücreli Karsinom	8
2.1.8. Karsinoid Tümörler	9
2.1.9. STAS (“Spread Through Air Spaces”)	10
2.2. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME	10
2.2.1. Supraklavikular Bölge.....	17
2.2.2. Üst Mediastinal Bölge.....	18
2.2.3. Aortopulmoner Bölge.....	18
2.2.4. Subkarinal Bölge.....	19
2.2.5. Alt Mediastinal Bölge	19
2.2.6. Hiler ve İnterlobar Bölge	19
2.2.7. Periferik Bölge	20
2.3. AKCİĞER KANSERİNDE TANI.....	21
2.3.1. Semptom ve Bulgular.....	21
2.3.2. Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri	24
2.3.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri	27

2.3.4. Mediastinal Lenf Nodu Örneklemeesi	29
2.4. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCIĞER KANSERİNDE TEDAVİ.....	32
2.4.1. Evre I - II Hastalıkta Tedavi.....	33
2.4.2. Evre III Hastalıkta Tedavi	33
2.4.3. N2 Hastalıkta Tedavi.....	34
2.4.4. Evre IV Hastalıkta Tedavi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR.....	39
4.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNA YÖNELİK ANALİZLER.....	39
4.2. HASTA GRUBUNA YÖNELİK ANALİZLER	41
4.3. N2 METASTAZINA YÖNELİK LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ.....	45
4.4. N2 METASTAZI İÇİN ROC ANALİZİ.....	47
4.5. HİSTOPATOLOJİK TİP VE LOKASYONA GÖRE ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ.....	48
4.6. HİSTOPATOLOJİK TİP VE TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ	49
4.7. HİSTOPATOLOJİK TİP VE SUVMAX DEĞERİNE GÖRE ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ	49
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. EKLER.....	74
EK-1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	74

KISALTMALAR

AİH	: Atipik adenomatöz hiperplazi
AİS	: Adenokarsinoma in situ
AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi
ASC	: Adenoskuamöz karsinom
BHK	: Büyük hücreli karsinom
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DST	: Dünya sağlık teşkilatı
EBUS	: Endobronşiyal ultrason
EBUS-İA	: Endobronşial Ultrason Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu
EUS	: Endoskopik ultrason
FDG	: F-18 fluoro-2-deoksi-glukoz
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
HE	: Hemotoksilen&Eozin
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği
İMA	: Invaziv müsinöz adenokarsinom
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
MİA	: Minimal invaziv adenokarsinom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOS	: Not otherwise specified
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
RT	: Radyoterapi
SRC	: Stereotaktik radyocerrahi
STAS	: Hava boşluklarına yayılım
SUV	: Standardize tutulum değeri
SUVmax	: Maksimum standardize tutulum değeri
SVC	: Süperior vena kava
SVRT	: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
TNM	: Tümör- nod-metastaz

TTF – 1	: Tiroid transkripsiyon faktör-1
TTİA	: Transtorasik iğne aspirasyonu
VPI	: Visseral plevra invazyonu
VYTC	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
YHK	: Yassı hücreli karsinom



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2021 DST torasik malign epitel tümörler ve öncüllerinin sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinomun farklı immünohistokimyasal özellikleri	7
Tablo 3. IASLC 8. evreleme sisteminde TNM faktörleri.....	13
Tablo 4. IASLC 8. TNM evrelemesi	14
Tablo 5. 9. TNM evreleme sistemi	17
Tablo 6. Tümörün intratorasik yayılımına bağlı belirtiler.....	24
Tablo 7. Video yardımcı torakoskopik cerrahi endikasyonları	29
Tablo 8. Cerrahi ve cerrahi olmayan prosedürlerin lenf nodu istasyonu erişilebilirliği	30
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna göre demografik bilgiler	39
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna göre araştırma parametreleri.....	40
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna göre bilgiler	41
Tablo 12. Hasta grubunun skip N2'ye göre araştırma parametreleri	42
Tablo 13. Hasta grubunun tek/çoklu N2'ye göre araştırma parametreleri	43
Tablo 14. Tümör lokalizasyonuna göre araştırma parametreleri	44
Tablo 15. Histopatolojik tipe göre araştırma parametreleri	45
Tablo 16. Lokalizasyona yönelik lojistik regresyon analizi.....	45
Tablo 17. Tümör lokalizasyona yönelik lojistik regresyon analizi	46
Tablo 18. Histopatolojik tipe yönelik lojistik regresyon analizi	46
Tablo 19. SUVmax değerine yönelik lojistik regresyon analizi.....	46
Tablo 20. Tümör boyutuna yönelik lojistik regresyon analizi	47
Tablo 21. N2 metastazı için ROC analizi sonuçları	47
Tablo 22. Hasta grubunun histopatolojik tipi ve lokasyona göre araştırma parametreleri	50
Tablo 23. Hasta grubunun histopatolojik tip ve tümör boyutuna göre araştırma parametreleri	51
Tablo 24. Hasta grubunun histopatolojik tip ve SUVmax değerine göre araştırma parametreleri	52
Tablo 25. Hasta ve kontrol grubuna göre patolojik T'ye ait histopatolojik tip	53

Tablo 26. Hasta ve kontrol grubuna göre tümör boyutuna ait histopatolojik tip	53
Tablo 27. Hasta ve kontrol grubuna göre histopatolojik tipe ait tümör boyutu	54
Tablo 28. Hasta ve kontrol grubuna göre tümör lokalizasyonuna ait SUVMax	54
Tablo 29. Hasta ve kontrol grubuna göre histopatolojik tipe ait tümör lokalizasyonu	55



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akciğer kanserinin TNM evreleme sınıflandırmasının sekizinci baskısını özetleyen referans tablo.....	15
Şekil 2. Akciğer kanserinin TNM evreleme sınıflandırmasının sekizinci baskısını gösteren referans diyagramları.....	16
Şekil 3. Mediastinal lenf nodu istasyonları.....	21
Şekil 4. Mediastinal evreleme algoritması önerisi.....	31
Şekil 5. Tümör boyutu için ROC eğrisi	48



ÖZET

Amaç: Bu çalışma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında N2 lenf nodu metastazlarına etki eden faktörlerin araştırılmasını amaçlamaktadır. KHDAK, kansere bağlı ölümler arasında önemli bir yere sahip olup, hastalığın yönetiminde doğru evreleme ve prognostik faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda, N2 lenf nodu metastazları üzerine primer tümöre ait boyut, histolojik özellikler ve SUVmax değerinin etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, retrospektif olarak tasarlanmış olup KHDAK nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, N2 lenf nodu metastazı bulunan 72 hasta, hasta grubu ve N2 lenf nodu metastazı bulunmayan 72 hasta kontrol grubu olarak 144 hasta dâhil edildi. Histopatolojik tip, SUVmax değerleri, T durumu gibi primer tümör özellikleri ve metastaz paternleri analiz edildi. Tümörlerin metabolik aktiviteleri, pozitron emisyon tomografisi kullanılarak SUVmax değerleri üzerinden değerlendirildi. Ayrıca, hastaların klinik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelendi ve tek/çoklu metastaz grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 28.0 yazılım programı kullanıldı.

Bulgular: Elde edilen bulgular, histopatolojik tip ve SUVmax değerlerinin doğrudan N2 lenf nodu metastazları üzerinde bir etkisinin olmadığını, ancak bu faktörlerin tek ve çoklu istasyon N2 metastazları üzerine etkili olduğunu ortaya koymuştur. Adenokarsinomların genellikle çoklu istasyon metastazlarıyla ilişkilendirildiği, yassı hücreli karsinomlarda ise daha çok tek istasyon N2 metastazları görüldüğü tespit edildi. Santral yerleşimli tümörlerde, periferik yerleşimli tümörlere göre N2 lenf nodu metastazı daha yüksek oranda izlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırma sonuçları, tümörün boyutu, T durumu ve tümör lokalizasyonunun metastaz paternlerini belirlemede önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma, N2 lenf nodu metastazları üzerine primer tümöre ait boyut, lokalizasyon, histopatolojik tip ve SUVmax değerinin ayrıntılı

değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir. Özellikle santral yerleşimli tümörlerde mediastinal nodal metastazlar dikkatlice değerlendirilmeli, invaziv mediastinal evreleme yapılmalıdır. Çalışmanın bulguları, akciğer kanseri tedavisinde daha etkili ve hasta odaklı yaklaşımların benimsenmesi için önemli bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, N2 metastazı, SUVmax, Skip N2, Tek ve çoklu metastaz, TNM



ABSTRACT

Purpose: This study aims to investigate the factors influencing N2 lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC holds a significant position among cancer-related deaths, and accurate staging along with the identification of prognostic factors is crucial in the management of the disease. In our study, the impact of primary tumor size, histological characteristics, and SUVmax value on N2 lymph node metastases was evaluated.

Materials and Methods: This study was designed retrospectively and conducted on patients who underwent surgical treatment for NSCLC. The study included 72 patients with N2 lymph node metastases as the patient group and 72 patients without N2 lymph node metastases as the control group, 144 patients in total. Primary tumor characteristics such as histopathological type, SUVmax values, and T status, as well as metastasis patterns, were analyzed. The metabolic activities of the tumors were assessed using positron emission tomography (PET) based on SUVmax values. Additionally, clinical and pathological data of the patients were reviewed retrospectively, and differences between single and multiple metastasis groups were compared using statistical methods. Statistical analyses were performed using SPSS 28.0 software.

Results: The findings revealed that histopathological type and SUVmax values did not have a direct effect on N2 lymph node metastases; however, these factors influenced single and multiple station N2 metastases. It was determined that adenocarcinomas were generally associated with multiple station metastases, whereas squamous cell carcinomas were more frequently observed with single station N2 metastases. Centrally located tumors had a higher incidence of N2 lymph node metastasis compared to peripherally located tumors, and this difference was statistically significant. The study results demonstrated that tumor size, T status, and tumor localization played a significant role in determining metastasis patterns.

Conclusion: In conclusion, this study highlights the necessity of a detailed evaluation of primary tumor size, localization, histopathological type, and SUVmax

value in relation to N2 lymph node metastases. In particular, mediastinal nodal metastases should be carefully assessed in centrally located tumors, and invasive mediastinal staging should be performed. The study findings provide valuable insights for adopting more effective and patient-centered approaches in the treatment of lung cancer.

Keywords: NSCLC, N2 metastasis, SUVmax, Skip N2, Single and multiple metastasis, TNM



1. GİRİŞ

Akciğer kanseri özellikle sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla toplum sağlığını tehdit eden bir hastalık hâlini almaktadır. Tüm dünyada kanser ve kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedeni akciğer kanseridir (1) . 2022 yılında dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon kişiye akciğer kanseri tanısı konmuş ve 1,8 milyondan fazla kişi bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu durum, akciğer kanserini kanserle ilgili hastalık ve ölüm nedenleri arasında en yaygın neden hâline getirmiştir. Teşhis edilen kanserlerin neredeyse %12,4'ü ve kansere bağlı ölümlerinin %18,7'si akciğer kanseriyle ilişkilidir (2) . Ülkemizde de akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir.

Akciğer kanserinin histopatolojik tipleri incelendiğinde yaklaşık %80'inden fazlasını küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. Hastalığın erken evrede teşhis edilmesi, hastanın genel sağlık durumunun iyi olması, kilo kaybının bulunmaması ve kadın cinsiyet gibi faktörler, olumlu prognoz göstergeleri arasında kabul edilmektedir. En önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğu bilinmektedir. Evre ilerledikçe sağkalım oranları düşmektedir. Klinik evrelemeye göre, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları şu şekildedir: Evre IA1 %92, Evre IA2 %83, Evre IA3 %77, IB %68, IIA %60, IIB %53, IIIA %36, IIIB %26, IIIC %13 ve IV %6 (3) Evrelemede “Amerikan Joint Committee on Cancer”e (AJCC) göre tanımlanan TNM evreleme sistemi kullanılmakta olup bu evreleme sistemi prognozu tayin etmenin yanında tedavi sürecinde izlenecek adımları da belirlemektedir.

Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) son yıllarda gelişme gösterecek de erken evre akciğer kanserinde hâlen en iyi tedavi seçeneği cerrahidir. Erken evrede sıklıkla hastalar asemptomatik olduğundan tanı oranları erken evrede düşük olup cerrahi tedavi ile başarı elde edilebilmesi için hastalığın mümkün olan en erken evrede tespit edilmesi gerekir. Akciğer kanseri tanısı almış hastaların %40'ında uzak organ metastazı saptanmaktadır. En sık görülen toraks dışı metastaz alanları beyin, adrenaller, karaciğer ve kemiktir (4). Uzak organ metastazlarını belirlemede ve tedavi yanıtını değerlendirmede 2-(18F)-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılarak yapılan

pozitron emisyon tomografisi (PET) faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisi ile elde edilebilen “standart uptake value” (SUV), tümör dokusu hakkında kritik moleküler ve biyolojik bilgiler sunmaktadır.

Prognozu en fazla etkileyen faktörlerin başında evreleme kriterlerinden biri olan lenf nodu invazyonu gelmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, subkarinal ve/veya aynı taraftaki mediastinal lenf nodlarına yayılım gösterdiğinde tedavi sonuçları zayıf olup 5 yıllık genel sağkalım oranları %15-50 arasında değişmektedir (5). KHDAK olgularında N2 hastalık oldukça heterojen bir grubu oluşturmaktadır ve hastaların sağkalım oranlarının değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu durum, tam olarak rezeke edilmiş patolojik N2 KHDAK ile sınırlı bir grup incelense bile değişmemektedir. Bu nedenle rezeksiyon yapılan hastalar arasında homojen bir sağkalım alt grubu belirlemeye yardımcı olabilecek prognostik faktörler belirlenmelidir. Şimdiye kadar belirlenen prognostik faktörler şunlardır: tümörün patolojik özellikleri, primer tümörün yayılımı, klinik N durumu, N2 istasyonlarının sayısı, subkarinal lenf nodu metastazı varlığı, N2 hastalığında kapsül dışı yayılım ve rezeksiyonun kapsamı. Bu prognostik faktörler arasında, N2 metastazı olan istasyonların sayısı (tekli ya da çoklu) en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (6). Yayınlanan 9. TNM evreleme sisteminde de özellikle istasyon sayısı üzerinde durulmuştur.

Çalışmamızda, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeniyle opere edilen ve patolojik değerlendirmede mediastinal lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, N2 lenf nodu metastazlarına primer tümöre ait boyut, lokalizasyon, histopatolojik özellikler ve metabolik aktivite gibi faktörlerin etkisini araştırma hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Dünya genelinde akciğer kanseri vakaları ve akciğer kanserine bağlı ölümler artış göstermeye devam etmektedir. Kanser ülkemizde ve dünyada tüm ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri, dünya genelinde en yaygın görülen kanser olup erkeklerde ve kadınlarda kanserden ölümlerin en sık sebebidir. Kadınlarda en yaygın üçüncü kanser türü ve kanserden ölümlerin en yaygın ikinci nedenidir (7).

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre, ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen, kadınlarda ise beşinci sırada yer alan kanser türüdür. Aynı verilere göre, erkeklerde tüm kanser vakalarının %21'ini, kadınlarda ise %6'sını akciğer kanseri oluşturmaktadır. GLOBOCAN 2022 Türkiye verilerine göre ise akciğer kanseri tüm kanser vakalarının %17,1'ini oluşturmakla birlikte kanserden ölümlerin %29,7'sinden sorumludur.

Akciğer kanserinin ortaya çıkmasında en önemli nedenlerin başında tütün ve tütün ürünleri gelmektedir. Tütün dumanında yaklaşık olarak 4000'den fazla kimyasal madde bulunur ve bunların 80'den fazlasının kanserojen olduğu kanıtlanmıştır. Her 9 sigara içicisinden biri sonunda akciğer kanserine yakalanmaktadır. Uzun süreli sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin, yaşamları boyunca hiç sigara içmeyenlere göre 10 ila 30 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Tütün kullanımının kanser riskini artırma durumu, kullanım süresi ve miktarıyla yakından ilişkilidir.

Bireylerin genetik duyarlılığı da kanser oluşumunda rol oynamaktadır. Tütün maruziyeti akciğer kanseri olan kişilerin %80'inden fazlasında görülse de sigara içenlerin yalnızca %20'sinde bu hastalık gelişmektedir. Bu duyarlılıktaki farklılık, diğer çevresel etmenler veya genetik yatkınlıklarla bağlantılı olabilir.

Akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri sigara içimiyle bağlantılı olsa da bu ilişki küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve yassı hücreli karsinom (YHK) için daha belirgindir. Buna karşılık akciğer adenokarsinomu, hiç sigara içmeyenlerde daha fazla görülmektedir (8).

Tütün dışında akciğer kanserinin gelişiminde etkili olan bir diğer faktör de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, interstisyel fibrozis ve enfeksiyonlar gibi malign olmayan diğer akciğer hastalıklarıdır (9).

Çevresel ve mesleki olarak maruz kalınan iritan gazlar, egzoz kaynaklı hava kirliliği, radon gazı, asbest, nikel, silika, berilyum, kadmiyum, krom, arsenik, radyasyon gibi çok sayıda ajan da akciğer kanseri karsinogenezinde önem taşımaktadır.

Genetik faktörler, obezite, erkek cinsiyet, ileri yaş ve ırk gibi faktörler de akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Akciğer kanserinin, sigara içmeyen kadınlarda sigara içmeyen erkeklere kıyasla daha yaygın olduğu gözlemlenmektedir (8). Kanser genellikle yaşlı bireylerde görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı almış hastaların %65'ten fazlası 65 yaşından büyüktür. Bu hastaların %31,1'i 65-74 yaş, %29'u 75-84 yaş ve %8,3'ü ise 85 yaş ve üzerindedir (8).

2.1.2. Histopatolojik Sınıflama

Akciğer kanserlerinin histopatolojik alt tiplerine göre ayrılması, hastalığın gelişimi hakkında önemli veriler sağlar ve en etkili tedavi seçeneklerini belirlemede çok büyük öneme sahiptir.

Dünya Sağlık Teşkilatının (DST) 2021 akciğer tümörleri sınıflandırması (Tablo 1), 2015'teki DST sınıflandırmasına oldukça benzer olup akciğer kanseri sınıflandırmasının temelini oluşturmaktadır. Sınıflandırma, tanı için ışık mikroskopunun yanı sıra immünohistokimyasal özelliklerin de kullanımına dayanır.

Tablo 1. 2021 DST torasik malign epitel tümörler ve öncüllerinin sınıflandırması

Öncü glandüler lezyonlar	Sarkomatoid karsinomlar
• Atipik adenomatöz hiperplazi • Adenokarsinoma in situ ◦ Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz ◦ Adenokarsinoma in situ, müsinöz	• Pleomorfik karsinom ◦ Dev hücreli karsinom ◦ İgşi hücreli karsinom • Pulmoner blastom • Karsinosarkom
Adenokarsinomlar	Diğer epitelial tümörler
• Minimal invaziv adenokarsinoma ◦ Minimal invaziv adenokarsinoma, non-müsinöz ◦ Minimal invaziv adenokarsinoma, müsinöz • İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom ◦ Lepidik adenokarsinom ◦ Asinar adenokarsinom ◦ Papiller adenokarsinom ◦ Mikropapiller adenokarsinom ◦ Solid adenokarsinom • İnvaziv müsinöz adenokarsinom ◦ Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom • Kolloid adenokarsinom • Fetal adenokarsinom • Adenokarsinom, enterik tip • Adenokarsinom, NOS	• NUT karsinom • SMARCA4 eksikliği olan torasik undiferansiye tümör
Skuamöz öncü lezyonlar	Tükürük bezi tipi tümörler
• Skuamöz hücreli karsinoma in situ • Hafif skuamöz displazi • Orta skuamöz displazi • Şiddetli skuamöz displazi	• Adenoid kistik karsinom • Epitelyal – miyoepitelyal karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Hyalinize berrak hücreli karsinom • Miyoepitelyal karsinom
Yassı hücreli karsinomlar	Akciğer nöroendokrin tümörleri
• Yassı hücreli karsinom, NOS ◦ Yassı hücreli karsinom, keratinize ◦ Yassı hücreli karsinom, non-keratinize ◦ Bazaloid yassı hücreli karsinom • Lenfoepitelyal karsinom	• Öncü lezyon ◦ Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücreli hiperplazi
Yassı hücreli karsinomlar	Nöroendokrin tümörler
	• Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS ◦ Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1 ◦ Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2
Yassı hücreli karsinomlar	Nöroendokrin karsinomlar
	• Küçük hücreli karsinom ◦ Kombine küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ◦ Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Yassı hücreli karsinomlar	Büyük hücreli karsinom
	• Büyük hücreli karsinom
Yassı hücreli karsinomlar	Adenoskuamöz karsinom
	• Adenoskuamöz karsinom

NOS: Başka türlü adlandırılmayan;

NUT: Testis genindeki nükleer protein.

