

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI OPERE EDİLEN
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NUR DİLVİN ÖZKAN KOYUNCUOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHAMMET SAYAN**

**ANKARA
AĞUSTOS 2023**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI OPERE EDİLEN
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NUR DİLVİN ÖZKAN KOYUNCUOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHAMMET SAYAN**

**ANKARA
AĞUSTOS 2023**

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	
İhtisas Süresi	Yıl: Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI OPERE EDİLEN
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI

JÜRİ KARARI:

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÖNSÖZ

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitiminde klinik ve cerrahi bilgi, beceri ve tecrübesini benimle paylaşan, başta tez danışmanı hocam Doç. Dr. Muhammet Sayan olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Abdullah İrfan Taştepe, Prof. Dr. Olgun Kadir Arıbaş, Prof. Dr. İsmail Cüneyt Kurul, Prof. Dr. Ali Çelik ve Dr. Öğretim Üyesi Şevki Mustafa Demiröz'e;

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Op. Dr. Anıl Gökçe, Op. Dr. Aynur Baş, Op. Dr. Merve Şatır Türk ve Op. Dr. Elgün Valiyev'e;

Değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Aykut Kankoç, Dr. İsmail Tombul, Dr. Irmak Akarsu, Dr. Tarık Aslan, Dr. Ayşegül Kurtoğlu, Dr. Günel Ahmadova, Dr. Mahir Fattahov, Dr. Funda Öztürk ve Dr. Bengisu Artıran'a;

Başta sorumlu hemşirelerimiz Selma Akçal, Ayşen Gökçek ve Özlem Köksal olmak üzere, kliniğimizdeki tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima yanımda olan sevgili aileme, göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığım tüm sıkıntılı ve başarılı anlarımda yanımda olan değerli eşim Dr. Halil Emre Koyuncuoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	3
2. 2. Tarama	4
2. 3. Akciğer Kanseri Tanı.....	5
2. 3. 1. Semptom ve Bulgular	5
2. 3. 1. 1. Primer Tümör İlişkili Bulgular	6
2. 3. 1. 2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular	6
2. 3. 1. 3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular	7
2. 3. 1. 4. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptom ve Bulgular	7
2. 3. 2. Tanısal Değerlendirme	8
2. 3. 2. 1. Akciğer Kanseri Görüntüleme	8
2. 3. 2. 2. Akciğer Kanseri Doku Tanısı	10

2. 3. 2. 3. Histopatolojik Sınıflandırma	11
2. 4. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evreleme	13
2. 4. 1. N Durumu Değerlendirilmesi için İnvaziv Mediastinal Evreleme	16
2. 5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi.....	16
2. 5. 1. Evre I ve Evre II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi ..	16
2. 5. 2. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	16
2. 6. Akciğer Kanseri Nöoadjuvan Tedavi Kavramı.....	17
2. 6. 1. Nöoadjuvan Kemoterapi	17
2. 6. 2. Nöoadjuvan Radyoterapi	18
2. 6. 3. Nöoadjuvan Kemoradyoterapi.....	18
2. 6. 4. Nöoadjuvan Tirozin Kinaz İnhibitörleri	18
2. 6. 5. Nöoadjuvan İmmünoterapi	19
2.7. Akciğer Kanseri Nöoadjuvan Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Mediastinal Değerlendirme	19
2. 8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Sağkalım.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

8. ÖZET	49
9. SUMMARY	50
10. EKLER	51
11. ÖZGEÇMİŞ	52



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BHK: Büyük Hücreli Karsinom

BHNEK: Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Karsinom

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDG: Florodeoksiglukoz

EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

EUS: Endoskopik Ultrason

GSK: Genel Sağlık

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KRT: Kemoradyoterapi

KT: Kemoterapi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NUT: Testis nükleer proteini