2.1.3. Adenokarsinom

Adenokarsinomlar, günümüzde insidansında artış göstermiş ve güncel serilerde akciğer kanserleri içerisinde en yaygın histopatolojik tip olarak yassı hücreli kanserlerin yerini almıştır. Akciğer karsinomlarının neredeyse yarısını kapsamaktadır. Bu durumun 1960'larda düşük katranlı filtreli sigaraların piyasaya sürülmesinden

kaynaklandığı öne sürülse de kesin bir nedensellik kanıtı bulunmamaktadır (10). Adenokarsinom, çoğunlukla sigara içen hastalarda görülse de sigara içmeyenler arasında ve kadınlar arasında en sık rastlanan akciğer kanseri türüdür.

Akciğer adenokarsinomu sıklıkla periferik bir bölgede yer alan, ortasında fibrozis ve plevral çekintiler bulunan bir kitle oluşturur (11). Yassı hücreli karsinoma kıyasla daha yavaş büyüme eğiliminde olmalarına rağmen, genellikle daha erken ve yaygın metastaz yapma eğilimi gösterirler.

Adenokarsinomlar, histolojik olarak glandüler diferansiyasyon sergileyen, müsin veya tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) üreten malign epitelyal tümörlerdir (Tablo 2). Adenokarsinomlar, çeşitli alt tipleri ile birlikte hastanın prognozunu ve tedavi seçeneklerini etkileyen önemli moleküler ve histolojik özelliklere sahiptir. Bu nedenle tanı sürecinde kullanılan immünohistokimyasal belirteçler, tümörün doğru bir şekilde sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır.

Akciğer adenokarsinomları, minimal invaziv adenokarsinom (MİA), invaziv nonmüsinöz adenokarsinom, invaziv müsinöz adenokarsinom (İMA), kolloid adenokarsinom, fetal adenokarsinom ve enterik tip adenokarsinom olarak alt tiplere ayrılmaktadır. Bu alt tipler, atipik adenomatöz hiperplazi (AİH) veya adenokarsinoma in situ (AİS) gibi preinvaziv glandüler lezyonlardan farklıdır. İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinomlar, en yaygın görülen alt tip olup diğer adenokarsinom kategorilerine uymayan, glandüler farklılaşma gösteren malign epitelyal tümörleri (lepidik, asiner, papillomatoid veya mikropapiller, solid) kapsamaktadır (12). Bunlar arasında lepidik baskın adenokarsinomlar en iyi prognoza sahipken asiner ve papiller baskın adenokarsinomlarda orta düzeyde sağkalım oranı izlenir. Öte yandan solid ve mikropapiller baskın adenokarsinomlar kötü bir prognoz sergilemektedir (13).

2.1.4. Yassı Hücreli Karsinom

KHDAK tipleri arasında yer alır ve akciğer kanserlerinin %25 ila %30'undan sorumlu olup adenokarsinomlardan sonra ikinci sıklıkta görülür (14). Yassı hücreli

karsinomlar genellikle akciğerlerin santral bölgelerinde ya da sol veya sağ ana bronşlarda ortaya çıkar. Ancak daha periferik alanlarda da görülebilmektedir. Büyük boyutlara ulaştığında merkezi yaygın nekroz sonucu kaviteler oluşturabilir. Başlıca nedeni sigara içiciliğidir. YHK, diğer KHDAK türlerine göre sigara ile daha güçlü bir ilişkiye sahiptir. Yassı hücreli karsinom, komşu dokuları doğrudan invaze ederek genellikle lokal olarak agresif bir şekilde ilerler.

Solunum yolu epitelinden köken aldığı düşünülmektedir. Mikroskopik incelemede keratinizasyon ve hücreler arası desmozomların varlığı veya p40, p63, CK5, CK5/6 ekspresyonunun immünohistokimyasal kanıtı tanı koydurur (Tablo 2). TTF-1 boyaması genellikle negatiftir (11). Yassı hücreli karsinomun nonkeratinize, keratinize ve bazaloid alt tipleri bulunur.

Tablo 2. Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinomun farklı immünohistokimyasal özellikleri

Antikor	Adenokarsinom	YHK
TTF-1	+	-
Napsin A	+	-
P40	-	+
CK5/6	-	+
CK5	-	+
P63	-	+
Desmoglein-3	-	+

CK: sitokeratin

2.1.5. Adenoskuamöz Karsinom

Akciğerin adenoskuamöz karsinomu (ASC), akciğer adenokarsinomu ile akciğer yassı hücreli karsinomunun bileşenlerini içeren bir küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tipidir. 2015'te yayınlanan DST Akciğer Kanseri Sınıflandırmasının beşinci baskısında, her iki bileşenin de tümörün en az %10'unu oluşturduğu bir karsinom olarak tanımlanmıştır. ASC, düşük insidanslı, agresif bir malignitedir ve kötü prognoza sahiptir. Akciğer karsinomları arasında nispeten nadir görülen bu alt tip, tüm akciğer karsinomlarının %0,4-4'ünü temsil eder ve genellikle yaşlı, erkek, sigara içicilerinde daha fazla görülmektedir (15,16).

ASC, her iki bileşenin oranlarına göre adenokarsinom baskın tip, yassı hücreli karsinom baskın tip ve dengeli adenoskuamöz karsinom olarak sınıflandırılabilir. Adenokarsinom baskın tipler genellikle periferik bölgelerde bulunurken yassı hücreli karsinom baskın tipler çoğunlukla santral alanlarda görülmektedir (17).

2.1.6. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom (BHK), Kromogranin ve sinaptofitin ile boyanma özelliği gösteren, adenokarsinom veya yassı hücreli karsinomla ilişkili sitolojik, yapısal ve immünohistokimyasal özellikler göstermeyen malign epitelial tümördür. Bu tümörler genellikle az diferansiye olup bol sitoplazmalı ve büyük nükleollü büyük hücrelerden oluşur. Temelde küçük hücreli olmayan, yassı hücreli olmayan ve adenomatöz olmayan akciğer kanseri anlamına gelen bir dışlama tanısıdır (18). Bu nedenle küçük biyopsilerle BHK tanısı konulması mümkün değildir.

Tüm akciğer kanserleri içinde son yıllarda insidansı %9'dan %3'e gerilemiştir (19). Bu değişimin nedeni olarak immünohistokimyasal boyamalarla KHDAK alt tiplerinin daha doğru tanımlanması gösterilmektedir.

Büyük hücreli karsinom, akciğerin periferik bölgelerinde daha sık görülür ve büyük boyutlara ulaşma eğilimindedir (20). Nekroz sıklıkla gözlemlenirken nadiren kavitasyon meydana gelir. Sigara ile ilişkilidir ve erkek cinsiyette daha sıktır.

2.1.7. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinomlar, tüm akciğer kanserlerinin %10'dan fazla kısmını oluşturur. KHAK hastalarının hemen hemen hepsinde sigara içme geçmişi bulunmaktadır. Erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Bu tümörler son derece agresif malignitelerdir. Hastalar genellikle başvurduğunda metastatik hastalık göstermektedir. Çoğu hastada tedavi sonrası ilk iki yıl içinde nüksetmektedir ve metastatik hastalarda iki yıllık sağkalım oranı %10'dan azdır. KHAK, genellikle ana hava yollarında santral yerleşimlidir. KHAK, paraneoplastik sendromlara neden olan en yaygın solid tümördür (21).

Belirgin morfolojik özellikleri sayesinde KHAK tanısı, rutin hematoksilen ve eozin (HE) ile boyanmış kesitlerin dikkatlice incelenmesiyle yüksek doğruluk oranıyla konulabilmektedir. Tümör hücreleri, diğer akciğer kanseri türlerine göre daha küçük boyutlardadır. İnce granüler nükleer kromatin yapısına sahip olup belirgin nükleoller bulunmamaktadır. Sitoplazmaları sınırlı ve hücrel sınırları belirsizdir. Mitotik oran yüksektir, ortalama 2 mm² alanda 60-80 mitoz gözlemlenir (22).

Ayrıca, yüksek apoptotik oran ve yaygın tümör nekrozu sıkça görülmektedir. İmmünohistokimya (İHK), tanıyı kesinleştirmede ve diğer morfolojik taklitleri dışlamada oldukça faydalıdır. Küçük hücreli karsinomların %90'ında TTF-1 ekspresyonu mevcuttur (23). Yüksek Ki67 (MIB-1) etiketleme indeksi (>%50, genellikle %70–%100), KHAK'nin belirleyici bir özelliğidir (24).

2.1.8. Karsinoid Tümörler

Karsinoid tümörlerin, normal hava yollarında bulunan nöroendokrin hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer akciğer kanserlerine kıyasla bu tümörlerin sigara maruziyetiyle bir bağlantısı yoktur (25). Tipik karsinoidler tüm akciğer karsinomlarının %1-2'sini oluşturan düşük dereceli malign neoplazmlardır (25). Atipik karsinoidler, tipik karsinoidlerden daha büyük boyutlardadır ve daha yüksek metastaz oranlarına sahip olmaları nedeniyle bu tip tümörlere sahip hastaların hayatta kalma süreleri belirgin bir şekilde düşmektedir. Metastatik tipik ve atipik karsinoidlerin 5 yıllık hayatta kalma oranları sırasıyla yaklaşık %90 ve %60 civarındadır.

Karsinoid tümörler akciğerlerde hem santral hem de periferik yerleşimli olabilir. Tümör santral yerleşimliyse genellikle bronşların etkilenmesi söz konusu olup sessil veya saplı bir yapıda olabilir ve çoğu zaman bronş lümenini doldurur. Endobronşiyal bileşen, tipik karsinoidlerde atipik olanlardan daha yaygın olarak görülmektedir.

Genel olarak atipik karsinoidler, tipik karsinoidlerin histolojik kalıplarını gösterir. Atipik karsinoidlerin tanımına göre, 2 mm² başına 2 ile 10 mitoz ve/veya

genellikle noktasal nekroz odakları görülürken tipik karsinoidler 2 mm² başına 2'den az mitoz ve nekroz yokluğu gösterir (22). Bulguların noktasal bir dağılım göstermesi nedeniyle, doğru bir tanı için rezeke edilmiş tümörün dikkatlice incelenmesi gereklidir.

2.1.9. STAS (“Spread Through Air Spaces”)

DST'nin 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması, STAS'ı "ana tümörün sınırlarının ötesinde akciğer dokusundaki hava boşluklarına yayılan mikropapiller kümeler, solid adacıklar veya tekil kanser hücreleri" olarak tanımlamaktadır (15). Bu durum, lenfatik veya plevral invazyon gibi invazyon kriterleri kapsamında değerlendirilebilir. Bazı akademisyenler, STAS tanısının güvenilirliğine şüpheyile yaklaşarak bunun patolojik kesitlerin hazırlanması sırasında ortaya çıkan bir artefakt olduğunu öne sürmekte olsalar da birçok rapor, STAS'ın gerçek ve invaziv bir akciğer kanseri paterni olduğunu ve hem nüks hem de sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olarak kabul edildiğini doğrulamıştır (26,27).

STAS, başta adenokarsinomlarda tespit edilmiş olsa da aslında yassı hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler ve pleomorfik karsinom gibi diğer histolojik akciğer kanseri tiplerinde de oluşmaktadır. STAS'ın bildirilmiş insidansı, %15 ile %80 arasında oldukça değişkenlik göstermektedir (28).

2.2. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanseri teşhisi konulduktan sonra hastalığın yayılımını belirlemek, tedavi seçenekleri ve prognoz hakkında bilgi edinmek için evreleme yapmak gerekmektedir. KHDAK için en yaygın kullanılan evreleme yöntemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemidir. TNM sisteminde;

T: primer tümörün boyutu ve çevresindeki doku ile olan ilişkisini,

N: bölgesel lenf nodlarını,

M: uzak metastazı ifade eder.

“International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)”, Ocak 2017’de Uluslararası Kansere Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komitesinin iř birliğiyle sekizinci TNM sınıflandırmasını yürürlüğe koymuştur (Tablo 3 ve Tablo 4). Akciğer kanserinin 9. evrelemesine yönelik olarak IASLC tarafından geręekleřtirilen “Lung Cancer Staging Project” kapsamında veri toplama ve analiz süreci tamamlanmış olup TNM sınıflandırmasının 9. baskısı da yayınlanmıştır (Tablo 5). 9. TNM evreleme sisteminde ‘T’ faktörünün, 8. evrelemedeki gibi devam etmiş olup ‘N’ faktörü için tek N2 istasyonunda metastaz varsa “N2a”, birden fazla N2 istasyonunda metastaz bulunuyorsa “N2b” olarak tanımlanma yapılmıştır (Tablo 5) (29). Uzak organ metastazını tanımlayan ‘M’ faktöründe, M1a ve M1b için herhangi bir değişiklik yapılmamışken M1c faktörü tek bir organ sisteminde birden fazla ekstratorasik metastaz (M1c1) ve birden fazla organda birden fazla ekstratorasik metastaz (M1c2) olarak iki ayrı kategoriye ayrılmıştır (30).

T durumu, sağkalım analizlerinde T evrelemesi, tümör büyüklüğüne göre incelendiğinde eğer tümör büyüklüğü ≤ 1 cm ise T1a, $> 1-2$ cm ise T1b, $> 2-3$ cm ise T1c, $> 3-4$ cm ise T2a, $> 4-5$ cm ise T2b, $> 5-7$ cm ise T3 ve > 7 cm ise T4 olarak sınıflandırılmaktadır.

Ana karinaya 2 cm’den daha yakın tümörler için T2 ve kısmi veya total atelektazinin de T2 olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Visseral plevra invazyonunu (VPI) değerlendirmede;

PL0, tümörün subplevral parankim içinde veya elastik tabaka altındaki plevral baę dokusu içinde yüzeysel invazyonu,

PL1, tümörün visseral plevranın elastik tabakası ötesine invazyonunu,

PL2, visseral plevra yüzeyine invazyonu,

PL3 ise paryetal plevra invazyonunu gösterir.

Perikard, mediastinal plevra, göğüs duvarı invazyonu, Pancoast tümörleri, parietal plevra invazyonu (PL3) ve ana tümörle aynı lobda bulunan tümör nodülleri, T3 olarak tanımlanmaktadır.

Mediastinal tutulum, omurga tutulumları, büyük damar ve kalp tutulumları, aynı tarafın farklı loblarındaki nodüller, özefagus, trakea, ana karina ve rekürren sinir tutulumları T4 olarak sınıflandırılır. Diyafragma invazyonu, T3 grubundaki durumlardan daha kötü bir prognoza sahip olduğu için 8. evrelemede T4 kategorisine dâhil edilmiştir (Şekil 1 ve Şekil 2).

N durumunda, Nodüler tutulumu tarifler. Nodüler tutulum akciğer kanserinin evrelemesinde önemli bir unsurdur ve genellikle cerrahi müdahalenin mümkün olup olmadığını belirlemede kritik bir rol oynar. Tümörlerin boyutu, sayısı ve yerleşimi, tedavi planının şekillenmesinde büyük etkiye sahiptir. Cerrahi rezeksiyon düşünüldüğünde nodüllerin özellikleri, cerrahinin uygulanabilirliğini etkiler.

Lenf nodu tutulumu olmayan durumlar, N0; aynı taraftaki peribronşiyal, interlobar veya hiler lenf nodu tutulumu, N1; aynı tarafta mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu tutulumu, N2; N3 ise karşı tarafta mediastinal, hiler veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu olarak belirlenmiştir (Şekil 2).

Yapılan araştırmalarda, lenf nodu tutulum yerlerine göre sağkalım oranlarında farklılıkların gözlemlenmesi üzerine ek tanımlamalar geliştirilmiştir. Bu tanımlamalar:

N1a, tek istasyon N1; N1b, birden fazla istasyon N1,

N2a, tek N2; N2a1, skip N2; N2a2, N1 tutulumu ile birlikte bulunan tek N2;

N2b ise çoklu istasyon N2 şeklindedir (31).

M durumu, toraks veya uzak bölgelere olan metastazları belirtir. M1a, plevral ve perikardiyal malign efüzyon varlığını ve karşı akciğerde ya da bilateral olarak bulunan tümör nodülleri ile plevral veya perikardiyal nodüllerin varlığını

tanımlamaktadır. M1b, tek bir organda metastaz; M1c ise tek organda birden fazla metastaz veya çoklu organlarda birden fazla metastaz olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 1).

IASLC tarafından yayınlanan TNM sınıflamasının sekizinci versiyonu tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. IASLC 8. evreleme sisteminde TNM faktörleri

T (primer tümör)		
T0		Primer tümör yok
Tis		Karsinoma in situ (yassı hücreli karsinom veya adenokarsinom)
T1	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Merkezi hava yollarında yüzeysel yayılan tümör*
	T1a	Tümör ≤1 cm
	T1b	Tümör >1 ama ≤2 cm
	T1c	Tümör >2 ama ≤3 cm
T2		Tümör >3 ancak ≤5 cm veya tümör şunları içerir: viseral plevra, ana bronş (karina değil), hilusa atelektazi**
	T2a	Tümör >3 ama ≤4 cm
	T2b	Tümör >4 ama ≤5 cm
T3		Tümör >5 cm fakat ≤7 cm veya göğüs duvarı, perikard, frenik sinire yayılmış; veya aynı lobda ayrı tümör nodülü(leri)
T4		Tümör >7 cm veya tümör invazyonu: mediasten, diyafram, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, karina, trakea, özofagus, omurga; veya farklı bir ipsilateral lobda tümör nodülü(leri)
N (bölgesel lenf nodları)		
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1		İpsilateral pulmoner veya hiler nodlarda metastaz
N2		İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodlarda metastaz
N3		Karşı taraf mediastinal, hiler veya supraklaviküler nodlarda metastaz
M (uzak metastaz)		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Malign plevral veya perikardiyal efüzyon*** , plevral veya perikardiyal nodüller veya karşı lobda ayrı tümör nodülü(leri)
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

*Her boyutta ancak trakeal veya bronş duvarı ile sınırlı yüzeysel yayılan tümör.

**Hiler bölgeye kadar uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni durumunda; bu tür tümörler, 3 cm'den büyük ve 4 cm'ye kadar olanlar için T2a, 4 cm'den büyük ve 5 cm'ye kadar olanlar için T2b olarak sınıflandırılır.

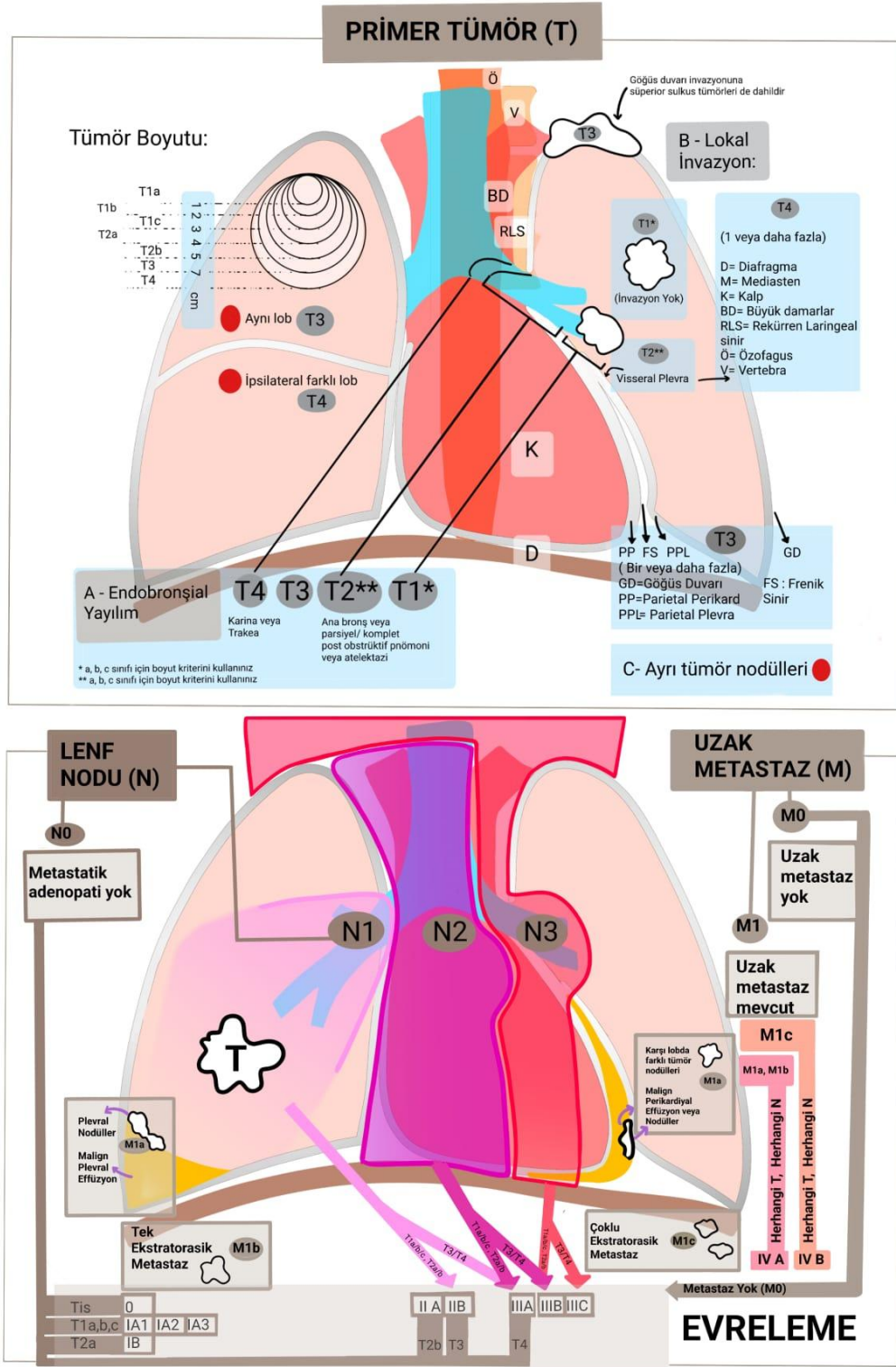
***Kanser kaynaklı olmadığı klinik olarak değerlendirilen, sitolojik olarak negatif, kanlı olmayan, transudatif plevral efüzyonlar hariç tutulur.

Tablo 4. IASLC 8. TNM evrelemesi

EVRE		T	N	M	
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0	
Evre 0		Tis	N0	M0	
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0	
		T1a	N0	M0	
	IA2	T1b	N0	M0	
	IA3	T1c	N0	M0	
	IB	T2a	N0	M0	
	IIA	T2b	N0	M0	
Evre II		T1a	N1	M0	
		T1b	N1	M0	
	IIB	T1c	N1	M0	
		T2a	N1	M0	
		T2b	N1	M0	
		T3	N0	M0	
	Evre III		T1a	N2	M0
			T1b	N2	M0
		IIIA	T1c	N2	M0
			T2a	N2	M0
T2b			N2	M0	
T3			N1	M0	
IIIB		T4	N0	M0	
		T4	N1	M0	
		T1a	N3	M0	
		T1b	N3	M0	
	T1c	N3	M0		
	T2a	N3	M0		
	T2b	N3	M0		
	T3	N2	M0		
Evre IV	IIIC	T4	N2	M0	
		T3	N3	M0	
		T4	N3	M0	
	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	

EVRE IVB (Herhangi Bir T/N ve M1c)		M1c	Birden çok ekstratorasik metastaz
EVRE IVA (Herhangi Bir T/N ve M1a/b)		M1b	Tek ekstratorasik metastaz (Bölgesel olmayan lenf nodu metastazları dahil)
		M1a	Kontralateral lobda separe tümör nodülü/nodülleri veya plevral ya da perikardiyal nodüller veya malign efüzyon
UZAK METASTAZ VAR		M1	
UZAK METASTAZ YOK		M0	
UZAK METASTAZ			
UZAK METASTAZ YOK			
Herhangi bir N kategorisi için, ● ile işaretlenmiş bir veya daha fazla grubun dahil olması gerekir ve - ile işaretlenmiş tüm grupların dahil olmaması gerekmektedir. - ile işaretlenmiş gruplarda dahil olmanın varlığı veya yokluğu, ilgili kategoride N evrelemesini değiştirmez			
Skalen (İpsilateral/Kontralateral)	Supraklavikular	Kontralateral	İpsilateral
	Hiler	Mediastinal	Subkarinal
		Mediastinal	Hiler
			Peribronşial
●	●	●	●
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
-	-	-	-
N3	EVRE IIIB		EVRE IIIC
N2	EVRE IIIA		EVRE IIIB
N1	EVRE IIB		EVRE IIIA
N0	IA1	IA2	IA3
PRİMER TÜMÖR (T)		T1a	T1b
		T1c	T2a
		T2b	T3
		T4	
Evre I A1 (T1 (m) N0 M0)		1 - Boyut (En büyük boyut)	
T1 (m): Minimal invaziv adenokarsinom (soliter adenokarsinom, ≤ 3 cm, lepidik büyüme ile ve herhangi bir odakta ≤ 5 mm invazyon)		≤ 1 cm	
Evre 0 (Tis N0 M0)		> 1 cm, ≤ 2 cm	
Tis: İn situ karsinom		> 2 cm, ≤ 3 cm	
Okült Karsinom (Tx N0 M0)		ya da ≤ 5 cm altında herhangi bir yayılma kriterinin varlığı *	
Tx: Tümör histopatolojik olarak (+ Sitoloji) kanıtlanmış ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tespit edilmemiştir.		ya da ≤ 7 cm altında herhangi bir yayılma kriterinin varlığı	
2- Yayılma Kriterleri		ya da herhangi bir yayılma kriterinin varlığı	
Endo-bronşial Lokasyon		Karinaya olan mesafeden bağımsız olarak ana bronş**, Hilusa kadar uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (tüm veya kısmi akciğer)	
Lokal İnvazyon		Visseral plevra	
Ayrı Tümör Nodülleri		Yok	
		Yok	
		Primer tümörle aynı lobda	
		Farklı bir ipsilateral lobda mevcut	

Şekil 1. Akciğer kanserinin TNM evreleme sınıflandırmasının sekizinci baskısını özetleyen referans tablo (32)



Şekil 2. Akciğer kanserinin TNM evreleme sınıflandırmasının sekizinci baskısını gösteren referans diyagramları (32)

Tablo 5. 9. TNM evreleme sistemi

T/M	Tanımlar	N0	N1	N2a (Tek İstasyon)	(Tek İstasyon)	N2b (Multipl İstasyon)	N3
T1a	≤1 cm	IA1	IIA	IIB		IIIA	IIIB
T1b	>1 çap ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB		IIIA	IIIB
T1c	>2 cm ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB		IIIA	IIIB
T2a	>3 cm ≤ 4 cm veya visseral plevra invazyon	IB	IIB	IIIA		IIIB	IIIC
T2b	>4 cm ≤ 5 cm	IB	IIB	IIIA		IIIB	IIIC
T3	>5 cm ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIB		IIIB	IIIC
	Göğüs duvarı invazyonu	IIB	IIIA	IIIB		IIIB	IIIC
	Aynı lobda tümör nodülü	IIB	IIIA	IIIB		IIIB	IIIC
T4	>7 cm	IIIA	IIIB	IIIC		IIIC	IIIC
	İpsilateral tümör nodülü veya çoklu invazyon	IIIA	IIIB	IIIC		IIIC	IIIC
M1a	Plevral/perikardiyal yayılım	IVA	IVA	IVA		IVA	IVA
	Kontralateral tümör nodülü	IVA	IVA	IVA		IVA	IVA
M1b	Tek ekstratorasik metastaz	IVA	IVA	IVA		IVA	IVA
M1c1	Bir organ sisteminde multipl metastaz	IVB	IVB	IVB		IVB	IVB
M1c2	Birden çok organ sisteminde multipl metastaz	IVB	IVB	IVB		IVB	IVB

Evrelemede N (bölgesel lenf nodlarının) faktörünün doğru anlaşılması için bölgesel lenf nodlarının tanımı ve anatomik konumları önemlidir. İntratorasik lenf nodları 7 bölgeye ayrılarak toplamda 14 istasyona gruplandırılmıştır (Şekil 3). 1’den 9’a kadar olan istasyonlar mediastinal plevral refleksiyonda bulunurken 10’dan 14’e kadar olan istasyonlar mediastinal plevral refleksiyonun distalinde, visseral plevranın içerisinde yer alır. 1, 2, 4 ve 10-14 numaralı istasyonlar sağ ve sol taraflar için R ve L kısaltmalarıyla tanımlanırken 3 numaralı lenf nodu istasyonu ön ve arka kısımlar için “a” ve “p” kısaltmalarına sahiptir (Şekil 3) (33).

2.2.1. Supraklavikular Bölge

1 Nolu İstasyon (Alt Servikal, Supraklaviküler ve Sternal Çentik Lenf Nodları) Üst sınırı krikoid kıkırdağın alt kısmıdır; alt sınırı ise manubriumun üst kısmı (orta hat boyunca) ve iki yanındaki köprücük kemikleridir . Trakeanın orta hattından geçen hayali bir çizgi, 1R ve 1L istasyonlarını birbirinden ayırır.

2.2.2. Üst Mediastinal Bölge

2 Nolu İstasyon (Üst Paratrakeal Lenf Nodları) İstasyon 2R ve 2L'nin üst sınırı manubriumun üst kısmı ile akciğerlerin ve plevral boşluğun tepe noktasıdır . 2R'nin alt sınırı, trakea ile kesişen innominate venin alt kenarıdır; 2L'nin alt sınırı ise aort arkının üst kısmıdır. Trakeanın sol yan duvarı boyunca çizilen hayali bir çizgi 2R'yi 2L'den ayırır.

İstasyon 3A (Prevasküler Lenf Nodları) İstasyon 3A için üst sınır göğsün apeksi, alt sınır karina ve ön sınır sternumun arkasıdır. 3A'nın arka sınırı sağda süperior vena cava (SVC) ve solda common karotis arter ile belirlenir.

İstasyon 3P (Retrotrakeal Lenf Nodları) Üst ve alt sınırları İstasyon 3A ile benzer olup trakeanın arka yüzeyi, 3P'nin ön sınırını belirler.

4 Nolu İstasyon (Alt Paratrakeal Lenf Nodları) İstasyon 4R ve 4L'nin üst sınırları, sırasıyla 2R ve 2L'nin alt sınırlarına denk gelir. 4R'nin alt sınırı azigos venin alt sınırındır; 4L'nin alt sınırı ise sol ana pulmoner arterin üst kenarıdır. 4L'nin en sol kısmı ligament arteriosumdur. Trakeanın sol yan duvarı 4R'yi 4L'den ayırır.

2.2.3. Aortopulmoner Bölge

5 Nolu İstasyon (Subaortik Lenf Nodu) İstasyon 5'teki lenf düğümleri, ligament arteriosumun yan tarafında bulunur. Bu istasyonun üst sınırı aort arkının alt kenarıdır, alt sınırı ise sol ana pulmoner arterin üst kısmıdır.

6 Nolu İstasyon (Paraaortik Lenf Nodu) İstasyon 6'daki lenf düğümleri, çıkan aorta ve aort arkının önünde ve yan taraflarında bulunur. Aort arkının üst kenarına paralel olarak çizilen hayali bir yatay çizgi, bu istasyonun üst sınırını belirler; alt sınırı ise aort arkının alt kenarıdır.

2.2.4. Subkarinal Bölge

7 Nolu İstasyon (Subkarinal Lenf Nodu) İstasyon 7'nin üst sınırı karina ile belirlenir; alt sınırı ise sol alt lob bronşunun üst kısmı (sol tarafta) ve intermedier bronşunun alt sınırıdır (sağ tarafta).

2.2.5. Alt Mediastinal Bölge

8 Nolu İstasyon (Paraözofageal Lenf Nodları) İstasyon 8'deki lenf düğümleri, özofagus duvarına bitişik konumda olup subkarinal (istasyon 7) lenf düğümlerinin dışında yer alır. İstasyon 8'in üst sınırı, istasyon 7'nin alt sınırıyla örtüşmektedir; bu, sol alt lob bronşunun üst kısmı (sol tarafta) ve intermedier bronşun alt kısmıdır (sağ tarafta). Diyafram, istasyon 8'in alt sınırını oluşturur.

9 Nolu İstasyon (Pulmoner Ligament Lenf Nodları) Bu lenf düğümleri, mediastinal plevral yaprakların alt uzantısından oluşan pulmoner ligament içinde yer alır. İnferior pulmoner venler üst sınırı oluştururken diyafram, istasyon 9'un alt sınırını belirler.

2.2.6. Hiler ve İnterlobar Bölge

10 Nolu İstasyon (Hilar Lenf Nodları) İstasyon 10, ana bronşların ve hilar damarların, superior pulmoner venlerin ve ana pulmoner arterlerin çevresindeki lenf düğümlerini kapsar. 10R'nin üst sınırını azigos venin alt kenarı, 10L'nin üst sınırını ise sol ana pulmoner arterin üst kenarı oluşturur. İstasyon 10'un alt kısmı, her iki tarafta interlobar bölgeleri içerir.

11 Nolu İstasyon (İnterlobar Lenf Nodları) İstasyon 11, ana bronşların bifurkasyolarından sonra yer alan lenf nodlarını kapsar.

2.2.7. Periferel Bölge

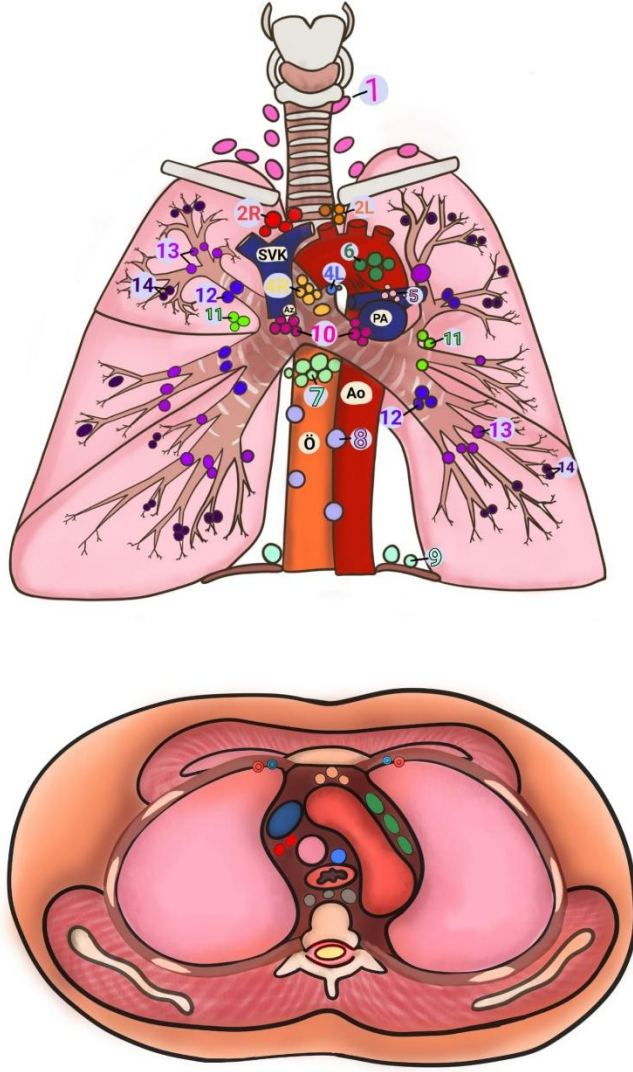
12 Nolu İstasyon (Lobar Lenf Nodları) Bu lenf nodları, lobar bronşların etrafında yer almaktadır.

13 Nolu İstasyon (Segmental Lenf Nodları) Bu lenf nodları, segmental bronşların yanındadır.

14 Nolu İstasyon (Subsegmental Lenf Nodları) Bu lenf nodları, subsegmental bronşların yakınındadır.



- Supraklavikuler Bölge:**
- 1- Alt servikal, supraklavikular, ve sternal çentik notları
- Üst Bölge:**
- 2R- Üst Paratrakeal (Sağ)
2L- Üst Paratrakeal (Sol)
3a - Prevasküler
3p - Retrotrakeal
4R- Alt Paratrakeal (Sağ)
4L- Alt Paratrakeal (Sol)
- AP Bölge:**
- 5- Subaortik
6- Paraaortik
- Subkarinal Bölge:**
- 7- Subkarinal
- Alt Bölge:**
- 8- Paraözofageal
9- Pulmoner Ligament
- Hiler/ İnterlobar Bölge:**
- 10- Hiler
11- İnterlobar
- Periferal Bölge:**
- 12- Lobar
13- Segmental
14- Subsegmental



Şekil 3. Mediastinal lenf nodu istasyonları (34)

2.3. AKCİĞER KANSERİNDE TANI

2.3.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinde hastalar, tanı anında çoğunlukla asemptomatiktir. Bu semptomlar, primer tümör kaynaklı (örneğin, öksürük, kanlı balgam) olabileceği gibi tümörün toraks içi yayılımından (örneğin; horner sendromu, süperior vena cava obstrüksiyonu) veya uzak metastazlarından da (örneğin, kemik ağrısı) kaynaklanabilir. Ayrıca paraneoplastik sendrom gibi durumlarla da ilişkili olabilirler. Akciğer kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık %10'u paraneoplastik sendromla başvurmaktadır ve

bu oran, küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda daha yüksektir (35). Paraneoplastik sendromların tedavisinin en etkili yolu, altta yatan malignitenin tedavisidir.

Akciğer kanseri olasılığını artıran iki önemli bulgu, çomak parmak ve kanlı balgamdır. Diğer bağımsız öngörücüler arasında iştah kaybı, kilo kaybı, yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve kronik öksürük gibi nedenler yer almaktadır. 40 yaşın üzerindeki herhangi bir hastada, risk faktörleri ve belirtiler mevcutsa akciğer kanseri düşünülmelidir. Ancak akciğer kanserinin daha genç bireylerde ve bilinen risk faktörleri olmayan kişilerde de gelişebileceği unutulmamalıdır.

Öksürük, akciğer kanserinin en yaygın belirtilerinden biridir. Birçok akciğer kanseri, merkezî hava yollarında yer alır; bu da postobstrüktif pnömoniye yol açabilir veya öksürüğe neden olabilecek lenf nodu büyümesine neden olabilir.

Nefes darlığı, hastaların yaklaşık %60'ında erken dönemde ortaya çıkar (35). Genellikle artan öksürük ve balgam ile ilişkilidir. Eğer tümör ana hava yolunu tıkiyorsa bu durum nefes darlığına yol açabilir ve genellikle tek taraflı hırıltı ile birlikte görülür.

Kanlı balgam sık rastlanan bir belirtidir. Genellikle tablo ağır değildir ve çoğunlukla balgamda kan izleri şeklinde ortaya çıkar. Akciğer kanserine bağlı hemoptizisi olan hastalarda genellikle akciğer grafisi bulguları anormaldir ancak bazı hastalarda bu bulgular normal olabilir ya da belirgin bir anormallik izlenmeyebilir (36).

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı, çeşitli belirtiler ortaya çıkarabilir (Tablo 6). Bunlar:

Rekürren laringeal sinir felci, vakaların %2 ila %18'inde gözlemlenir ve sol taraftaki tümörlerde daha sık görülür (35). Bu durum, sol rekürren laringeal sinirin aort yayının etrafında uzun bir yol kat etmesinden kaynaklanır ve ses kısıklığına neden olur. Ayrıca öksürükle birlikte balgam çıkarma güçlüğü ve aspirasyon riski artar.

Frenik sinir disfonksiyonu, göğüs röntgeninde yükselmiş hemidiyafram bulgusu ile veya akciğer hastalığından etkilenen hastalarda nefes darlığı olarak ortaya çıkabilir.

Pancoast tümörü, üst lobun apeksinde, brakial pleksusa yakın bölgede gelişir ve genellikle sekizinci servikal ile birinci ve ikinci torakal sinir köklerini etkiler. Bu durum, ilgili sinir kökü boyunca ağrı, cilt sıcaklık değişiklikleri ve kas erimesine yol açabilir.

Horner Sendromu, sempatik zincir ve stellat gangliyonun etkilenmesi sonucunda oluşur ve tek taraflı enoftalmos, pitosis, miyozis ve anhidrozis gibi belirtilerle kendini gösterir.

Göğüs duvarında görülen ağrı, akciğer kanseri hastalarında yaygın bir şikâyettir. Hastaların %50'sinden fazlası, hastalık süresince göğüs ağrısı yaşarlar. Özellikle şiddetli ve lokalize ağrı, genellikle primer tümörün plevrayı veya göğüs duvarını doğrudan etkilemesi veya kaburga metastazlarından kaynaklanır. Kaburga tutulumunda hassasiyet hissedilebilir ve nadiren ele gelen kitle hissedilebilir.

Plevral tutulum, akciğer kanseri hastalarının %8 ila %15'inde görülür. Plevral invazyonun erken döneminde plörit benzeri göğüs ağrısı oluşabilir ve plevral efüzyon başladığında kaybolabilir.

Bunlar dışında superior vena cavanın obstrüksiyonu veya doğrudan tümör invazyonuna bağlı yüz, boyun ve göz kapaklarında şişlik gibi belirtilerle başvurabilir. Hiler ve mediastinal lenf nodlarının büyümesi ve özofagusa basısı sonucu yutma güçlüğü görülebilir.