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi

ROC: Receiver Operating Characteristic

RT: Radyoterapi

SUV_{max}: Standardize edilmiş maksimum tutulum

TNM: **T:** Tümör, **N:** Lenf nodu, **M:** Metastaz

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı	5
Tablo 2: Akciğer kanseri ilişkili paraneoplastik sendromlar.....	8
Tablo 3: Akciğer kanserinde doku tanısı yöntemleri	11
Tablo 4: 2021 DSÖ torasik malign epitelyal tümörler ve prekürsör lezyonlar sınıflaması	12
Tablo 5: 8. Evrelemeye göre T tanımları	14
Tablo 6: 8. Evrelemeye göre N tanımları	14
Tablo 7: 8. Evrelemeye göre M tanımları	15
Tablo 8: IASLC 8. TNM evrelemesi.....	15
Tablo 9: KHDAA'nde klinik ve patolojik evrelemeye göre 5 yıllık sağkalım oranları	20
Tablo 10: Çalışmaya alınan hastalara ait numerik değişkenler	24
Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların karakteristikleri	25
Tablo 12: Uygulanan cerrahi prosedürler.....	26
Tablo 13: Çeşitli değişkenlere göre ortanca sağkalım analizleri ve p değerleri...31	

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyet dağılımı	22
Şekil 2: Histopatolojik dağılım.....	22
Şekil 3: Anlamlı tümör çapı için ROC analiz eğrisi.....	23
Şekil 4: Ortanca genel sağkalım eğrisi	27
Şekil 5: 65 yaştan büyük olmak kötü prognostik faktördür	28
Şekil 6: Tedaviye rağmen tümörün progrese olması kötü prognostik faktördür...	28
Şekil 7: Tümör çapının 2,65 cm'den büyük olması kötü prognostik faktördür	29
Şekil 8: İnkomplet rezeksiyon kötü prognostik faktördür.....	29
Şekil 9: Evre 1'den daha yüksek tümör evresi kötü prognostik faktördür	30

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)-GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünyada erkeklerde yıllık 1.435.943 yeni vaka sayısı ile kanser vakaları arasında ilk sırayı alırken kadınlarda ise üçüncü sıradadır. Ülkemizde ise her iki cinsiyette ve her yaş grubunda yıllık yeni vaka sayısı olarak ilk sıradadır. Ülkemizde 2020 yılında akciğer kanseri nedeniyle 126.335 kişi yaşamını yitirmiştir (1).

Akciğer kanseri en sık 50-70 yaş aralığında görülür. Tütün kullanımı en önemli risk faktörü iken pasif içicilik, ailesel akciğer kanseri öyküsü, asbest ve radon maruziyeti, hava kirliliği diğer önemli faktörlerdir. Etiyolojik etkenlere sahip olan hastalar öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, halsizlik, kilo verme gibi şikâyetlerle başvurduğunda akciğer kanserinden şüphelenilmelidir.

Akciğer kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Bu ayrım tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve prognoz tayininde önemlidir. Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), hedefe yönelik tedavi, immunoterapi veya kombine tedavi seçeneklerine başvurulmaktadır. Uygun hastalarda küçük hücreli dışı akciğer kanserinin en etkin tedavisi cerrahidir. Önerilen cerrahi; etkilenen lob ya da segmente yönelik anatomik rezeksiyonla birlikte hiler ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örneklemesidir. Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi

uygulanmaktadır (2). Bu şekilde hastanın, rezektabilite ve tümör evresi bakımından cerrahiye uygun hale getirilmesi hedeflenmektedir.

Yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, tümörün derecesi, komorbidite varlığı prognozu etkileyen faktörler olup tümör evresi ise en önemli prognostik faktördür. Erken evre hastalıkta 5 yıllık sağkalım yüksek olup (Evre 1A1: %92, Evre 4A: %10) ileri evrelerde bu oran düşmektedir. Günümüzde IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer) tarafından 2017 yılında önerilen 8.TNM evrelemesi kullanılmakta ve prognoz tayini buna göre belirlenmektedir (3). Mevcut evresine göre cerrahi uygun olmayan lokal ileri akciğer kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi seçenekleri mümkündür. Tedavi sonrası yeniden evrelenen hastanın, cerrahi için uygun aday haline getirilmesi hedeflenir. Bu tez çalışmasında, neoadjuvan tedavi ile cerrahiye uygun hale gelip opere edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardaki prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi ile giderek büyüyen, küresel bir sorundur. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya çapında 2,2 milyon (%11,4) yeni vaka ve 1,79 milyon (%18) ölüm bildirilmiştir. Akciğer kanseri en sık görülen kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerde birinci sırada iken (%21,5), kadınlarda üçüncü sıradadır (%11,7). Erkeklerde insidansı %14,3 iken kadınlarda %8,4'tür. Akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi, gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre 3-4 kat daha fazladır (4).