Tablo 6. Tümörün intratorasik yayılımına bağlı belirtiler (37)

Belirtiler	Klinik Bulgu
Azalmış solunum sesleri ve dispne	Malign plevral efüzyon
Azalmış kalp sesleri ve büyümüş kalp silüeti	Malign perikardiyal efüzyon
Yutma güçlüğü	Özofagus invazyonu, basısı
Yükselmiş hemidiyafram	Frenik sinir paralizi
Yüzde şişlik, plethora ve üst ekstremitte ödemi	Süperior vena cava sendromu
Ses kısıklığı, zayıf öksürük	Rekürren laringeal sinir felci
Plöritik göğüs ağrısı	Göğüs duvarı invazyonu
Ptozis, miyozis, ipsilateral yüzde anhidrozis	Horner sendromu (sempatik zincir basısı)
C8-T3 sinir kökü boyunca omuz ağrısı ve kas erimesi	Pancoast tümörü

2.3.2. Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

Direkt grafi: Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda ilk olarak uygulanacak tetkiktir. Kolay ulaşılabilir olması, teknik olarak kolay uygulanabilirliği ve düşük maliyeti gibi nedenlerle geçmişte ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Direkt grafilerle santral kitleler, hiler değişiklikler, mediastinal invazyon veya parankimal değişiklikler (nodül, kitle, atelektazi, kavitasyon, konsolidasyon, lenfanjitik yayılım) değerlendirilebilir ve plevral efüzyonların varlığı saptanılabilir. Bir cm'den küçük, kalp ve kemik ile süperpoze olan nodüllerin tespiti ve takibinde direkt grafilerin rolü sınırlıdır. Bu şekilde olan lezyonların değerlendirilmesi için daha detaylı görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi teknikler, bu nodüllerin daha iyi değerlendirilmesine olanak tanır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Direkt grafide malignite şüphesi oluştuğunda tam evreleme için kontrastlı BT'nin yapılması gerekmektedir. İntravenöz kontrast maddeye, toraks taraması yaparken mutlaka ihtiyaç duyulmasa da vasküler yapılarla lenf nodlarının ayrımında ve santral kitlelerin mediastinal invazyonunu saptamada yardımcı olur. BT, tedaviye yanıtı izlemek ve radyoterapi programını planlamak için sıkça başvurulmuş bir yöntemdir. BT, lokal invazyonların tanımlanmasında önemli bir rol üstlenirken mediastinal ve torasik plevra invazyonunu değerlendirmede yeri sınırlıdır (38).

Takiplerde minimal çap artışının, malignite göstergesi olan belirgin bir hacim artışıyla pozitif bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Lezyonun çapındaki yaklaşık

%26'lık bir artış, hacmin iki katına çıkmasına işaret ederken çapın iki katına çıkması ise hacmin 8 kat artmasına yol açar. Nodüllerin hacmi 7 günden kısa bir sürede iki katına çıkıyorsa genellikle benign bir lezyon söz konusudur (Bu durum çoğunlukla apse veya enfeksiyon belirtisidir.).

BT'de nodal tutulum değerlendirmesi, boyutsal kriterlere dayanarak yapılmaktadır ve hâlen bir fikir birliği olmamakla birlikte genel olarak lenf nodu kısa ekseninin 1 cm'den büyük olması metastaz olarak kabul edilmektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Akciğer kanserinde en etkili görüntüleme yöntemi BT olmasına rağmen, MRG bazı durumlarda BT'ye göre üstün bulunmuştur. Süperior sulcus (Pancoast) tümörlerinin lokal evrelemesinde primer görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. BT'nin belirsiz olduğu durumlarda, tümörün damarlar, mediastinum, perikard, göğüs duvarı veya omurga içine uzantısını göstermek için MRG yardımcı olabilir (39). Günümüzde daha sık olarak kuşku kemik, karaciğer, beyin ve adrenal metastazların tespitinde kullanılmaktadır. Nodal metastazları belirlemede MRG ve BT benzer doğruluk oranları sunmaktadır (40). Ancak, bu iki yöntemde de tanı yalnızca lenf nodlarının boyutuna dayanır. Normal ve patolojik lenf nodlarını ayırt etmek için kısa ekseninde 1 cm, bir eşik değer olarak kullanılır.

MRG ile gadolinyum bazlı kontrast maddesi enjekte edildikten sonra santral tümör ile çevresindeki atelektaziyi ayırt etmek mümkündür. Atelektazi, genellikle tümörden daha iyi kan akışına sahip olduğu için kontrast maddesi uygulandıktan sonra daha yüksek bir sinyal yoğunluğu gösterir. Ayrıca atelektazinin pik sinyal yoğunluğuna ulaşması, tümörden daha hızlı gerçekleşir. Ancak bu durum tümör pulmoner arteri obstrükte ettiğinde değişiklik gösterebilir (39).

Pozitron Emisyon Tomografisi: Bilgisayarlı tomografi ve 18F-2-deoksi-d-glukoz kullanarak yapılan pozitron emisyon tomografisi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastaların tanısı ve TNM evrelemesinde önemli bir rol oynamaktadır. BT, primer tümörün değerlendirilmesinde en iyi yöntemken PET, gizli nodal ve uzak metastazları tespit ederek evrelemenin doğruluğunu artırmada faydalıdır.

Malignite olasılığı, nodülün çapı, iğsi yapısı, akciğerdeki konumu (Üst lob nodülleri için riskin daha yüksek olduğu varsayılmaktadır.) gibi BT özelliklerine ve hastanın klinik özelliklerine (yaş, sigara içme durumu, kanser öyküsü) dayanarak belirlenebilir. Malignite olasılığı yüksekse evreleme amacıyla PET yapılabilir.

Malignite tanısı varlığında hastalığın evrelendirilmesinde ve yeniden evrelemede, benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmede, kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde, tümörün en yoğun bulunduğu bölgenin tespit edilerek biyopsilere rehberlik etmede, terapötik ve palyatif radyoterapilerin planlamasında PET kullanılabilir.

Genellikle 2.5'lik standartlaştırılmış alım değeri pozitif bir tarama olarak değerlendirilir. PET'in duyarlılığı, küçük nodülleri doğru bir şekilde karakterize etmekte yetersiz kalmaktadır. Subsantimetrik nodüller için yalnızca pozitif PET bulguları bilgilendirici olarak değerlendirilmelidir çünkü bu nodüllerin tutulum düzeyi, kısmi hacim etkisi ve solunum bulanıklığından büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu nedenle standart tanısal SUV eşiği olan 2.5, tüm nodüller için uygulanmamalıdır; aksi takdirde küçük lezyonların tespitinde duyarlılık kaybı yaşanabilir.

Düşük tutulum gösteren solid nodüllerde ön planda karsinoid tümöre işaret eden özellikler aranmalıdır. Tipik karsinoid tümörler düşük glikoz metabolizma hızına sahip olabilirler. Karsinoid tümörlerin aksine, nöroendokrin büyük hücreli karsinomlarda genellikle yüksek FDG tutulum seviyeleri gözlenir (41). Küçük hücreli akciğer kanseri de yüksek FDG tutulumu gösterir (41). Yassı hücreli karsinomlar ve büyük hücreli karsinomlar genellikle yüksek FDG tutulumu gösteren tümörlerdir (42). Adenokarsinom da sıklıkla, görüntülemede önemli FDG tutulumu gösteren solid, periferik bir nodül olarak karşımıza çıkar (43).

Mediastinal lenf nodu metastazlarını tespit etmede PET'in negatif prediktif değeri %97 olarak bulunmuştur (44). PET'in nodal metastazları tespit etmede duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %85, %84 ve %84 iken, BT için bu oranlar %70, %69 ve %69 olarak hesaplanmıştır (45).

Tüberküloz, sarkoidoz, aspergilloz ve histoplazmozis gibi inflamatuvar hastalıklarda yanlış pozitif sonuçlar izlenebilir. Ayrıca, beyin metastazlarını saptamada yetersizdir ve genellikle ek tetkiklere ihtiyaç duyulur.

2.3.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoskopi: Akciğer kanserinde bronkoskopi; genellikle tümörün tespiti, yerinin ve yayılımının değerlendirilmesi, cerrahi müdahaleye uygunluğunun incelenmesi, histopatolojik tipinin saptanması, evrelendirilmesi ve endobronşiyal tümörlerin tedavi edilmesi amacıyla kullanılır.

Rijid veya fiberoptik bronkoskopi (FOB) arasındaki seçim, tümörün lokalizasyonuna göre yapılır. Santral yerleşimli akciğer kanserlerinde rijid bronkoskopi tercih edilebilirken periferik yerleşimli tümörlerde ise FOB daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bronkoskopi, tümörün cerrahi müdahaleye uygun olup olmadığının, sleeve rezeksiyon ya da pnömonektomi gibi işlemlerin gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesinde de önemli bir rol oynar.

Bronkoskopi sırasında endobronşiyal lezyonun tespiti durumunda, yüksek olasılıkla tanı, forseps biyopsisi, bronş lavajı ve bronşiyal fırçalama yöntemleri ile konulabilir. Bronkoskopik işlemler sırasında nadiren de olsa kanama, pnömotoraks, hipoksemi, aritmi ve pnömoni gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Endobronşiyal Ultrason Eşliğinde İnce İğne Aspirasyonu: Endobronşiyal ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EBUS-İA), bronkoskopiye entegre bir ultrason probu kullanarak yapılan minimal invaziv bir tekniktir ve mediastinal lenf nodlarını örneklemek için tercih edilir. Bu yöntem, özellikle istasyon 2R, 2L, 4R, 4L, 10R ve 10L lenf nodlarının örneklenmesinde uygundur. EBUS-İA'nın ortalama duyarlılığı %93, özgüllüğü ise %100 olarak rapor edilmiştir (46).

Endobronşiyal ultrason (EBUS), mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi ve aynı anda biyopsi yapılabilmesi nedeniyle günümüzde mediastinoskopiye alternatif bir yöntem olarak kabul edilmektedir (47).

Endoskopik Ultrason Rehberliğinde İğne Aspirasyonu: Paraözofageal lenf nodlarının örneklenmesini sağlayan bir tekniktir. Bu yöntem, diğer yöntemlerle erişilemeyen 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodlarını örneklemede yararlıdır. Ayrıca, Endoskopik Ultrason Rehberliğinde İğne Aspirasyonu (EUS-İA), sol adrenal bez, karaciğer sol lobu ve çölyak zincir lenf nodlarının biyopsisi için de kullanılabilir. Bu bölgeler, metastazların sıkça görüldüğü alanlardır.

Transtorasik İğne Aspirasyonu: Transtorasik İğne Aspirasyonu(TTİA); genellikle BT eşliğinde, lezyon periferikse de nadiren ultrasonografi eşliğinde yapılan önemli bir tanı aracıdır. Periferik ve endobronşiyal lezyon izlenmeyen durumlarda bronkoskopiden üstündür. İşlem sırasında sık rastlanılan başlıca komplikasyonlar; pnömotoraks, hemotoraks ve hemoptizidir.

Mediastinoskopi: Mediastinoskopi, mediastinal lenf nodlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir (34). Sıklıkla akciğer kanserinde evreleme ve tanısız mediastinal lenfadenopatilerden doku biyopsisi amacıyla yapılır. İşlem genel anestezi altında, ameliyathane ortamında yapılan invaziv bir prosedürdür. Manubrium sterninin üstündeki boşluktan küçük bir insizyon yapılarak paratrakeal membran içersinden endoskop ve soğuk ışık yardımıyla bu alandaki lenf nodlarından biyopsi alınmasına olanak tanır. Mediastinoskopi; istasyon 2R, 2L, 3, 4R, 4L ve istasyon 7'ye erişim sağlar. Mediastinoskopinin nodal metastazları tespit için duyarlılığı %78, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmiştir (38). İşlem sırasında karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar arasında; major kanamalar, pnömotoraks, vokal kord paralizisi yer almaktadır.

Anterior Mediastinotomi (Chamberlain Prosedürü): Sağ ya da sol 2. interkostal aralıktan sternomanubriyal eklemin hemen lateralinden yaklaşık 4-5 santimetrelik sınırlı torakotomi insizyonu ile yapılan anterior mediastinotomi, Chamberlain prosedürü olarak da bilinir. Bu yöntem, özellikle istasyon 5 ve 6'daki lenf nodlarına erişim sağlar ve istasyon 3A lenf nodunu örneklemeye olanak tanır. Aortopulmoner penceredeki nodal metastatik hastalığın tespitinde, bu prosedürün duyarlılığı %87, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmiştir. Mortalite ve morbidite oldukça düşüktür (38).

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi: Video yardımlı torakoskopik cerrahi(VYTC) yukarıda bahsedilen diğer yöntemlerle ulaşılamayan veya tanı konulamayan akciğer, mediasten ve plevra lezyonlarının tespitinde ve tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Operasyon için tek akciğer ventilasyonu gereklidir. Videotorakoskopi ile sağda hiler, alt ve üst paratrakeal, subkarinal, paraözefageal, inferior ligaman lenf nodlarına sol hemitoraksta ise aortikopulmoner, paraaortik, subkarinal, paraözefageal ve inferior ligaman lenf nodları örneklenebilir. Başlıca endikasyonları tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Video yardımlı torakoskopik cerrahi endikasyonları

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi Endikasyonları
Malign plevral sıvıların tanı ve tedavisi
Plevraya oturmuş (mezotelyoma gibi) kitlelerin tanısı
İmmünsuprese kanser olgularındaki akciğer infiltrasyonlarında wedge biyopsi
Mediastinal kitle ve tümörlerde rezeksiyon ve biyopsi
Perikardiyal sıvıların tanı ve tedavisi
Akciğer kanserinde evreleme
Periferik pulmoner nodüllerden biyopsi ile tanı
Akciğer kanserlerinde lobektomi
Metastazektomi
Mediastinal lenf bezlerinin evrenmesi

Torakotomi: Hastada radyolojik bulgular ve mevcut klinik akciğer kanserini işaret etmekte ancak yapılan tüm tetkiklere rağmen kesin tanı konulamamışsa tanı koyabilmek için başvurulacak invaziv bir yöntemdir. Eğer metastaz taramaları negatifse ve operasyon düşünülüyorsa rezeksiyon amacıyla tanı ve tedavinin genellikle beraber yapıldığı bir yöntem olarak kullanılır.

2.3.4. Mediastinal Lenf Nodu Örnekleme

Mediastinal lenf nodlarının metastatik olup olmadığını belirlemek, KHDAK hastalarında operabilitenin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşır. Görüntüleme yöntemleriyle metastatik olduğu düşünülen lenf nodları, özellikle cerrahiye uygun olan hastalarda, metastazın doğrulanması için biyopsi ile incelenmelidir (Şekil 4). Bu amaçla çeşitli tekniklerden yararlanılabilir. Bu yöntemler

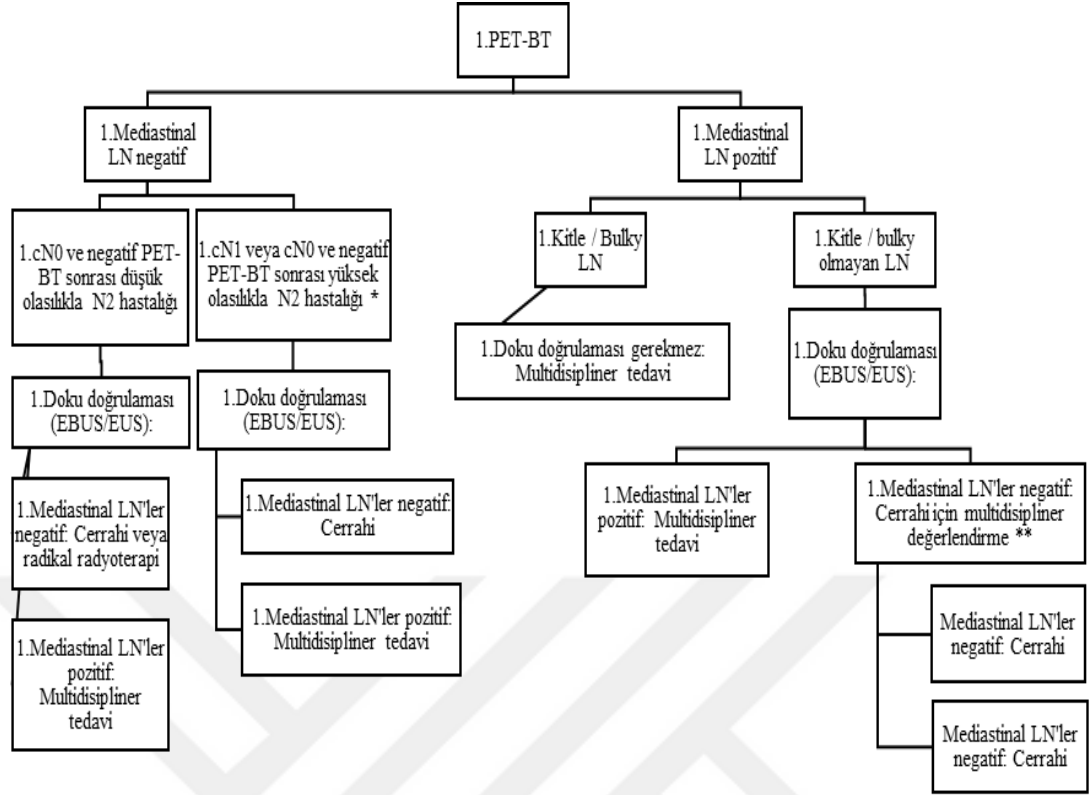
arasında, EBUS-İA, EUS-İA, VYTC bulunmaktadır. Hangi yöntemin tercih edileceği ise lenf nodunun anatomik yerleşimine göre değişiklik gösterebilir (Tablo 8).

Tablo 8. Cerrahi ve cerrahi olmayan prosedürlerin lenf nodu istasyonu erişilebilirliği

Prosedürler	2R	2L	3a	3p	4R	4L	5	6	7	8	9	10R	10L	11R	11L
EBUS-İA	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+
EUS-İA	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
Servikal															
Mediastinos	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
kopi															
Genişletilmiş															
Mediastinos	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
kopi															
Sol VYTC	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+/-	+/-	-	+	-	+
Sağ VYTC	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+/-	+/-	+	-	+	-
VAMLA	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
TEMLA	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Notlar: "+" = Erişilebilir, "-" = Erişilemez

EBUS-İA: Endobronşiyal ultrason rehberliğinde iğne aspirasyonu, **EUS-İA:** Endoskopik ultrason rehberliğinde iğne aspirasyonu, **VAMLA:** Video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi, **TEMLA:** Transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi, **VYTC:** Video yardımcı torakoskopik cerrahi



Şekil 4. Mediastinal evreleme algoritması önerisi

* Santral tümörü olan, şüpheli N1, T >3 cm (özellikle PET'te yüksek FDG tutulumu gösteren adenomlar).

** Hasta ile ilgili durumlar (ör. yaş, performans durumu), tümör (tip, konum, evre ve boyut), lenfadenopatiler (konum, ekografik özellikler, boyut ve PET'te yüksek FDG tutulumu vb.) gibi değişkenler dikkate alınır.

Kısaltmalar: BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, LN: Lenf nodu, EBUS: Endobronşiyal ultrason, EUS: Endoskopik ultrason

Lenf nodlarının değerlendirilmesinde çeşitli örnekleme ve diseksiyon yöntemleri kullanılabilir. Bunlar;

- **Lenf bezi örnekleme:** Yalnızca anormal görünümüne sahip lenf bezlerinin çıkarılması.

- **Sistemik örnekleme:** Önceden belirlenmiş lenf bezlerinden düzenli olarak biyopsi alınması.

- **Komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu:** İpsilateral lenf bezlerinin, etraflarındaki yağ dokusu ile birlikte tamamen çıkarılması işlemidir.

– **Lob spesifik sistematik lenf nodu disseksiyonu:** Tümörün yerleşim yerine göre lenf bezi çıkartılmasıdır. 1997'de Goldstraw, biri subkarinal olmak üzere lobun drenaj yolundaki diğer iki lenf bezi ile en az üç lenf bezi disseksiyonunun yapılması gerektiğini belirterek sağ üst ve orta loblar için 2R, 4R, 7 numaralı istasyonlar; sağ alt lob için 4R, 7, 8, 9 numaralı istasyonlar; sol üst lob için 5, 6, 7 numaralı istasyonlar ve sol alt lob için 7, 8, 9 numaralı istasyonların mutlaka örneklenmesi gerektiği vurgulamıştır.

Aokage, K. ve arkadaşları, üst lob KHDAK hastalarında 7. İstasyon lenf nodu disseksiyonunun atlanmasının güvenli olduğunu çünkü üst lob KHDAK kaynaklı subkarinal lenf nodu metastazlarının nadiren görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (48).

- **Radikal lenf nodu disseksiyonu:** Sağ taraf tümörlerinde, mediastinal lenf nodlarının tamamının çevreleyen yağ dokusuyla birlikte çıkarılması; sol taraf tümörlerinde ise duktus botalli'nin kesilmesi, aortik arkın mobilize edilmesi ve alt ile üst paratrakeal lenf nodlarının çıkarılması şeklinde uygulanır.

- **Ekstended lenf nodu disseksiyonu:** Median sternotomi ve servikotomi yöntemiyle her iki taraftaki mediastinal ve servikal lenf nodlarının çıkarılması işlemidir.

2.4. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

Akciğer kanserinin tedavisi; tümöre ait histopatolojik tipe, tümörün evresine, hastanın yaşına, komorbiditelerine, pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Medikal ve onkolojik açıdan operabl hastalarda tercih edilen tedavi cerrahi olup anatomik akciğer rezeksiyonu yapılmalıdır. Diğer tedavi seçenekleri arasında stereotaktik vücut radyoterapisi (SVRT), RT gibi lokal tedaviler; kemoterapi, immunoterapi ve hedefe yönelik ajanlar gibi sistemik tedaviler yer almaktadır.

2.4.1. Evre I - II Hastalıkta Tedavi

Cerrahi, evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalar için ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Uygun hastalarda lobektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyon veya sleeve rezeksiyon gibi farklı cerrahi işlemler uygulanabilir. Akciğer fonksiyonu azalmış hastalar, tümörün segmental veya wedge rezeksiyonuna aday olabilirler. Hastanın genel sağlık durumu, özellikle akciğer rezervinin preoperatif dönemde dikkatlice değerlendirilmesi, ameliyatın etkinliğini belirlemek için çok önemlidir. Başlıca tedavi algoritması aşağıdaki şekilde belirtilmiştir.

SVRT gibi yöntemler; komplikasyon riski yüksek olan, cerrahi müdahale yapılamayan veya cerrahiye reddeden hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Evre I KHDAK olan hastalar için, postoperatif KT önerilmemektedir. Ancak evre II hastalarda, adjuvan kemoterapinin fayda sağlama potansiyeli bulunmaktadır.

2.4.2. Evre III Hastalıkta Tedavi

Evre IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları, çeşitli klinik özelliklere göre heterojen bir gruba oluşturur. Bu durum, bu hastaların farklı tedavi yaklaşımlarına aday olabilecekleri anlamına gelir.

Evre IIIA KHDAK hastaları için tedavi seçenekleri, tümörün yerleşim yerine ve cerrahi olarak çıkarılabilirliğine göre değişiklik göstermektedir. Bu tedavi yöntemleri genellikle RT, kemoterapi, cerrahi rezeksiyonlar ve bu tedavi yöntemlerinin kombinasyonlarını içerir.

Eğer tümör ve lenf düğümlerinin tam olarak çıkarılması mümkünse bu hastalar ameliyat sonrası postoperatif kemoterapiden fayda görebilir. Evre IIIA KHDAK olan hastalarda, kemoradyoterapiye cerrahinin eklenmesinin, faz III denemelerinde genel sağkalım üzerinde bir iyileşme sağlamadığı ancak progresyonsuz sağkalım ve lokal kontrol üzerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (49).

Evre IIIA KHDAK olan hastalarda neoadjuvan kemoterapinin öne sürülen başlıca faydaları şunlardır:

- Tümör boyutunda azalma sağlayarak cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırma,
- Mikrometastazların erken dönemde ortadan kaldırılması,
- Daha iyi bir tedavi toleransı ve hastanın tedaviye yanıt verme kapasitesinin artırılması.

Tam olarak rezeke edilmiş evre IIIA KHDAK olan hastalar, postoperatif sisplatin bazlı kemoterapiden fayda görebilirler. Tamamen rezeke edilen ve N2 tespit edilmeyen vakalarda postoperatif radyoterapiye ihtiyaç duyulmaz. Birden fazla lenf düğümü istasyonunun tutulumunun olması, ekstrakapsüler tümör yayılımının bulunması, cerrahi sınır pozitifliği gibi durumlardan biri mevcutsa lokal nüks riskini azaltmak amacıyla seçilmiş hastalarda postoperatif RT düşünülebilir. İnoperable evre IIIA KHDAK olan hastalarda eş zamanlı veya ardışık kemoradyoterapi planlanabilir.

Rezektile süperior sulkus tümörleri için, preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanması ve ardından cerrahi rezeksiyon yapılması önerilmektedir.

Genel olarak evre IIIB ve IIIC KHDAK olan hastaların sadece cerrahiden görecekları fayda düşük olup multidisipliner tedavi seçenekleri ile en iyi şekilde yönetilirler. Bu hastalar neoadjuvan kemoterapi ± radyoterapi uygulandıktan sonra cerrahi tedavi açısından değerlendirilebilir.

2.4.3. N2 Hastalıkta Tedavi

N2 pozitifliği, tek istasyonda saptanan mikroskopik N2 varlığından, birden fazla istasyonu kapsayan ve belirgin büyüme göstermiş (“bulky”) N2 pozitifliğine kadar geniş bir aralıkta incelenebilir. Hastaların klinik özellikleri de göz önüne alınarak potansiyel olarak rezektile N2 ve sürpriz N2 gibi alt gruplara ayrılabilir. Bunun yanı sıra skip N2 ile

mikroskopik ve makroskopik N2 gibi kategoriler de değerlendirildiğinde hastalara sadece N2 lenf nodu pozitif tanısıyla yaklaşmanın uygun olmayacağı söylenilebilir.

N2 durumunda atlamalı (“skip”) metastazlar, N1 lenf nodu metastazı olmaksızın N2 lenf nodu metastazı varlığını ifade eder. Skip N2 metastazı, cerrahi olarak rezeke edilmiş pN2-KHDAK vakalarının %17,2 ile %42,3'lük bir kısmını temsil etmektedir (50). Patolojik N2 metastazı durumunda KHDAK kötü bir sağkalım oranıyla ilişkilendirilse de skip-N2 metastazı bulunan hastalarda prognoz daha iyi olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (51).

Ayrıca N2 tutulumu boyutlarına göre de “bulky” ve “bulky olmayan” şeklinde sınıflandırılabilir. Literatürde bulky için tek bir tanım bulunmamakta olup uluslararası kılavuzlarda bulky olmayan lenf düğümleri, kısa eksen çapı 3 cm'den küçük, trakea ve büyük damarlar dâhil olmak üzere önemli mediastinal yapılardan uzak, kolayca ölçülebilen lenf düğümü olarak tanımlanmaktadır (52). Diğer kaynaklarda ise bulky N2 hastalığı, kısa eksen 2,5 cm'yi aşan lenf düğümleri olarak kabul edilmektedir (53). Bulky N2, inkomplet cerrahi rezeksiyon ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Hem 8 hem de 9. TNM evreleme sisteminde bulky N2 hastalık ayrı bir alt grup olarak tanımlanmamaktadır.

Ayrıca son zamanlarda çeşitli kanser türlerinde önemli bir prognostik belirteç olarak önerilen, KHDAK için TNM evreleme sistemine henüz dâhil edilmemiş olan bir diğer morfolojik özellik ise lenf nodu metastazının ektranodal yayılımıdır. Bu durum, metastatik hücrelerin lenf nodu kapsülünü aşarak lenf nodunu çevreleyen perinodal dokuya doğru yayılması şeklinde tanımlanır (54).

Evre III-N2 KHDAK'de, neoadjuvan tedavi sonrasında rezeksiyon yapılarak tedavi edilebileceği düşünülen hastalar potansiyel rezektable olarak adlandırılır. Bu hastalar için tedavi süreci, öncelikle neoadjuvan KT ve/veya radyoterapi ile başlar, ardından cerrahi rezeksiyon yapılır ve sonrasında adjuvan tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) ihtiyacı değerlendirilir.

Ayrıca bazı seçilmiş hastalar doğrudan cerrahi tedavi alabilir veya cerrahi örneklerin değerlendirilmesi sırasında insidantel olarak patolojik N2 tutulumunun ortaya çıktığı durumlar olabilir. Bu durumlarda standart tedavi, adjuvan KT ve gerekirse tamamlayıcı radyoterapi ile devam eder.

Bu hastalarda sağkalım oranlarını iyileştirmek ve tedaviye yanıtı artırmak için en umut verici strateji, immünoterapinin perioperatif tedavi süreçlerine dâhil edilmesidir. Anti-PD1/PD-L1 immün kontrol noktası inhibitörleri, rezeke edilemeyen evre III ve ileri evre KHDAK tedavisinde artık standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (55).

2.4.4. Evre IV Hastalıkta Tedavi

Metastatik hastalık durumunda cerrahi tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalar rapor edilmiş olsa da evre IV KHDAK olan hastalarda sistemik tedaviler önerilmektedir. Malign plevral ve perikardiyal efüzyon durumunda palyatif tedavi seçenekleri (kateter torakostomi, plöredez ve perikardiyal pencere) uygulanabilir.

Şu ana kadar yapılan çalışmalar, beyin oligometastazları bulunan KHDAK olan hastalarının, primer tümörün rezeksiyonundan fayda sağladığını göstermektedir. Beyin metastazı olan KHDAK hastaları için cerrahi müdahale veya stereotaktik radyocerrahi (SRC) olumlu 5 yıllık genel sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir (56). Ayrıca beyin metastazı bulunan hastalarda, beyin dışı metastazları olanlara göre daha iyi bir ortalama sağkalım gözlemlenmiştir (57).

Adrenal metastazı olan hastaların da akciğer rezeksiyonundan fayda görmesi muhtemeldir. Hem akciğer hem de adrenal rezeksiyonunun sağkalımda olumlu sonuçlar verebileceğini (5 yıllık sağkalım oranı %34) ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (58). Bu nedenle operabilite kararı verilirken metastazın yeri ve yaygınlığının dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulundan 29.05.2024 tarihinde 2/194/2024 sayılı etik kurul onayı alındı ve çalışma başlatıldı.

Çalışmamız retrospektif, gözlemsel vaka-kontrol çalışması olarak tasarlandı. Çalışmaya, Ocak 2020 ve Nisan 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan, patolojik tanısı “küçük hücreli dışı akciğer kanseri” şeklinde raporlanan hastalar dâhil edildi.

Primer akciğer kanseri olarak değerlendirilmeyen, değerlendirilmesi planlanan tıbbi verilerde eksikleri olan, küçük hücreli akciğer kanseri olan ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Dışlama kriterlerine göre bu tarihler arasında opere edilen tüm hastalar değerlendirildiğinde postoperatif patoloji sonuçlarına göre N2 lenf nodu metastazı saptanan 72 hasta tespit edildi. Bu 72 hasta dışında kalan hastalar içerisinde bilgisayar destekli randomizasyon yapılarak belirlenen 72 hasta ile kontrol grubu oluşturuldu. Toplam 144 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların hasta bilgi işletim sistemi üzerindeki bilgileri ve arşiv dosyaları incelenerek operasyon anındaki yaşı, cinsiyeti, ek hastalık öyküsü, tümörün histopatolojik tanısı, hastalığın evresi, toraks BT görüntülemeleri üzerinden tümörün bulunduğu lob taraf, tümörün yerleşim yeri, tümör boyutu, PET’te tümörün boyutu, SUVmax değeri, lenf nodlarına ait SUVmax değerleri, EBUS/Mediastinoskopi öyküleri, Neoadjuvan tedavi geçmişleri, metastaz durumları, postoperatif klinik evrelemeleri, yapılan operasyon, postoperatif patoloji raporlarına göre tümör boyutu, histopatolojik tipi, histopatolojik alt tipleri, plevra invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve STAS bulguları ile lenf nodu metastazları kayıt altına alındı. Patolojik TNM evrelemeleri yapıldı.

Evrelemede IASLC tarafından yayınlanan TNM sınıflamasının sekizinci versiyonu kullanıldı. Standardizasyon amacıyla SUVmax değerlendirmeleri için hastaların tamamında F-18 FDG PET raporları kullanılmış olup Ga-68 DOTA-TATE PET gibi diğer PET görüntülemeleri var olan hastalarda bu bulgular çalışma kapsamına alınmamıştır.

İstatistiksel analizler için SPSS 28.0 yazılım programı kullanıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sayısal değişkenler için, medyan, minimum ve maksimum değerler gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi.

Sayısal verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Ki-kare testi” ve “Fisher Exact testi” kullanıldı. Araştırma parametrelerinin N2 metastazına etkisi, lojistik regresyon analizi ile saptandı.

Tümör boyutunun tanı ayırt ediciliğinin tespiti için ROC Curve analizi kullanıldı. Cut-off değerinin belirlenmesinde Youden indeksinden faydalanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ alındı.

4. BULGULAR

4.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNA YÖNELİK ANALİZLER

N2 istasyon lenf nodu metastazı olan 72 (%50) olgu hasta grubunda, N2 istasyon lenf nodu metastazı olmayan 72 (%50) olgu kontrol grubunda olmak üzere, toplam 144 olgu çalışmaya dâhil edildi. Olguların cinsiyeti, komorbidite ve yaşları bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna göre demografik bilgiler

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p^a
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet			0,835
Erkek	57 (79,2)	58 (80,6)	
Kadın	15 (20,8)	14 (19,4)	
Komobidite Varlığı			0,248
Yok	15 (20,8)	21 (29,2)	
Var	57 (20,8)	51 (70,8)	
Komorbidite Adı (Çoklu Cevap)			0,160
Hipertansiyon	29 (50)	22 (44)	
Diyabetes Mellitus	22 (37,9)	11 (22)	
Astım/KOAH	5 (8,6)	8 (16)	
Koroner Arter Hastalığı	16 (27,6)	20 (40)	
Romatolojik Hastalıklar	1 (1,7)	3 (6)	
Endokrinolojik Hastalıklar	8 (13,8)	4 (8)	
Diğer	19 (34,5)	12 (24)	
	Medyan	Medyan	p^b
	(Min / Maks)	(Min / Maks)	
Yaş	63 (34 / 82)	63 (37 / 81)	0,534

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum

* $p<0,05$; p^a : Ki Kare analizi ve p^b : Bağımsız Örneklem T-testi kullanıldı.

Hasta grubunda sağ üst lob (%15,3) ve sol üst lob (%12,5) yerleşimli tümörler kontrol grubuna göre daha azken, sağ hiler (%18,1) ve sol hiler (%19,4) yerleşimli tümörler kontrol grubuna göre daha fazla tespit edildi ($p<0,05$). Santral tümör lokalizasyonu hasta grubunda (%48,6), periferik tümör lokalizasyonu kontrol grubunda (%79,2) daha fazla tespit edildi ($p<0,05$). Hasta grubunun tümör boyutunun (4,20 cm), kontrol grubuna (3,20 cm) göre daha büyük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Histopatolojik tip ve SUVmax değerleri bakımından, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna göre araştırma parametreleri

	Hasta Grubu (n=72)	Kontrol Grubu (n=72)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,001*
Sağ Üst Lob	11 (15,3)	27 (37,5)	
Orta Lob	3 (4,2)	4 (5,6)	
Sağ Alt Lob	12 (16,7)	10 (13,9)	
Sol Üst Lob	9 (12,5)	17 (23,6)	
Sol Alt Lob	10 (13,9)	7 (9,7)	
Sağ Hiler	13 (18,1)	3 (4,2)	
Sol Hiler	14 (19,4)	4 (5,6)	
Tümör Lokalizasyonu			0,001*
Santral	35 (48,6)	15 (20,8)	
Periferik	37 (51,4)	57 (79,2)	
Histopatolojik Tip			0,079
Adenokarsinom	27 (37,6)	34 (47,2)	
YHK	33 (45,8)	31 (43,1)	
Adenoskuamoz Karsinom	5 (6,9)	0 (0)	
Karsinoid Tümör	5 (6,9)	7 (9,7)	
Diğer	2 (2,8)	0 (0)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p ^b
SUVmax	11,72 (2,87 / 36,92)	10,52 (0 / 38,80)	0,305
Tümör Boyutu (cm)	4,20 (1 / 16)	3,20 (1 / 12,5)	0,001*

Ort: Ortalama; Ss: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum

*p<0,05; p^a: Ki Kare analizi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Hasta grubunda en çok sol pnömonektomi (%19,4) yapılmışken kontrol grubunda sağ üst lobektomi (%36,1) ve sol üst lobektomi (%29,2) yapılmıştır (p<0,05). Hasta grubunda T3 (%26,4) ve T4 (%16,7) tümörler kontrol grubuna göre daha fazlayken kontrol grubunda ise T1B (%22,2) tümörler hasta grubuna göre daha fazlaydı (p<0,05). Hasta grubunda tümörün lenfovasküler invazyonu (%83,3), perinoral invazyonu (%58,3), STAS (%52,8) ve plevra invazyonunun (%45,8), kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü (p<0,05). Hiçbir hastada neoadjuvan tedavide radyoterapi yokken neoadjuvan kemoterapi KT ve insizyon şekli bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna göre bilgiler

	Hasta Grubu (n=72)	Kontrol Grubu (n=72)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Yapılan Cerrahi			0,001*
Sağ Üst Lobektomi	9 (12,5)	26 (36,1)	
Orta Lobektomi	2 (2,8)	3 (4,2)	
Sağ Alt Lobektomi	8 (11,1)	5 (6,9)	
Sağ Pnömonektomi	8 (11,1)	1 (1,4)	
Sol Üst Lobektomi	10 (13,9)	21 (29,2)	
Sol Alt Lobektomi	9 (12,5)	6 (8,3)	
Sol Pnömonektomi	14 (19,4)	2 (2,8)	
Bilobektomi İnferior	6 (8,3)	4 (5,6)	
Bilobektomi Superior	1 (1,4)	2 (2,8)	
Sleeve Rezeksiyonlar	5 (6,9)	2 (2,8)	
Patolojik TN			0,011*
T1A	0 (0)	1 (1,4)	
T1B	5 (6,9)	16 (22,2)	
T1C	8 (11,1)	13 (18,1)	
T2A	17 (23,6)	20 (27,8)	
T2B	11 (15,3)	9 (12,5)	
T3	19 (26,4)	10 (13,9)	
T4	12 (16,7)	3 (4,2)	
Noadjuvan RT (Yok)	72 (100)	72 (100)	-
Neoadjuvan KT			0,085
Yok	65 (90,3)	70 (97,2)	
Var	7 (9,7)	2 (2,8)	
İnsizyon Şekli			0,146
Torakotomi	70 (90,2)	66 (91,7)	
VATS	2 (2,8)	6 (8,3)	
Lenfovasküler İnvazyon (Var)	60 (83,3)	33 (45,8)	0,001*
Perinoral İnvazyon (Var)	42 (58,3)	16 (22,2)	0,001*
STAS (Var)	38 (52,8)	23 (31,9)	0,011*
Plevra İnvazyonu (Var)	33 (45,8)	19 (26,4)	0,015*

*p<0,05; p: Ki Kare analizi kullanıldı.