2017 yılı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre Türkiye kanser insidansı, dünya insidansının bir miktar üzerinde seyretmektedir. Ülkemizin de içinde yer aldığı Batı Asya bölgesi ortalaması kanser insidansları, Türkiye ortalamasından düşüktür. Orta ve Doğu Avrupa, Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerin kanser insidansları, ülkemize göre daha yüksek bulunmuştur. 2017 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde toplam 180.288 kişinin kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseridir. Erkeklerde tütün ve tütün ürünlerine bağlı kanserler arasında tütün kullanımına atfedilen vaka sayısı 16.781 olarak tahmin edilmekte olup tütüne bağlı kanserler erkeklerde önemini korumaya devam etmektedir (5).

Birçok çevresel etmen akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde akciğer kanseri için bilinen en önemli etiyolojik faktör sigaradır ve akciğer kanserinin %80-90'ından sorumludur. Sigara içen bireylerde akciğer

kanseri görölme riski sigara içmeyenlere göre 10-30 kat daha fazladır. Pasif sigara içicisi olan bireylerde ise bu risk 2-4 kat artmaktadır (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri olgularının %90'i aktif sigara içicisidir. Karsinojenlere mesleki maruziyet yaklaşık %9-15 iken radonun vakaların %10'undan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hava kirliliği ise olguların %12'sinden sorumludur. Aile öyküsü olan hastalarda da akciğer kanseri gelişim riski artmaktadır. Geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü de akciğer kanseri gelişiminde risk faktörü olup iyileşme sonrası oluşan skar dokusu zemininde kanser riskinin artması neden olarak görülmektedir. Pnömoni, tüberküloz, bronşektazi gibi hastalıklar bu grupta en çok rastlanan hastalıkları oluşturmaktadır (7,8). Diğer risk faktörleri ise obezite ve diyet alışkanlıkları, hava kirliliği, ileri yaş ve erkek cinsiyettir (9).

2. 2. Tarama

Günümüzde akciğer kanseri için bazı ülkelerde önerilen tarama testi düşük doz bilgisayarlı tomografidir. Bazı ülkelerde kullanılmaya başlanan bu tarama yöntemi; ağır sigara içme öyküsü olup (30 paket yılı veya daha fazla), halen içmeye devam eden veya son 15 yıl içerisinde bırakmış, 50-80 yaş arası kişilerde önerilmektedir. Amerika'da yapılan büyük bir çalışmada bu tarama testi ile akciğer kanserinden ölüm olasılığının, akciğer grafisi ile takip edilenlere göre %20 azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda, akciğer kanseri taraması amacıyla çok sayıda risk tahmin çalışmaları yapılsa da henüz ülkemizde ve dünya çapında kabul görmüş bir tarama programı bulunmamaktadır (10).

2. 3. Akciğer Kansерinde Tanı

2. 3. 1. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinde semptomlar; evre, tümörün yerleşim yeri, hücre tipi, paraneoplastik sendrom varlığına göre geniş bir yelpazeye sahiptir. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. Akciğer kanserinde öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı, hemoptizi, kemik ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlardır ve ilerlemiş akciğer kanserli hastalar için oldukça rahatsız edici semptomlardır. Akciğer kanserli hastalarda sık görülen lokal ve sistemik semptom ve bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir (7,11).

Tablo 1: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı

Semptom ve Bulgular	Görölme Sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Dispne	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kuvvetsizlik	0-10
Süperior vena cava sendromu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing ve stridor	0-2

2. 3. 1. 1. Primer Tümör İlişkili Bulgular

Akciğer kanseri sıklıkla erken dönemde spesifik belirti ve bulgu göstermemektedir. Santral yerleşimli tümörlerde, en sık yakınma öksürüktür. Öksürüğün sebebi genel olarak post-obstrüktif pnömoni veya genişlemiş lenf nodlarının ve/veya kitlenin öksürük reseptörlerinin bulunduğu bronş dallanma bölgelerine yaptığı basıdır. Öksürüğün şiddetinin artması, karakterinin değişmesi, tedavi yanıtının azalması veya hemoptizi eşlik etmesi önemlidir. Santral yerleşimli tümörlerde endobronşiyal lezyonlara bağlı olarak atelektazi, iyileşmeyen pnömoni, segmental amfizem, lokalize ronküs görülmektedir. Akciğer kanserinde yaygın olarak görülen bir semptom da hemoptizidir. İlerlemiş olgularda tümörün akciğer radyografisinde değişiklik meydana getirdiği görülebilir. Hemoptizi varlığında balgam sitolojisine ilaveten, bronkoskopi ve toraks bilgisayarlı tomografisi gibi ileri tanısal incelemeler planlanmalıdır (7). Göğüs ağrısı, tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Tümörün doğrudan plevral yüzeye yayılması sonucu plöritik ağrı oluşabilir.

2. 3. 1. 2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı, direkt yayılım veya lenfatik yayılım ile çeşitli semptom ve bulgulara neden olabilir. Nörovasküler yapılar, göğüs duvarı ve plevra, perikard-kalp ve özofagus dahil olmak üzere iç organların tutulumu olabilir. Süperior sulkus tümörlerinde brakiyal plexus tutulumuna bağlı semptomlar görülebilir. Rekürren laringeal sinir invazyonu nedeniyle ses kısıklığı, sağ akciğer üst lob tümörlerinde bası nedeniyle süperior vena cava sendromu izlenebilir. Frenik sinir tutulumunda, ilgili hemidiyafragmada yükseklik ve

paradoksal hareket ve buna bağı nefes darlığı ortaya çıkabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle gelip geçici ve lokalize ağrı söz konusudur. Perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle de ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kardiyak tamponad ortaya çıkabilmektedir (7).

2. 3. 1. 3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular

Yaklaşık 1/3 hasta grubu uzak metastaza bağı semptomlarla başvurur. Akciğer kanserinde en yaygın uzak metastaz bölgeleri kemikler, karaciğer, adrenal bezler, beyin ve omuriliklidir. Miyalji, kilo kaybı, baş ağrısı, mide bulantısı gibi semptomlar görülebilir. Fizik muayenede ve laboratuvar testlerinde etkilenen organa bağı olarak çeşitli bulgular izlenebilir. Karaciğer metastazlarında boyut ve sayıya bağı olarak hepatomegali, santral sinir sistemi metastazlarında nörolojik muayenede defisit görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde ise alkalen fosfataz, kalsiyum, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrojenaz veya total bilirubin yüksekliği görülebilir (12,13).

2. 3. 1. 4. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptom ve Bulgular

Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immun kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörler ile oluşurlar. Tablo 2’de paraneoplastik sendromlar ile ilişkili semptomlar yer almaktadır (14).

Tablo 2: Akciğer kanseri ilişkili paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, jinekomasti, nonmetastatik hiperkalsemi, hiperkalsitoninemi, FSH, LH yüksekliği, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyuşsal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon, Lambert-Eaton Sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit, nekrotizan myelopati
Metabolik	Laktik asidoz, hipoürisemi, hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerülo nefrit, nefrotik sendrom
Cilt	Hipertrikoz, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex Hastalığı), eritrodermi (eksfoliyatif dermatit), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplantar keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweet sendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lökomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Koagülopati	Dissemine intravasküler koagülasyon, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon

2. 3. 2. Tanısal Değerlendirme

2. 3. 2. 1. Akciğer Kanserinde Görüntüleme

Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemlerinin amacı tümör tanısının konulmasında yardımcı olmak ve hastalığın invaziv olmayan evrelemesini gerçekleştirmektir.