4.2. HASTA GRUBUNA YÖNELİK ANALİZLER

Hasta grubunun 51'inde (%70,8) skip N2 metastazı yokken 21'inde (%29,2) skip N2 metastazı izlendi. Araştırma parametrelerinde, skip N2 metastazı açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunun skip N2'ye göre araştırma parametreleri

	Skip N2 Yok (n=51)	Skip N2 Var (n=21)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,949
Sağ Üst Lob	7 (13,7)	4 (19)	
Orta Lob	3 (5,9)	0 (0)	
Sağ Alt Lob	8 (15,7)	4 (19)	
Sol Üst Lob	6 (11,8)	3 (14,3)	
Sol Alt Lob	7 (13,8)	3 (14,3)	
Sağ Hiler	9 (17,6)	4 (19)	
Sol Hiler	11 (21,6)	3 (14,3)	
Tümör Lokalizasyonu			0,305
Santral	27 (52,9)	8 (38,1)	
Periferik	24 (47,1)	13 (61,9)	
Histopatolojik Tip			0,101
Adenokarsinom	21 (41,2)	6 (28,6)	
YHK	24 (47,1)	9 (42,9)	
Adenoskuamöz Karsinom	3 (5,9)	2 (9,5)	
Karsinoid Tümör	1 (2)	4 (19)	
Diğer	2 (3,9)	0 (0)	
Patolojik TN			0,946
T1B	4 (7,8)	1 (4,8)	
T1C	5 (9,8)	3 (14,3)	
T2A	13 (25,5)	4 (19)	
T2B	8 (15,7)	3 (14,3)	
T3	12 (23,5)	7 (33,3)	
T4	9 (17,6)	3 (14,3)	
Cinsiyet			0,542
Erkek	40 (78,4)	17 (81)	
Kadın	11 (21,6)	4 (19)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b
SUVmax	11,73 (2,87 / 36,92)	11,40 (3,73 / 25,29)	0,921
Tümör Boyutu (cm)	4,50 (1,5 / 16)	4,20 (1 / 10)	0,535
Yaş	64 (34 / 82)	62 (36 / 74)	0,141

*p<0,05; p^a: Ki Kare analizi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

Hasta grubunun 60'ında (%83,3) tek istasyon N2 istasyon lenf nodu metastazı varken 12'sinde (%16,7) çoklu istasyonda N2 lenf nodu metastazı saptandı. Tek istasyon N2 lenf nodu metastazı olan hastalarda YHK (%53,3), çoklu istasyon N2 lenf nodu metastazı olan hastalarda adenokarsinom (%91,7) histopatolojik tip olarak daha fazla görüldü (p<0,05). Tek istasyon N2 lenf nodu metastazı olan hastaların SUVmax değerleri (13,072), çoklu istasyon N2 lenf nodu metastazı olan hastalara (7,60) göre daha yüksekti (p<0,05). Tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu bakımından, N2 lenf

nodu metastazı sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubunun tek/çoklu N2'ye göre araştırma parametreleri

	Tek N2 (n=60)	Çoklu N2 (n=12)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,444
Sağ Üst Lob	8 (13,3)	3 (25)	
Orta Lob	2 (3,3)	1 (8,3)	
Sağ Alt Lob	11 (18,3)	1 (8,3)	
Sol Üst Lob	7 (11,1)	2 (16,7)	
Sol Alt Lob	7 (11,1)	3 (25)	
Sağ Hiler	12 (20)	1 (8,3)	
Sol Hiler	13 (21,7)	1 (8,3)	
Tümör Lokalizasyonu			0,346
Santral	31 (51,7)	4 (33,3)	
Periferik	29 (48,3)	8 (66,7)	
Histopatolojik Tip			0,001*
Adenokarsinom	16 (26,7)	11 (91,7)	
YHK	32 (53,3)	1 (8,3)	
Adenoskuamoz Karsinom	5 (8,3)	0 (0)	
Karsinoid Tümör	5 (8,3)	0 (0)	
Diğer	2 (3,3)	0 (0)	
Patolojik TN			0,581
T1B	3 (5)	2 (16,7)	
T1C	7 (11,7)	1 (8,3)	
T2A	15 (25)	2 (16,7)	
T2B	8 (13,3)	3 (25)	
T3	16 (26,7)	3 (25)	
T4	11 (18,3)	1 (8,3)	
Cinsiyet			0,111
Erkek	50 (83,3)	7 (58,3)	
Kadın	10 (16,7)	5 (41,7)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b
SUVmax	13,07 (2,87 / 36,92)	7,60 (4,80 / 24,98)	0,008*
Tümör Boyutu (cm)	4,25 (1 / 16)	4,10 (1,6 / 8)	0,427
Yaş	62,50 (34 / 82)	65,50 (58 / 77)	0,272

* $p<0,05$; p^a: Ki Kare analizi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

Hasta grubunun 35'inde (%48,6) tümör yerleşimi santral, 37'sinde (%51,4) periferik lokalizasyondaydı. Sağ hiler (%37,1) ve sol hiler (%40) yerleşim santral tümör grubunda, sağ üst lob (%21,4), sağ alt lob (%27), sol üst lob (%21,6) ve sol alt lob (%24,3) yerleşimi periferik tümör grubunda daha fazla görüldü ($p<0,05$). Santral tümör grubunda en fazla YHK (%65,7), periferik tümör grubunda en fazla (%48,6)

adenokarsinom histopatolojik tip olarak izlendi ($p<0,05$). Santral tümör grubunun SUVmax değeri (13,57) ve tümör boyutu (5,20 cm), periferik tümör grubundaki hastalara göre daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tümör lokalizsyonuna göre araştırma parametreleri

	Santral (n=35)	Periferik (n=37)	p ^a
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,001*
Sağ Üst Lob	3 (8,6)	8 (21,4)	
Orta Lob	1 (2,9)	2 (5,4)	
Sağ Alt Lob	2 (5,7)	10 (27)	
Sol Üst Lob	1 (2,9)	8 (21,6)	
Sol Alt Lob	1 (2,9)	9 (24,3)	
Sağ Hiler	13 (37,1)	0 (0)	
Sol Hiler	14 (40)	0 (0)	
Histopatolojik Tip			0,001*
Adenokarsinom	9 (25,7)	18 (48,6)	
YHK	23 (65,7)	10 (27)	
Adenoskuamöz Karsinom	0 (0)	5 (13,5)	
Karsinoid Tümör	1 (2,9)	4 (10,8)	
Diğer	2 (5,7)	0 (0)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p ^b
SUVmax	13,57 (5,27 / 36,92)	11,00 (2,87 / 23,63)	0,006*
Tümör Boyutu (cm)	5,20 (2 / 16)	3,60 (1 / 8)	0,001*

* $p<0,05$; p^a: Ki Kare analizi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

Hasta grubunun 27'sinde (%37,5) adenokarsinom, 33'ünde (%45,8) YHK, 5'inde (56,9) adenoskuamöz karsinom, 5'inde (%6,9) karsinoid tümör histopatolojik tip olarak izlendi. Yassı hücreli karsinomların en fazla sağ hiler (%30,2) ve sol hiler (%30,2) yerleşimli oldukları, adenoskuamöz karsinomların en fazla sol üst lob (%60), karsinoid tümörlerin en fazla sol alt lob (%60) yerleşimli oldukları görüldü ($p<0,05$). SUVmax ve tümör boyutu bakımından, histopatolojik tipler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Histopatolojik tipe göre araştırma parametreleri

	Adenokarsinom (n=27)	YHK (n=33)	Adenoskuamoz Karsinom (n=5)	Karsinoid Tümör (n=5)	Diğer (n=2)	p ^a
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon						0,007*
Sağ Üst Lob	5 (18,5)	4 (12,1)	1 (20)	0 (0)	1 (50)	
Orta Lob	3 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sağ Alt Lob	6 (22,2)	4 (12,1)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	
Sol Üst Lob	5 (18,5)	1 (3)	3 (60)	0 (0)	0 (0)	
Sol Alt Lob	3 (11,1)	4 (12,1)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	
Sağ Hiler	3 (11,1)	10 (30,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sol Hiler	2 (7,4)	10 (30,2)	0 (0)	1 (20)	1 (50)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p ^b
SUVmax	10,40 (4,8 / 24,98)	14,93 (3,9 / 36,92)	11,40 (2,87 / 21,2)	8,06 (3,73 / 23,63)	13,16 (12,75 / 13,57)	0,073
Tümör Boyutu (cm)	4,20 (1 / 8)	4,50 (1,5 / 16)	4,50 (3 / 6,5)	3,5 (2,7 / 6,5)	5,9 (3,8 / 8)	0,328

*p<0,05 ^aKi kare testi ve ^bKruskal Wallis-H testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

4.3. N2 METASTAZINA YÖNELİK LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Tümörün orta lob (B=-2,151; p<0,05) ve sol alt lob (B=-1,889; p<0,05) yerleşimi N2 lenf nodu metastazı gelişiminde negatif yönlü ve anlamlı bir etkiye sahiptir. Orta lob yerleşimli tümörlerin, N2 metastazına etkisi, sağ üst lob yerleşimli tümörlere göre yaklaşık %12 daha azdır (Odds=0,116). Sol üst lob yerleşimli tümörlerin, N2 lenf nodu metastazına etkisi, sağ üst loba yerleşimli tümörlere göre yaklaşık %15 daha azdır (Odds=0,151) (Tablo 16).

Tablo 16. Lokalizasyona yönelik lojistik regresyon analizi

	B (Katsayı)	Sig.	Wald	Odds Oranı	Güven Aralıkları (%95)	
					Alt	Üst
Sağ Üst Lob		0,003*	19,596			
Orta Lob	-2,151	0,001*	10,293	0,116	0,031	0,433
Sağ Alt Lob	-1,540	0,105				
Sol Üst Lob	-1,070	0,132				
Sol Alt Lob	-1,889	0,007*	7,260	0,151	0,038	0,598
Sağ Hiler	-0,896	0,233				
Sol Hiler	0,214	0,803				

*p<0,05; R²=0,196 (Nagelkerke); Model: $\chi^2=22,933$, p<0,05

Tümörün periferik lokalizasyonu N2 lenf nodu metastazı gelişiminde negatif yönlü ve anlamlı bir etkiye sahiptir ($B=-1,279$; $p<0,05$). Periferik lokalizasyonun N2 lenf nodu metastazına etkisi, santral lokalizasyona göre yaklaşık %28 daha azdır ($Odds=0,278$) (Tablo 17).

Tablo 17. Tümör lokalizasyona yönelik lojistik regresyon analizi

	B (Katsayı)	Sig.	Wald	Odds Oranı	Güven Aralıkları (%95)	
					Alt	Üst
Periferik	-1,279	0,003*	11,708	0,278	0,134	0,579

* $p<0,05$; $R^2=0,111$ (Nagelkerke); Model: $\chi^2=12,516$, $p<0,05$

Histopatolojik tipin, N2 lenf nodu metastazı gelişiminde anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Histopatolojik tipe yönelik lojistik regresyon analizi

	B (Katsayı)	Sig.	Wald	Odds Oranı	Güven Aralıkları (%95)	
					Alt	Üst
Adenokarsinom		0,933	-			
YHK	0,293	0,415	-	-	-	-
Adenoskuamoz Karsinom	21,433	0,999	-	-	-	-
Karsinoid Tümör	-0,106	0,868	-	-	-	-
Diğer	21,433	0,999	-	-	-	-

* $p<0,05$; $R^2=0,097$ (Nagelkerke); Model: $\chi^2=10,907$, $p<0,05$

Tümörün SUVmax değerinin, N2 lenf nodu metastazı gelişiminde anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. SUVmax değerine yönelik lojistik regresyon analizi

	B (Katsayı)	Sig.	Wald	Odds Oranı	Güven Aralıkları (%95)	
					Alt	Üst
SUVmax	0,018	0,413	-	-	-	-

* $p<0,05$; $R^2=0,016$ (Nagelkerke); Model: $\chi^2=198,950$, $p<0,05$

Tümör boyutu, N2 lenf nodu metastazı gelişiminde pozitif yönlü bir etkiye sahiptir (B=-0,212; p<0,05). Tümör boyutu yüksek olan hastalarda, N2 lenf nodu metastazı gelişme ihtimali yaklaşık %24 artmaktadır (Odds=1,236) (Tablo 20).

Tablo 20. Tümör boyutuna yönelik lojistik regresyon analizi

	B (Katsayı)	Sig.	Wald	Odds Oranı	Güven Aralıkları (%95)	
					Alt	Üst
Tümör Boyutu	0212	0,010*	6,616	1,236	1,052	1,453

*p<0,05; R²=0,070 (Nagelkerke); Model: $\chi^2=7,766$, p<0,005

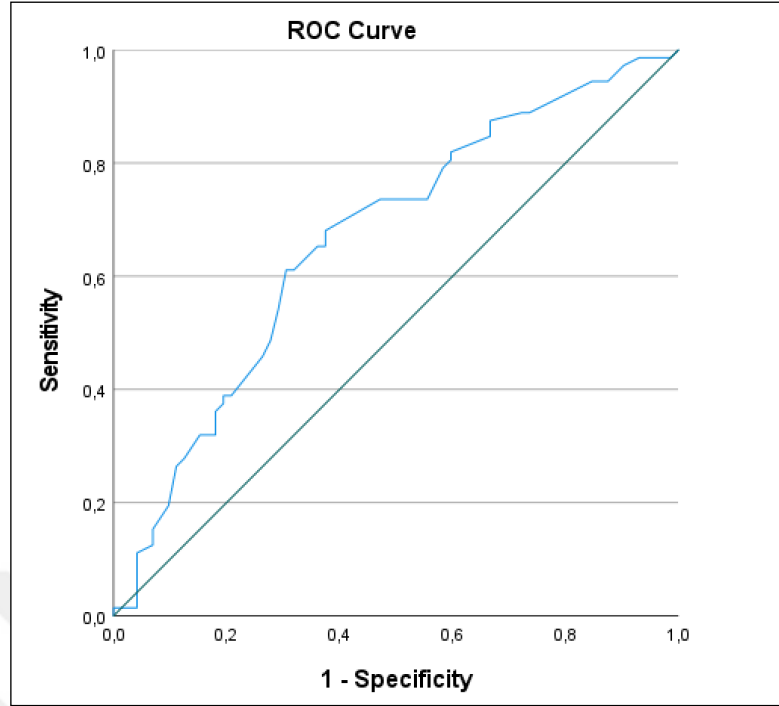
4.4. N2 METASTAZI İÇİN ROC ANALİZİ

Tümör boyutunun, N2 lenf nodu metastazı gelişimi için ayırt edici bir değişken olduğu saptandı (AUC: 0,665; p=0,001) ve cut-off değeri >3,55 cm olarak bulundu (Sensitivite:%68; Specifite:%63) (Tablo 21 ve Şekil 5).

Tablo 21. N2 metastazı için ROC analizi sonuçları

	Eğri Altı Alan	S.H.	p	Güven Aralığı (%95)		Kesme Değeri
				En Düşük	En Yüksek	
Tümör Boyutu	0,665	0,045	0,001*	0,576	0,754	>3,55

*p<0,05



Şekil 5. Tümör boyutu için ROC eğrisi

4.5. HİSTOPATOLOJİK TİP VE LOKASYONA GÖRE ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ

Histopatolojik tipi adenokarsinom olan hastalar incelendiğinde santral tümörü olan hastalarda en çok sol hiler (%33,3), periferik olan hastalarda en çok sağ üst lob (%27,8) lokalizasyonu görüldü ($p<0,05$). Santral olan hastaların tümör boyutu (4,9 cm), periferik olan hastalara (3,7 cm) göre daha yüksekti ($p<0,05$). SUVmax değerinde, anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Histopatolojik tipi YHK olan hastalar incelendiğinde santral tümörü olan hastalarda en çok sol hiler (%43,5) ve sağ hiler (%43,5), periferik olan hastalarda en çok sağ alt lob (%40) lokalizasyonu görüldü ($p<0,05$). Santral olan hastaların SUVmax değeri (17,13) ve tümör boyutu (4,9 cm), periferik olan hastalara göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Histopatolojik tipi adenoskuamoz karsinom ve karsinoid tümör olan hastaların lokasyonuna göre araştırma parametrelerinde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 22)

4.6. HİSTOPATOLOJİK TİP VE TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ

Histopatolojik tipe göre araştırma parametrelerinde, tümör boyutuna göre anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 23)

4.7. HİSTOPATOLOJİK TİP VE SUVMAX DEĞERİNE GÖRE ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ

Histopatolojik tipe göre araştırma parametrelerinde, SUVmax değerine göre anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 24)

Tablo 22. Hasta grubunun histopatolojik tipi ve lokasyona göre araştırma parametreleri

	Adenokarsinom			YHK			Adenoskuamoz Karsinom			Karsinoid Tümör		
	Santral (n=9)	Periferik (n=18)	p	Santral (n=23)	Periferik (n=10)	p	Santral (n=0)	Periferik (n=5)	p	Santral (n=1)	Periferik (n=4)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,014*			0,001*			-			0,403
Sağ Üst Lob	0 (0)	5 (27,8)		2 (8,7)	2 (20)		-	1 (20)		0 (0)	0 (0)	
Orta Lob	1 (11,1)	2 (11,1)		0 (0)	0 (0)		-	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sağ Alt Lob	2 (22,2)	4 (22,2)		0 (0)	4 (40)		-	1 (20)		0 (0)	1 (25)	
Sol Üst Lob	1 (11,1)	4 (22,2)		0 (0)	1 (10)		-	3 (60)		0 (0)	0 (0)	
Sol Alt Lob	0 (0)	3 (16,7)		1 (4,3)	3 (30)		-	0 (0)		0 (0)	3 (75)	
Sağ Hiler	3 (33,3)	0 (0)		10 (43,5)	0 (0)		-	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sol Hiler	2 (22,2)	0 (0)		10 (43,5)	0 (0)		-	0 (0)		1 (100)	0 (0)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b
SUV _{max}	111,73 (5,8 / 24,98)	10,14 (4,8 / 17,28)	0,348	17,13 (5,27 / 36,92)	12,52 (3,9 / 29,36)	0,047*	-	11,40 (2,87 / 21,2)	-	5,47	8,97 (3,73 / 23,63)	1,000
Tümör Boyutu (cm)	4,90 (2,5 / 6,8)	3,70 (1 / 8)	0,023*	5,70 (2 / 16)	3,40 (1,5 / 6)	0,008*	-	4,50 (3 / 6,5)	-	5,20	3,25 (2,7 / 6,5)	0,800

*p<0,05; p^a: Fisher Exact testi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

Tablo 23. Hasta grubunun histopatolojik tip ve tümör boyutuna göre araştırma parametreleri

	Adenokarsinom			YHK			Adenoskuamoz Karsinom			Karsinoid Tümör		
	<3,5 cm (n=10)	>3,5 cm (n=17)	p	<3,5 cm (n=8)	>3,5 cm (n=25)	p	<3,5 cm (n=2)	>3,5 cm (n=3)	p	<3,5 cm (n=3)	>3,5 cm (n=2)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,318			0,091			0,105			0,099
Sağ Üst Lob	2 (20)	3 (17,6)		0 (0)	4 (16)		1 (50)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Orta Lob	1 (10)	2 (11,8)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sağ Alt Lob	2 (20)	4 (23,5)		3 (37,5)	1 (4)		1 (50)	0 (0)		0 (0)	1 (50)	
Sol Üst Lob	1 (10)	4 (23,5)		0 (0)	1 (4)		0 (0)	3 (100)		0 (0)	0 (0)	
Sol Alt Lob	3 (30)	0 (0)		2 (25)	2 (8)		0 (0)	0 (0)		3 (100)	0 (0)	
Sağ Hiler	0 (0)	3 (17,6)		1 (12,5)	9 (36)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sol Hiler	1 (10)	1 (5,9)		2 (25)	8 (32)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	1 (50)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b
SUVmax	8,75 (4,8 / 13,65)	11,43 (5,8 / 24,98)	0,115	10,42 (3,9 / 24,98)	16,78 (5,27 / 36,92)	0,074	7,14 (2,87 / 11,4)	13,14 (11 / 21,2)	0,400	9,87 (8,06 / 23,63)	4,60 (3,73 / 5,47)	0,200

*p<0,05; p^a: Fisher Exact testi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

Tablo 24. Hasta grubunun histopatolojik tip ve SUVmax değerine göre araştırma parametreleri

	Adenokarsinom			YHK			Adenoskuamoz Karsinom			Karsinoid Tümör		
	<12 (n=19)	>12 (n=8)	p	<12 (n=11)	>12 (n=22)	p	<12 (n=3)	>12 (n=2)	p	<12 (n=4)	>12 (n=1)	p
	Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)		Sayı (%)	Sayı (%)	
Lokalizasyon			0,447			0,392			0,998			0,999
Sağ Üst Lob	4 (21,1)	1 (12,5)		2 (18,2)	2 (9,1)		1 (33,3)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Orta Lob	3 (15,8)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sağ Alt Lob	3 (15,8)	3 (37,5)		2 (18,2)	2 (9,1)		1 (33,3)	0 (0)		1 (25)	0 (0)	
Sol Üst Lob	3 (15,8)	2 (25)		0 (0)	1 (4,5)		1 (33,3)	2 (100)		0 (0)	0 (0)	
Sol Alt Lob	3 (15,8)	0 (0)		2 (18,2)	2 (9,1)		0 (0)	0 (0)		2 (50)	1 (100)	
Sağ Hiler	1 (5,3)	2 (25)		4 (36,4)	6 (27,3)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sol Hiler	2 (10,5)	0 (0)		1 (9,1)	9 (40,9)		0 (0)	0 (0)		1 (25)	0 (0)	
	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan (Min / Maks)	Medyan (Min / Maks)	p^b	Medyan	Medyan	p^b
Tümör Boyutu (cm)	4 (1 / 8)	4,25 (2 / 6,8)	0,333	5,5 (1,5 / 10)	4,4 (2,3 / 16)	0,400	3,5 (3 / 6)	5,5 (4,5 / 6,5)	0,425	4,35 (3 / 6,5)	2,7	0,490

***p<0,05**; p^a: Fisher Exact testi ve p^b: Mann Whitney-U testi kullanıldı. Min: Minimum; Maks: Maksimum

Tümörün T durumuna ait histopatolojik tip dağılımında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta ve kontrol grubuna göre patolojik T'ye ait histopatolojik tip

T	Histopatolojik Tip	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
		Sayı (%)	Sayı (%)	
T1	Adenokarsinom	6 (46,2)	16 (53,3)	0,577
	YHK	5 (38,5)	12 (40)	
	Adenoskuamoz Karsinom	1 (7,7)	0 (0)	
	Karsinoid Tümör	1 (7,7)	2 (6,7)	
T2	Adenokarsinom	13 (46,4)	12 (41,4)	0,494
	YHK	10 (35,7)	14 (48,3)	
	Adenoskuamoz Karsinom	2 (7,1)	0 (0)	
	Karsinoid Tümör	2 (7,1)	3 (10,3)	
	Diğer	1 (3,6)	0 (0)	
T3	Adenokarsinom	7 (36,8)	6 (60)	0,489
	YHK	9 (47,4)	3 (30)	
	Adenoskuamoz Karsinom	2 (10,5)	0 (0)	
	Karsinoid Tümör	1 (5,3)	1 (10)	
T4	Adenokarsinom	1 (8,3)	0 (0)	0,640
	YHK	9 (75,1)	2 (66,7)	
	Karsinoid Tümör	1 (8,3)	1 (33,3)	
	Diğer	1 (8,3)	0 (0)	

* $p<0,05$; Fisher Exact testi kullanıldı.