Direkt Radyografi

İlk sırada istenen, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Lezyon varlığında lezyonun karakteri, lokalizasyonu, direkt ve indirekt bulguları hakkında bilgi verir.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer kanseri tanısında ve taramasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Tümörün lokalizasyonu, boyutu ve malign-benign karakteristiği hakkında bilgi verir. Akciğer parankim dokusunun değerlendirilmesinde ve tanı sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir. Kontrastlı BT mediasten tutulumu olup olmadığı, kalp ve büyük damarların invazyon durumu hakkında bilgi verir. BT ile mediasten lenf nodları istasyonları, trakea-özefagus invazyon durumu değerlendirilip tümör rezektabilitesine karar verilebilir (15).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) akciğer kanseri tanısı ve evrelemesinde tümörün göğüs duvarına, vasküler yapılara, sinir dokulara, yumuşak dokulara invazyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılır. Ayrıca evrelemede beyin, sürrenal bezler, kemik gibi uzak organ metastazlarının tespitinde kullanılır (15).

Pozitron Emisyon Tomografisi

18-florodeoksiglukoz'un (FDG) normal dokulara göre daha fazla metabolizma gösteren lezyonlar tarafından daha yüksek oranda tutulum göstermesi özelliğine dayanan görüntüleme yöntemidir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), klinik kullanımda BT'ye entegre edilmiş olup lezyonların yüksek çözünürlüklü görüntülenmesi sağlanmıştır. Standardize edilmiş maksimum tutulum değerinin (SUVmax) yüksek olması malignite yönünden anlamlı olarak değerlendirilir.

Travma, enfektif ve inflamatuvar hastalıklar yüksek FDG tutulumuna neden olabilirken; metabolik aktivitesi az, düşük dereceli tümörler, FDG tutmayarak yalancı negatifliklere neden olabilmektedir. PET-BT, kitlenin karakterini saptamada, nodal ve uzak metastazları değerlendirmede ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır. Akciğer kanserinde mediastinal evrelemede PET-BT yol göstericidir (16).

2. 3. 2. 2. Akciğer Kanserinde Doku Tanısı

Akciğer kanseri ön tanısıyla araştırılan bir hastada mevcut görüntüleme yöntemleri yol gösterici olsa da tedavi planının ve prognoz tayini için tümörün histopatolojik analizinin yapılması, nodal yayılımın ortaya konması gerekir.

Tanı için uygun yöntemin seçilmesinde yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü, tanı için yeterli miktarda doku alınıp alınamayacağı, yöntemin hastaya uygun olup olmadığı, olası riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Görüntüleme yöntemleri, uygun tanı yönteminin seçimi için yol göstericidir. Santral tümör veya endobronşiyal lezyon varlığında bronkoskopi, periferik lezyonlarda navigasyonel bronkoskopi, transtorasik iğne biyopsisi düşünülmelidir. Lenf nodu metastazı varlığında EUS, EBUS, mediastinoskopi aracılığıyla histopatolojik tanıya ulaşılırken eş zamanlı olarak da evreleme yapılmış olur. EBUS 2R/ 2L, 4R/ 4L, 7, 10R/ 10L, 11R/ 11L, 12R/ 12L, 3P lenf nodu istasyonlarına erişimi sağlar; EUS ile 2, 4, 5, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonlarına, ayrıca sol adrenal beze ulaşılabilir. 5 ve 6 numaralı istasyonlarda klinik olarak şüphe varsa anterior mediastinotomi ile erişim ve örnekleme sağlanabilir. Tablo 3'te akciğer kanserinde doku tanısı yöntemleri özetlenmiştir (17,18).

Tablo 3: Akciğer kanserinde doku tanısı yöntemleri

Metod	Yorum
Biyopsi/ İnce iğne aspirasyon biyopsisi (erişilebilir metastaz/ lenf nodu)	Palpabl lenf nodlarında kullanılır.
Konvansiyonel bronkoskopi, fırçalama, lavaj	Santral lezyonlar için duyarlılık yüksektir.
BT eşliğinde transtorasik iğne biyopsisi	Periferik lezyonlar için iyi (Pnömotoraksa neden olabilir. Küçük lezyonlar için duyarlılık düşük.)
Transbronşiyal iğne aspirasyonu	Santral lezyonlarda kullanılır.
Elektromanyetik navigasyon bronkoskopi	Periferik lezyonlarda kullanılır ancak ileri tecrübe gerektirir.
EBUS	Paratrakeal, subkarinal ve perihiler lenf nodları için iyi, periferik lezyonlar için duyarlılık düşük; ileri tecrübe gerektirir.
Plevra biyopsisi	Plevral sıvı sitolojisi sonuçları negatif ise tercih edilir.
Balgam sitolojisi	Santral lezyonlar için kullanılır. Noninvaziv bir yöntemdir. Bulgular negatif ise tekrarlamak gerekir.
Torasentez (Plevral sıvı sitolojisi)	Kolay erişilebilir, ultrason eşliğinde yapılması verimi artırır ve pnömotoraks riskini azaltır, ikinci kez yapılması tanısal verimi artırır.
Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS)	Malignite riski yüksek, küçük boyutlu nodüller için kullanılır.

2. 3. 2. 3. Histopatolojik Sınıflandırma

2021 yılında DSÖ tarafından akciğer tümörleri sınıflaması güncellenmiştir.

DSÖ 2021 torasik malign epitelyal tümörler ve prekürsör lezyonlar sınıflaması

Tablo 4’te verilmiştir (19).

Tablo 4: 2021 DSÖ torasik malign epitelyal tümörler ve prekürsör lezyonlar sınıflaması

Prekürsör Glandüler Lezyonlar	Atipik adenomatöz hiperplazi, Adenokarsinoma in situ (müsinöz/ non-müsinöz)
Adenokarsinom	Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz/ non-müsinöz) İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid) İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fötal adenokarsinom Adenokarsinom, enterik tip Adenokarsinom, tanımlanmamış
Skumöz Prekürsör Lezyonlar	Skumöz hücreli karsinoma in situ, Hafif skumöz displazi, Orta dereceli skumöz displazi, Şiddetli skumöz displazi
Skumöz Hücreli Karsinom	Skumöz hücreli karsinom (keratinize, non-keratinize, bazaloid), Lenfoepitelyal karsinom
Büyük Hücreli Karsinom	Dev hücreli karsinom, Bazaloid büyük hücreli karsinom, Berrak hücreli karsinom, Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, Rabdoid fenotip, Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Adenoskuamöz Karsinom	
Sarkomatoid Karsinom	Pleomorfik karsinom (dev hücreli/ iğsi hücreli), Pulmoner blastom, Karsinosarkom
Diğer Epitelyal Tümörler	NUT karsinomu, Torasik SMARCA4 eksikliği olan farklılaşmamış tümör
Tükürük Bezi Tipi Tümörler	Adenoid kistik karsinom, Mukoepidermoid karsinom, Epitelial-myoepitelial karsinom, Myoepitelial karsinom, Hyalinize şeffaf hücreli karsinom
Akciğer Nöroendokrin Neoplazmları	Prekürsör lezyonlar (Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi)
Nöroendokrin Tümörler	Karsinoid tümör/ Nöroendokrin tümör (Tipik/ Atipik)
Nöroendokrin Karsinomlar	Küçük hücreli karsinom (kombine küçük hücreli karsinom), Büyük hücreli karsinom (kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom)

Primer akciğer kanserleri çoğunlukla iki gruba ayrılır. Bunlar, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomudur (KHDAK). En geniş patolojik alt tiplere sahip olan skumöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom, KHDAK grubu içerisindedir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHDAK, yaklaşık %20'sini ise KHAK oluşturur (19, 20).

2. 4. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evreleme

Klinik evreleme (cTNM) tedavi öncesi öykü, fizik muayene, BT, PET-BT, MRG gibi noninvaziv ve EBUS, EUS, mediastinoskopi, mediastinotomi ve VATS gibi invaziv evreleme tekniklerini içerir. Patolojik evreleme (pTNM) ise cerrahi rezeksiyondan sonra yapılır ve klinik evrelemeyi değiştirebilir. cTNM ile pTNM arasındaki uyum derecesi, teşhis ve evreleme çalışmasının kalitesinin en önemli göstergelerinden biridir (21).