Hastaların tümör boyutlarına ait histopatolojik tip dağılımında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta ve kontrol grubuna göre tümör boyutuna ait histopatolojik tip

Tümör Boyutu	Histopatolojik Tip	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
		Sayı (%)	Sayı (%)	
<3,5 cm	Adenokarsinom	10 (43,5)	24 (53,3)	0,259
	YHK	8 (34,8)	17 (37,8)	
	Adenoskuamoz Karsinom	2 (8,7)	0 (0)	
	Karsinoid Tümör	3 (13)	4 (8,9)	
>3,5 cm	Adenokarsinom	17 (34,7)	10 (37)	0,507
	YHK	25 (51)	14 (51,9)	
	Adenoskuamoz Karsinom	3 (6,1)	0 (0)	
	Karsinoid Tümör	2 (4,1)	3 (11,1)	
	Diğer	2 (4,1)	0 (0)	

* $p<0,05$; Fisher Exact testi kullanıldı.

Hasta grubunda adenokarsinom ve tümör boyutu <3,5 cm olan (%37) olgu sayısı, kontrol grubuna göre daha az iken >3,5 cm olan (%63) olgu sayısı kontrol grubuna göre daha fazlaydı ($p<0,05$). Hastaların diğer histopatolojik tipe ait tümör

boyutu dağılımında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 27)

Tablo 27. Hasta ve kontrol grubuna göre histopatolojik tipe ait tümör boyutu

Histopatolojik Tip	Tümör Boyutu	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Adenokarsinom	<3,5 cm	10 (37)	24 (70,6)	0,009
	>3,5 cm	17 (63)	10 (29,4)	
YHK	<3,5 cm	8 (24,2)	17 (54,8)	0,012
	>3,5 cm	25 (75,8)	14 (45,2)	
Adenoskuamoz Karsinom	<3,5 cm	2 (40)	-	-
	>3,5 cm	3 (60)	-	
Karsinoid Tümör	<3,5 cm	3 (60)	4 (57,1)	0,689
	>3,5 cm	2 (40)	3 (42,9)	
Diğer	<3,5 cm	2 (100)	-	-
	>3,5 cm	-	-	

* $p<0,05$ Ki-Kare testi kullanıldı.

Hastaların tümör lokalizasyonuna ait SUVmax dağılımında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 28)

Tablo 28. Hasta ve kontrol grubuna göre tümör lokalizasyonuna ait SUVMax

Tümör Lokalizasyonu	SUVmax	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Santral	Düşük (<12)	13 (37,1)	5 (33,3)	0,797
	Yüksek (>12)	22 (62,9)	10 (66,7)	
Periferik	Düşük (<12)	24 (64,9)	36 (63,2)	0,866
	Yüksek (>12)	13 (35,1)	21 (36,8)	

* $p<0,05$ Ki-Kare testi kullanıldı.

Hasta grubunda adenokarsinom ve santral tümörü olan (%33,3) olgu sayısı, kontrol grubuna göre daha fazla iken periferik tümörü olan (%66,7) olgu sayısı kontrol grubuna göre daha azdı ($p<0,05$). Hasta grubunda YHK ve santral tümörü olan (%69,7) olgu sayısı, kontrol grubuna göre daha fazla iken periferik tümörü olan (%30,3) olgu sayısı kontrol grubuna göre daha azdı ($p<0,05$). Hastaların diğer histopatolojik tiplere ait tümör lokalizasyonu dağılımında, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 29)

Tablo 29. Hasta ve kontrol grubuna göre histopatolojik tipe ait tümör lokalizasyonu

Histopatolojik Tip	Tümör Lokalizasyonu	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Adenokarsinom	Santral	9 (33,3)	2 (5,9)	0,008
	Periferik	18 (66,7)	32 (94,1)	
YHK	Santral	23 (69,7)	12 (38,7)	0,013
	Periferik	10 (30,3)	19 (61,3)	
Adenoskuamoz Karsinom	Santral	-	-	-
	Periferik	5 (100)	-	
Karsinoid Tümör	Santral	1 (20)	1 (14,3)	0,682
	Periferik	4 (80)	6 (85,7)	
Diğer	Santral	2 (100)	-	-
	Periferik	-	-	

***p<0,05** Fisher Exact testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya genelinde en yaygın görülen kanser olup erkeklerde ve kadınlarda kanserden ölümlerin en sık sebebidir. Akciğer kanserinin histopatolojik tipleri incelendiğinde yaklaşık %80'inden fazlasını küçük hücreli dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktörün evre olduğu bilinmektedir (3). Evrelemede AJCC'ye göre tanımlanan TNM evreleme sistemi kullanılmakta olup bu sistemin bir bileşeni de N2 lenf nodu metastazlarıdır. Dolayısıyla tümörün N2 lenf nodu metastazı varlığının bilinmesi, prognoz ve tedavi planlaması açısından oldukça önem arz etmektedir. Bu çalışmada, KHDAK hastalarında N2 lenf nodu metastazına etkisi olabilecek faktörler arasında tümöre ait boyut, histopatolojik özellikler ve SUVmax gibi parametreler incelendi.

Son yıllarda erkeklerde akciğer kanseri oranları istikrarlı bir şekilde azalıyor olsa da genel insidans oranı hâlâ kadınlara göre daha yüksektir (59). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hem hasta hem de kontrol grubunda erkek hastaların daha fazla olduğu görülmektedir. Literatürde, cinsiyetin prognoza etkisini araştıran birçok çalışma kadın cinsiyeti iyi prognostik faktör olarak tanımlamaktadır (60). Çalışmamızda ise kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum, kadınlarda prognozun daha iyi olmasına rağmen cinsiyetin tek başına N2 metastazı gelişiminde belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir.

Dünya genelinde, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %60'ının 65 yaş ve üzeri bireylerde görüldüğü tahmin edilmektedir (61). Çalışmamızda ise vakaların yaş aralığı 34 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63 olarak tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında genç yaşın N2 metastazı için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (62). Shafazand ve Gould, 65 yaş altındaki hastaların mediastinal lenf nodu metastazı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (63). Daha genç KHDAK hastalarının daha agresif bir hastalık seyri gösterme ve akciğer kanserine yönelik daha düşük bir şüphe düzeyi nedeniyle tanıda gecikme yaşama olasılığı daha yüksek bulunmuştur (64). Çalışmamızda ise kontrol ve hasta grupları

karşılaştırıldığında N2 lenf nodu metastazı üzerine yaşı etkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Akciğer kanseri için tütün kullanımının büyük bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bunun dışında periferik vasküler hastalıklar, koroner arter hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi birçok hastalık, sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla daha yaygındır. Bu durum, akciğer kanseri hastalarında sıklıkla görülen komorbiditeleri açıklayabilir.

Akciğer kanseri hastalarının, diğer kanser türlerine kıyasla en yüksek komorbidite oranına sahip olduğu tespit edilmiştir (65). Çalışmamızda da hasta grubunda 57 (%79,2), kontrol grubunda 51 (%70,8) hastada komorbidite mevcuttu. Ancak komorbidite varlığının N2 lenf nodu metastazı üzerine etkisi araştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Tümörün yerleşimi, santral ve periferik olarak ikiye ayrılabilir. Yapılan çalışmalar tümör, lobun medial yarısında yer aldığı N2 lenf nodlarında daha yüksek metastaz oranı saptamışlardır (66). Literatürde de santral lokalizasyonun lenf nodu metastazı riskini artırdığı sıkça vurgulanmıştır. Santral tümörlerde, tümör boyutundan bağımsız olarak mediastinal lenf nodu tutulumu oranının %50 seviyesinde olduğu ileri sürülmüştür (67). Çalışmamızda da hasta grubunda, santral yerleşimli tümörlerin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda gözlenmesi (%48,6 & %20,8) ve sağ/sol hiler bölgelere yerleşen tümörlerin hasta grubunda daha sık izlenmesi, N2 metastazı gelişiminde santral yerleşimin önemli bir faktör olabileceğini göstermekte olup santral ve periferik yerleşimin N2 lenf nodu metastazına etkisi hasta ve kontrol grupları arasında araştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur. Hiler ve mediastinal bölgeler, lenf nodu metastazlarının geliştiği ana bölgeler olduğundan bu bölgelere daha yakın konumlanan tümörlerin mediastinal lenf nodlarına metastaz yapma olasılığı daha yüksek tespit edildi. Bu nedenle santral tümörü olan hastaların mediastinal lenf nodlarına metastaz eğilimlerinin daha yüksek olduğu bilinerek mediastinoskopi ile preoperatif evreleme yapılmalı ve ameliyat sırasında lenf nodu diseksiyonun kapsamına oldukça dikkat edilmelidir. Ayrıca yassı hücreli karsinomların histolojik kökeni genellikle bronşiyal skuamöz epitelden veya

düzenli sigara kullanımına bağlı olarak skuamöz epitel hiperplazisinin olduğu bölgelerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle yassı hücreli karsinomlar santral yerleşimli tümörlerde daha yaygındır (68). Çalışmamızdaki bulgular da bu durumu desteklemekte olup hasta grubundaki santral tümörlerin %65,7'sini yassı hücreli kanserler oluşturmaktadır. Santral tip akciğer kanseri yassı hücreli karsinomlarda daha yaygın olup lenf nodu metastazı yapma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle yassı hücreli kanserlerde lenf nodu diseksiyonunun daha çok önem kazandığı sonucu çıkarılabilir.

Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin başlıca iki alt tipidir. Bu iki alt tipin lenf nodu metastazı eğilimleri konusunda yapılan önceki araştırmalar farklı ve çelişkili sonuçlara ulaşmıştır. Literatürde, histopatolojik alt tipin mediastinal metastaz üzerindeki etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalar tümör hücre tipinin mediastinal lenf nodu metastazıyla ilişkili olduğunu öne sürerken bazıları bu ilişkiyi desteklememektedir. Lee ve ekibinin çalışmasında, adenokarsinom ve yassı hücreli karsinomun N2 hastalık oluşturma sıklığı arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (69). Deng ve arkadaşlarının çalışmasında ise adenokarsinomun yassı hücreli kanserlere göre daha yüksek bir lenf nodu metastazı riskine sahip olduğu bildirilmiştir (70). Daha önce Watanabe ve arkadaşları, küçük boyutlu (≤ 2 cm) akciğer kanserlerinde adenokarsinomun YHK'ye kıyasla daha yüksek bir lenf nodu metastaz oranına sahip olduğunu (%22,3'e karşı %10,0) ve adenokarsinomun %14,7 oranında mediastinal lenf nodu metastazı gösterdiğini, YHK'de ise bu tür metastaza rastlanmadığını bildirmiştir (71). Yapılan bazı çalışmalarda ise YHK'nin adenokarsinomlardan daha fazla lenf nodu metastazına yol açtığını öne sürmektedir (72,73). Bu çalışmalarla ortaya konulan sonuçlardaki değişkenlikler, çalışmaların örneklem büyüklüğündeki farklılıklardan ve adenokarsinom hastalarının yüksek insidansından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda, hasta grubunda yassı hücreli kanserler, adenokarsinomlardan daha çok izlenmiş olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. N2 lenf nodu metastazında YHK'lerdeki bu yüksek insidansın nedeni santral yerleşimli tümörler içindeki oranının yüksekliğinden kaynaklanmış olabilir.

Tümör boyutunun artmasıyla birlikte prognozun kötüleştiği, evreleme sistemleri tarafından ortaya konulmuştur. Bu durumun mediastinal lenf nodu metastazlarıyla olan ilişkisi uzun süredir incelenmektedir. Takizawa ve arkadaşları tümör çapı 2 cm veya daha küçük olan hastaların %20'sinde N2 hastalığı saptandığını bildirmiştir (74). Asomura ve arkadaşları, tümör çapı arttıkça mediastinal lenf nodu metastazı sıklığının da arttığını belirtmiştir (75). Ishida ve arkadaşları, tümör çapı 3 cm'den küçük 221 vakayı incelemiş ve 1 cm'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazına rastlanmadığını, 1-2 cm arasındaki tümörlerde %12, 2-3 cm arasındaki tümörlerde ise %25 oranında metastaz bulunduğunu rapor etmişlerdir (76). Seok ve arkadaşları, hastaları tümör çapına göre ≤ 0.5 , 0.6-1, 1.1-1.5, 1.6-2.0, 2.1-2.5 ve 2.6-3 cm olmak üzere altı gruba ayırdıklarında, lenf nodu metastazı oranlarının sırasıyla %0, %0, %7, %14, %27 ve %31 olduğunu rapor etmişlerdir (77). Luo ve arkadaşlarının çalışmasında, tümör çapının artmasıyla birlikte hem N1 hem de N2 lenf nodu metastaz oranlarının arttığı gözlenmiştir (66). Oda ve arkadaşlarının çalışmasında da sonuçlar benzerdir (78). Bu çalışmalarla da ortaya konulduğu üzere literatürde de tümör boyutu arttıkça mediastinal lenf nodu metastazında artış olacağı konusunda genel bir görüş hâkimdir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hasta grubunda tümör boyutu ortalama 4,20 cm; kontrol grubunda 3,20 cm tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan ROC analizinde ise tümör çapı, N2 lenf nodu metastazı için ayırt edici bir değişken ve kesme değeri 3,55 cm olarak saptanmıştır. Daha büyük tümör çapı, daha uzun büyüme süresini veya daha kötü biyolojik davranışı işaret edeceğinden bu durumun daha yüksek oranda lenf nodu metastazına yol açacağı düşünülmektedir.

Tümör boyutunun yanı sıra KHDAK hastalarında T durumu ile N2 lenf nodu metastazı arasındaki ilişki de incelendiğinde bulgularımız, tümörün T durumunun, N2 lenf nodu metastazı gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Özellikle T2 ve daha ileri evredeki tümörlerin, N2 lenf nodu metastaz oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bulgularımızla benzer şekilde 235 hastalık bir seride, klinik T1N0 olgularında %9,5 oranında, T2N0 olgularda %17,7 oranında ve T3-T4N0 olgularda %31,2 oranında N2 metastazı bildirilmiştir (79). T durumu da tümör boyutu ile ilişkili olduğundan T statüsü yüksek tümörlerin büyük boyut ve invaziv özellikleri

nedeniyle biyolojik olarak daha agresif davranış sergileyebileceğini ve N2 lenf nodlarına metastaz yapma olasılığının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda N2 lenf nodu metastazı saptanan hastaların %18'inin T1 evresinde oluşu preoperatif mediastinal evrelemenin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Xu ve arkadaşlarının 1308 hasta ile yaptıkları bir çalışmada pT1a evresindeki akciğer kanseri hastalarında N2 lenf nodu metastazı saptanmamıştır (68), Meng ve arkadaşlarının çalışmasında da bulgular benzer bulunmuştur (80). Çalışmamızda da hasta grubunda T1a evresinde hiç hasta bulunmaması literatürle uyumludur ve bu bulgular tümör boyutunun ≤ 1 cm olduğu durumlarda mediastinal lenf nodu diseksiyonunun veya preoperatif evrelemenin gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler ışığında, KHDAK'de tümörün T durumu, N2 lenf nodu metastazı gelişimi açısından önemli bir belirleyicidir. Özellikle T2 ve üzeri evredeki olgularda, daha kapsamlı bir preoperatif nodal evreleme (EBUS, mediastinoskopi) yapılması önerilmektedir. Ayrıca cerrahi sırasında sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır.

18F-FDG PET, akciğer kanserinin teşhisi, evrelemesi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. 18F-FDG'nin tümör dokusundaki birikimi, hücre canlılığı, çoğalma aktivitesi, doku perfüzyonu, hipoksi ve inflamatuvar hücrelerin varlığı gibi biyolojik özelliklerle yakından ilişkilidir (81). SUVmax, tümörün metabolik aktivitesini ölçen temel bir parametredir ve genellikle tümörün biyolojik davranışı ve agresifliğiyle bağlantılıdır. SUVmax seviyesindeki artış, daha yüksek metabolik aktiviteyi ve buna bağlı olarak artmış lenf nodu metastazı olasılığını işaret eder.

Nambu ve çalışma arkadaşları, KHDAK hastalarında SUVmax ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi incelemiş ve yüksek SUVmax değerine sahip hastalarda lenf nodu metastazı oranının daha yüksek olduğunu saptamışlardır (82). Benzer şekilde, Lee ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada da SUVmax değeri yüksek olan hastalarda mediastinal lenf nodu metastazı oranlarının arttığı rapor edilmiştir (83). Çalışmamızda hasta grubundaki median SUVmax değeri (11,72), kontrol grubundaki median SUVmax değeri (10,52) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0,305$). Literatürdeki

bulgular doğrultusunda, SUVmax değeriindeki artışın N2 lenf nodu metastazı oranını artırabileceği değerlendirilmiştir.

Ayrıca çeşitli çalışmalarda yassı hücreli karsinomda FDG tutulumunun adenokarsinom gibi diğer histolojik alt tiplere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir analizde ise adenokarsinom hastalarının SUVmax değerlerinin yassı hücreli karsinom hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur (81). Bununla birlikte akciğer kanserinin alt tipleri arasında SUVmax açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (84). Çalışmamızda da SUVmax ile histopatolojik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Özgül ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, tümör çapı >5 cm olan vakalarda SUVmax değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir (85). Benzer şekilde, çalışmamızda da tümör boyutu ile SUVmax arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Bu bulgular, PET taramaları sırasında SUVmax değerinin dikkatlice incelenmesinin önemine işaret etmektedir. SUVmax değeri yüksek olan hastalarda mediastinal invazyonun daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte tümörün SUVmax değeri N2 lenf nodu metastazı açısından bir gösterge olabilir ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlam kazanabilmesi için daha geniş örneklem gruplarında çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Skip N2 metastazları, akciğer kanseri hastalarında mediastinal lenf nodu tutulumunun hiler lenf nodlarına uğramadan doğrudan gerçekleştiği bir durumdur ve önemli bir klinik alt grup olarak kabul edilir. Bu tür metastazlar, hastalığın prognozunda kritik bir rol oynamaktadır. Skip N2 metastazlarının prognoza etkisi ise sıkça tartışılan bir konudur. Literatürde, bu tür metastazların klasik N2 metastazlarına kıyasla daha iyi bir prognoz sunduğu ifade edilmektedir (51,86). Liu ve çalışma arkadaşlarının aynı hasta grubunda yaptığı bir araştırmada, skip N2 metastazı bulunan bireylerin üç yıllık sağkalım oranlarının, non-skip N2 metastazı olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (87). Bunun nedeni olarak bu metastazların genellikle

daha az agresif bir biyolojik davranış göstermesi ve tümör yayılım yolunun farklı olması düşünülmektedir.

Skip N2 metastazlarının, tüm N2 hastalıklarının %12-40'ında (yaklaşık %30) görüldüğü literatürde bildirilmiştir (86,88,89). Başka bir çalışmada, N2 grubundaki skip metastazlarının insidansı %29 olarak belirlenmiştir (90) . Çalışmamızda da bu oran %29,16 olarak bulunmuş ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Zhang ve arkadaşlarının, opere edilmiş N2 pozitif Evre IIIA KHDAK hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, üst lob yerleşimli tümörlerde skip metastazların daha sık görüldüğü saptanmıştır (91). Literatürde, skip N2 metastazların genellikle sağ üst lobda yerleşimli tümörler ve adenokarsinomlu hastalarda daha yaygın olduğu belirtilmiştir (92). Çalışmamızda ise yassı hücreli karsinom, skip metastazlar arasında daha sık görülen histopatolojik tip olarak tespit edilmiştir. Ancak histopatolojik tipler arasında skip N2 metastazları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızın histolojik dağılım sonuçları ve primer tümör yerleşimleri, diğer çalışmaların bulgularından farklılık göstermiştir. Çalışmamız, skip N2 metastazlarının klinik ve patolojik özellikler açısından büyük değişiklikler göstermediğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, tümörün konumu, yerleşim biçimi ve boyutunun da bu tür metastazlar üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu görülmüştür. Bu bulgular, ileri tanı yöntemleri ve moleküler belirteçlerin kullanımıyla desteklenmelidir. Skip N2 metastazlarının öngörücü faktörlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Skip N2 lenf nodu metastazlarının oranı göz önüne alındığında N1 lenf nodlarında metastaz bulunmasa bile, tüm KHDAK hastalarında sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonunun uygulanması gerekmektedir.

Son yıllarda, metastatik lenf nodu sayısının sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiş ve bu parametre 9. TNM evreleme sistemine dâhil edilmiştir. Tek bir istasyon N2 lenf nodu metastazı ile çoklu istasyon N2 lenf nodu metastazı arasında prognoz açısından farklılıkların olabileceği düşünülmektedir (93). Yapılan çalışmalar, birden fazla mediastinal lenf nodu istasyonunun tutulmasının

belirgin şekilde kötü bir prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonobe ve çalışma arkadaşları, cerrahiyle çıkarılmış N2 lenf nodu pozitif evre IIIA KHDAK hastalarını inceledikleri araştırmalarında, tek istasyon N2 metastazı olan gruptaki 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarının, çoklu istasyon N2 metastazı bulunan gruba göre anlamlı derecede daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (89). Bu sonuçlar, metastatik istasyon sayısının prognoz üzerindeki belirgin etkisini vurgulamaktadır.

Kim ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, 50 yaş ve altındaki genç hastaların çoklu N2 metastazı açısından risk altında olduğu bulunmuştur (94). Bu durum, genç hastalar için cerrahiye de içeren agresif multimodal tedavi yaklaşımlarının daha etkili ve uygun olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda, tek istasyon N2 lenf nodu metastazı olan hastalarda medyan SUVmax değeri 13,07 olarak belirlenmişken çoklu istasyon N2 lenf nodu metastazı olan hastalarda bu değerin anlamlı derecede daha düşük saptanması dikkat çekicidir (7,60; $p < 0,05$). Bu farklılık, çoklu N2 grubundaki adenokarsinom oranının yüksekliği ile ilişkilendirilebilir. Literatürde, adenokarsinomların genellikle yassı hücreli karsinoma kıyasla daha düşük SUVmax değerine sahip olduğu ancak daha yaygın metastaz yapma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (81).

Adenokarsinomların ve ileri klinik evrelerin, çoklu N2 metastazı için risk faktörleri olarak öne çıktığı literatürde vurgulanmaktadır (94). Çalışmamızda, tek istasyon N2 metastazı olan hastaların %53,3'ünde YHK, %26,7'sinde ise adenokarsinom görülürken çoklu N2 metastazı olan hastalarda adenokarsinom oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%91,7; $p < 0,05$). Bu bulgu, adenokarsinomların biyolojik davranışları ve lenfatik yayılım özelliklerinin YHK'den farklı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de adenokarsinomların genellikle daha yüksek metastaz potansiyeline sahip olduğu ve bu nedenle çoklu N2 metastazlarına yol açabileceği belirtilmiştir. Adenokarsinomların ve T3 veya daha ileri evre tümörlerin varlığında, tek bir N2 lenf nodu metastazı şüphesi olan hastalarda tedavi stratejisi, birden fazla N2 lenf nodu metastazı ihtimali dikkate alınarak planlanmalıdır.

Lenfovasküler invazyon, tümör hücrelerinin lenfatik veya vasküler sistemler yoluyla yayılmasını ifade eder ve metastaz gelişiminde kritik bir rol oynar. Çalışmamızda, lenfovasküler invazyon oranının hasta grubunda %83,3, kontrol grubunda ise %45,8 olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bulgu, lenfovasküler invazyonun mediastinal lenf nodu metastazı riskini artırabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, perinöral invazyon da tümörün lokal yayılımını kolaylaştırarak metastaz potansiyelini artırmaktadır. Çalışmamızda perinöral invazyonun hasta grubunda %58,3 oranında saptanması, bu invazyon tipinin önemini vurgulamaktadır.

STAS, akciğer kanserinde tümör hücrelerinin mikroskopik düzeyde yayılma modelini tanımlar. Çalışmamızda, STAS oranının hasta grubunda %52,8 olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Literatürde, STAS varlığının lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (95). Plevra invazyonu ise tümörün çevre dokulara yayılımını kolaylaştıran başka bir mekanizmadır ve çalışmamızda hasta grubunda %45,8 oranında gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu durum, plevra invazyonunun mediastinal lenf nodu metastazı gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da STAS ve plevra invazyonu gibi faktörlerin mediastinal lenf nodu metastazları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, KHDAK hastalarında N2 istasyon lenf nodu metastazları ile tümörün histopatolojik tipi, SUVmax değeri, boyutu ve lokalizyonu arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçlamıştır. Çalışmamızda, histopatolojik tip ve SUVmax değerlerinin doğrudan N2 lenf nodu metastazlarına anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak bu parametrelerin tek istasyon N2 veya çoklu istasyon N2 metastazları üzerine etkileri olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, bu parametrelerin, metastazların biyolojik davranışını ve yayılma paternlerini anlamada kritik rol oynayabileceğini göstermektedir.

Histopatolojik analizler, adenokarsinomların ve yassı hücreli karsinomların metastaz paternlerinde farklılıklar gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda, adenokarsinomun daha yüksek oranlarda çoklu istasyon N2 metastazı ile ilişkili olduğu, buna karşın yassı hücreli karsinomun sıklıkla tek istasyon N2 metastazı ile seyrettiği tespit edilmiştir. Adenokarsinomun biyolojik davranışının ve lenfatik yayılım mekanizmasının daha karmaşık olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda, histopatolojik tipin doğrudan N2 metastazlarının varlığı üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı ortaya konulmuştur. Bu durum, tümörlerin biyolojik özelliklerinin lenf nodu tutulumunu değil, metastazın yayılma paternini etkilediğini göstermektedir.

SUVmax, tümörlerin metabolik aktivitesini yansıtan bir biyobelirteç olarak kullanılsa da çalışmamızda bu değerin N2 lenf nodu metastazlarının varlığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak SUVmax değerinin tek istasyon N2 metastazı ve çoklu istasyon N2 metastazı olan gruplar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Tek istasyon metastazı olan hastalarda tümöre ait SUVmax değerleri daha yüksek bulunurken çoklu istasyon metastazı olan hastalarda bu değerlerin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, çoklu N2 metastazı olan tümörlerin tek istasyon N2 metastazı olan tümörlere göre farklı bir biyolojik davranış sergilediğini ve SUVmax'ın bu tür metastazların paterninde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Adenokarsinomların genellikle daha düşük SUVmax değerlerine sahip olduğu ve periferik yerleşimlerinin yanında yüksek metastaz potansiyeline sahip

oldukları göz önünde bulundurulacak olursa bu sonucun beklenen bir durum olduğu söylenilebilir.

Çalışmamızda, T durumunun -tümör boyutu ve lokal invazyon derecesi- N2 lenf nodu metastazları ve metastazın yayılma paternleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. T3 ve daha ileri evre tümörlerde, çoklu N2 metastazlarının daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, tümörün lokal invazyon yeteneği ve büyüklüğünün metastaz paternlerini şekillendirmede kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları, N2 lenf nodu metastazlarının biyolojik özelliklerinin karmaşık bir yapıya sahip olduğunu ve tek bir faktörle açıklanamayacağını, N2 lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde daha ayrıntılı bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Histopatolojik tip ve SUVmax parametreleri doğrudan N2 metastazlarına etkili olmasa da metastazın yayılma paternlerini anlamada kritik öneme sahiptir. Çalışmamız sonucunda santral tümörlerde N2 istasyon lenf nodu metastazı oranlarının periferik tümörlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar, T durumu ve tümör lokalizasyonu gibi tümörün anatomik özelliklerinin, N2 istasyon lenf nodu metastazlarının gelişiminde tümörün biyolojik özelliklerinden daha etkili faktörler olarak karşımıza çıktığını göstermektedir.

T1a tümörler dışında tüm tümörlerin oranları yadsınamaz derecede N2 lenf nodu metastazı potansiyeline sahip olduğu ve bu nedenle T1a tümörler dışındaki tüm tümörlerde ve özellikle santral yerleşimli tümörlerde mediastinal nodal değerlendirmenin preoperatif dönemde titizlikle yapılması gerektiği görülmektedir. 9. TNM evreleme sisteminde tek istasyon N2 metastazlarının evre IIB kategorisine alınması nedeniyle özellikle tek/çoklu N2 metastazı üzerine etkisi olan parametreler dikkate alınarak T3-T4 tümörler ve adenokarsinomlar için mediastinal nodal metastaz değerlendirmesinin titizlikle yapılması, PET ve EBUS gibi non invaziv yöntemlerin daha da geliştirilmesi, cerrahi ve multimodal tedavi stratejilerinin daha iyi planlanmasını sağlayabilir. Gelecekte yapılacak prospektif ve daha büyük kohortlu çalışmalarla, bu parametrelerin klinik pratiğe entegrasyonu sağlanarak tedavi sonuçlarının iyileşmesine katkıda bulunulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cao, W., et al., Comparative study of cancer profiles between 2020 and 2022 using global cancer statistics (GLOBOCAN). J Natl Cancer Cent, 2024. 4(2): p. 128-134.
2. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2024. 74(3): p. 229-263.
3. Chansky, K., et al., The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol, 2017. 12(7): p. 1109-1121.
4. Riihimäki, M., et al., Metastatic sites and survival in lung cancer. Lung Cancer, 2014. 86(1): p. 78-84.
5. Glatzer, M., et al., Stage III N2 non-small cell lung cancer treatment: decision-making among surgeons and radiation oncologists. Transl Lung Cancer Res, 2021. 10(4): p. 1960-1968.
6. Ichinose, Y., et al., Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. 122(4): p. 803-8.
7. Bade, B.C. and C.S. Dela Cruz, Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med, 2020. 41(1): p. 1-24.
8. Dela Cruz, C.S., L.T. Tanoue, and R.A. Matthay, Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med, 2011. 32(4): p. 605-44.
9. Köksel, O., Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve karsinogenez, in Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı., İ. Ökten and H.Ş. Kavukçu, Editors. 2013, İstanbul Tıp Kitabevi: İstanbul. p. 1041.
10. Janssen-Heijnen, M.L., et al., Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? Epidemiology, 2001. 12(2): p. 256-8.
11. Zheng, M., Classification and Pathology of Lung Cancer. Surg Oncol Clin N Am, 2016. 25(3): p. 447-68.
12. Nicholson, A.G., et al., The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol, 2022. 17(3): p. 362-387.
13. Yanagawa, N., et al., New IASLC/ATS/ERS classification and invasive tumor size are predictive of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol, 2013. 8(5): p. 612-8.
14. Duma, N., R. Santana-Davila, and J.R. Molina, Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc, 2019. 94(8): p. 1623-1640.
15. Travis, W.D., et al., Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol, 2015. 10(9): p. 1240-1242.
16. Watanabe, Y., et al., Clinicopathologic features and computed tomographic findings of 52 surgically resected adenosquamous carcinomas of the lung. Ann Thorac Surg, 2014. 97(1): p. 245-51.
17. Li, C. and H. Lu, Adenosquamous carcinoma of the lung. Onco Targets Ther, 2018. 11: p. 4829-4835.

18. Rajdev, K., et al., An Unusually Aggressive Large Cell Carcinoma of the Lung: Undiagnosed until Autopsy. *Cureus*, 2018. 10(2): p. e2202.
19. Travis, W.D., Lung Cancer Pathology: Current Concepts. *Clin Chest Med*, 2020. 41(1): p. 67-85.
20. Fan, Z. and R. Schraeder, The changing pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2011. 20(4): p. 637-53.
21. Basumallik, N. and M. Agarwal, Small Cell Lung Cancer, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
22. Travis, W.D., Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 7: p. vii65-71.
23. Sturm, N., et al., Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol*, 2002. 33(2): p. 175-82.
24. Pelosi, G., et al., Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(2): p. 179-87.
25. Flieder, D.B., Neuroendocrine tumors of the lung: recent developments in histopathology. *Curr Opin Pulm Med*, 2002. 8(4): p. 275-80.
26. Toyokawa, G., et al., Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2018. 105(6): p. 1655-1663.
27. Blaauwgeers, H., et al., A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non-Small Cell Lung Cancer Resection Specimens: An Alternative View to "Spread Through Air Spaces". *Am J Surg Pathol*, 2017. 41(9): p. 1226-1230.
28. Kumbasar, U., Spread through air spaces positivity and extent of resection in patients with Stage I non-small cell lung cancer: A contemporary review. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 2022. 30(1): p. 141-144.
29. Huang, J., et al., The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2024. 19(5): p. 766-785.
30. Rami-Porta, R., et al., The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2024. 19(7): p. 1007-1027.
31. Asamura, H., 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(12): p. 1675-84.
32. Lababede, O. and M.A. Meziane, The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*, 2018. 23(7): p. 844-848.
33. Burlew, J.T., C. Weber, and K.P. Banks, Anatomy, Thorax, Mediastinal Lymph Nodes, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
34. Jawad, H. and J.H. Chung, Pulmonologist's Road Map to Mediastinal Lymph Node Imaging. *Clin Chest Med*, 2018. 39(1): p. 17-30.

35. Beckles, M.A., et al., Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 97S-104S.
36. Colice, G.L., Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest*, 1997. 111(4): p. 877-84.
37. Hamilton, W., et al., What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*, 2005. 60(12): p. 1059-65.
38. Detterbeck, F.C., et al., Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 202S-220S.
39. Hatabu, H., et al., Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Radiol Clin North Am*, 2000. 38(3): p. 593-620, x.
40. Gdeedo, A., et al., Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. 12(2): p. 224-7.
41. Chong, S., et al., Integrated PETpet/CT of pulmonary neuroendocrine tumors: diagnostic and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188(5): p. 1223-31.
42. Aquino, S.L., et al., FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med*, 2007. 19(3): p. 495-9.
43. Erasmus, J.J. and H.A. Macapinlac, Low-sensitivity FDG-PET studies: less comon lung neoplasms. *Semin Nucl Med*, 2012. 42(4): p. 255-60.
44. Steinert, H.C., et al., Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*, 1997. 202(2): p. 441-6.
45. Shim, S.S., et al., Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*, 2005. 236(3): p. 1011-9.
46. Gu, P., et al., Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2009. 45(8): p. 1389-96.
47. Shannon, J.J., et al., Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153(4 Pt 1): p. 1424-30.
48. Aokage, K., et al., Subcarinal lymph node in upper lobe non-small cell lung cancer patients: is selective lymph node dissection valid? *Lung Cancer*, 2010. 70(2): p. 163-7.
49. Albain, K.S., et al., Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9687): p. 379-86.
50. Gorai, A., et al., The clinicopathological features associated with skip N2 metastases in patients with clinical stage IA non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015. 47(4): p. 653-8.
51. Riquet, M., et al., Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(1): p. 225-33.
52. Putora, P.M., et al., International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res*, 2020. 6(1).
53. De Leyn, P., et al., Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014. 45(5): p. 787-98.

54. Luchini, C., et al., Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic moderator in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Virchows Arch*, 2018. 472(6): p. 939-947.
55. de Marinis, F., et al., 30 Immunotherapy in advanced NSCLC-from the 'tsunami' of therapeutic knowledge to a clinical practice algorithm: results from an international expert panel meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). *ESMO Open*, 2018. 3(4): p. e000298.
56. Furak, J., et al., Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(1): p. 241-7; discussion 241-7.
57. Yamaguchi, M., et al., Pulmonary Resection for Synchronous M1b-cStage IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*, 2017. 103(5): p. 1594-1599.
58. Raz, D.J., et al., Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2011. 92(5): p. 1788-92; discussion 1793.
59. Ratnakaram, K., et al., Sex-Based Differences in Lung Cancer Incidence: A Retrospective Analysis of Two Large US-Based Cancer Databases. *Cancers (Basel)*, 2024. 16(19).
60. Cerfolio, R.J., et al., Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest*, 2006. 130(6): p. 1796-802.
61. Barta, J.A., R.G. Zinner, and M. Unger, Lung Cancer in the Older Patient. *Clin Geriatr Med*, 2017. 33(4): p. 563-577.
62. Zhang, Y., et al., A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. 144(6): p. 1360-4.
63. Shafazand, S. and M.K. Gould, A clinical prediction rule to estimate the probability of mediastinal metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006. 1(9): p. 953-9.
64. DeCaro, L. and J.R. Benfield, Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982. 83(3): p. 372-6.
65. Islam, K.M., et al., Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24(7): p. 1079-85.
66. Luo, T., Q. Chen, and J. Zeng, Analysis of lymph node metastasis in 200 patients with non-small cell lung cancer. *Transl Cancer Res*, 2020. 9(3): p. 1577-1583.
67. Ketchedjian, A., et al., Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. 132(3): p. 544-8.
68. Xu, C., et al., Analysis of the lymph node metastasis distribution in patients with invasive resectable non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 2024. 13(11): p. 3039-3049.
69. Lee, P.C., et al., Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2007. 84(1): p. 177-81.
70. Deng, H.Y., et al., Lung Adenocarcinoma has a Higher Risk of Lymph Node Metastasis than Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *World J Surg*, 2019. 43(3): p. 955-962.
71. Watanabe, S., et al., Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. 20(5): p. 1007-11.

72. Zhang, Y.K., et al., Association of lymph node involvement with the prognosis of pathological T1 invasive non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*, 2017. 15(1): p. 64.
73. Kawase, A., et al., Differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung: are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma prognostically equal? *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42(3): p. 189-95.
74. Takizawa, T., et al., Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. 116(2): p. 276-80.
75. Asamura, H., et al., Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 111(6): p. 1125-34.
76. Ishida, T., et al., Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 1990. 50(5): p. 708-13.
77. Seok, Y., et al., Frequency of lymph node metastasis according to the size of tumors in resected pulmonary adenocarcinoma with a size of 30 mm or smaller. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(6): p. 818-24.
78. Oda, M., et al., Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: the role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer*, 1998. 22(1): p. 23-30.
79. De Leyn, P., et al., Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997. 12(5): p. 706-12.
80. Meng, S., et al., Nodal Involvement Pattern in Clinical Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer According to Tumor Location. *Cancer Manag Res*, 2020. 12: p. 7875-7880.
81. Weber, W.A., M. Schwaiger, and N. Avril, Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol*, 2000. 27(7): p. 683-7.
82. Nambu, A., et al., Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. *Ann Nucl Med*, 2009. 23(3): p. 269-75.
83. Lee, A.Y., et al., Characteristics of Metastatic Mediastinal Lymph Nodes of Non-Small Cell Lung Cancer on Preoperative F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 48(1): p. 41-6.
84. Cerfolio, R.J., et al., The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. 130(1): p. 151-9.
85. Ozgul, M.A., et al., The maximum standardized FDG uptake on PET-CT in patients with non-small cell lung cancer. *Multidiscip Respir Med*, 2013. 8(1): p. 69.
86. Prenzel, K.L., et al., Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*, 2003. 82(4): p. 256-60.
87. Liu, K., et al., [Clinical analysis of skip N2 metastases in stage IIIA non-small cell lung cancer]. *Ai Zheng*, 2009. 28(7): p. 725-9.
88. Yoshino, I., et al., Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 1996. 62(4): p. 1021-5.

89. Sonobe, M., et al., Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 146(4): p. 788-95.
90. Mithos, P., et al., Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. 25(4): p. 502-8.
91. Zhang, L.M., Z.F. Zhang, and C.L. Wang, [Clinical and prognostic analysis of skip N2 metastases in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2010. 48(10): p. 780-3.
92. Tsubota, N. and M. Yoshimura, Skip metastasis and hidden N2 disease in lung cancer: how successful is mediastinal dissection? *Surg Today*, 1996. 26(3): p. 169-72.
93. Detterbeck, F., What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2008. 3(3): p. 289-302.
94. Kim, J.Y., et al., Risk prediction of multiple-station N2 metastasis in patients with upfront surgery for clinical single-station N2 non-small cell lung cancer. *Sci Rep*, 2024. 14(1): p. 18800.
95. Kadota, K., et al., Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(5): p. 806-814.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mevlüt Kürşad GÜRDAL

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : TC

Medeni durumu :

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Antalya Aksu Anadolu Öğretmen Lisesi

Antalya Varsak Sakarya İlköğretim Okulu

İzmir Kılıçaslan İlköğretim Okulu

Konya Karatay Karma İlköğretim Okulu

Konya Zeliha ve Lütü Kulluk İlköğretim Okulu

Rize Şevket Yardımcı İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

Pratisyen Tabip

Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi

Kliniği (2020 – halen)

Rize İshakoğlu Çayeli Devlet Hastanesi (2019-2020)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Göğüs Cerrahisi Derneği

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Türk Toraks Derneği

9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 NOLU TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) BAŞKANLIĞI'NA	
Sayı : TABED 2-24 - 194	
194-no'lu çalışma	
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde yapılması planlanan "Patolojik N2 Tespit Edilen, Rezeksiyon Yapılmış Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu Olgularında, Tümör Boyutu, PET-BT deki SUV-max Değeri ve Histopatolojik Tipin N2 ile İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.	
29/05/2024	
Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara	
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999	