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresi olup ikinci sırada histolojik hücre tipi gelmektedir. Yanlış veya yetersiz bir klinik evreleme, küratif veya palyatif tedavi seçenekleri için yanlış karara sebep olabilir. Gruplama için tümör (T) özellikleri, lenf nodu (N) durumu ve uzak metastaz (M) durumu kullanılmaktadır. Ocak 2017'den bu yana IASLC (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu) akciğer kanseri evreleme sistemi TNM sınıflamasının 8. (sekizinci) sürümü kullanılmaktadır (Tablo 5-6-7-8) (22).

Tablo 5: 8. Evrelemeye göre T tanımları

T0		Primer tümör yok
Tx		Primer tümörün saptanmaması veya Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen; ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ)
T1		En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ¹
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	En geniş çapı ≤ 1 cm tümör ²
	T1b	En geniş çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
	T1c	En geniş çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ • Karina invazyonu olmadan, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör • Viseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/ pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
	T2b	En geniş çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3		En geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevradan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya aynı lobda ayrı nodülleri olan tümör
T4		En geniş çapı > 7 cm veya diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı loda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

¹ Aynı bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinoma (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikler ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyorsa T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

Tablo 6: 8. Evrelemeye göre N tanımları

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal/hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı

Tablo 7: 8. Evrelemeye göre M tanımları

M0		Uzak metastaz yok
		Uzak metastaz var
M1	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral/ perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral/ perikardiyal efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır. ² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

Tablo 8: IASLC 8. TNM evrelemesi

EVRE	T	N	M
Okült (gizli) karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	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

2. 4. 1. N Durumu Değerlendirilmesi için İnvaziv Mediastinal Evreleme

BT ve PET-BT'nin mediastinal lenf nodlarında tutulum için duyarlılığı %55-%81, özgüllüğü %77-%86'dır (23). Daha doğru evreleme için invaziv evrelemeye ihtiyaç vardır. İnvaziv mediastinal evrelemede en sık tercih edilen yöntemler endobronşiyal ultrasonografi, mediastinoskopi ve mediastinotomidir.

2. 5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

2. 5. 1. Evre I ve Evre II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evreleme ve preoperatif değerlendirmeden sonra erken evre KHKDAK' nde en uygun tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Erken evre hastalıkta VATS, torakotomiye alternatif yaklaşımdır. Tam anatomik rezeksiyon ve eş zamanlı lenf nodu diseksiyonu, sağkalıma katkı sağlamaktadır (24).

2. 5. 2. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre III' te lokal invazyon ve T3-T4 ve/veya lenf nodu yayılımı (N1/N2/N3) vardır. Bu evrede tek tedavi seçeneği cerrahi değildir. Günümüzde multimodal tedavi yaklaşımlarıyla 5 yıllık sağkalım %24-41'e kadar yükselmiştir. Preoperatif değerlendirmede mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa bu grupta (T4N0M0, T3N1M0 ve T4N1M0) anatomik rezeksiyon önerilmektedir. N2 pozitifliği varlığında operasyona uygun tek lenf nodu istasyon tutulumu düşünülüyorsa, mediasteninin patolojik evrelemesi yapılmalıdır. Bu hasta grubunda metastaz araştırılması için mutlaka ek görüntüleme tetkikleri istenmelidir (25).

Uluslararası rehberlere göre; preoperatif evrelemeye rağmen intraoperatif N2 hastalık saptanırsa (okült N2) cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ve ardından KT uygulanmalıdır. Preoperatif dönemde tek istasyon N2 olduğu saptanabilirse rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon KRT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Klinik olarak T4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse adjuvan KT uygulanmak üzere cerrahi planı yapılmalıdır. Süperior sulkus tümörlerinde de neoadjuvan tedavi sonrası göğüs duvarı rezeksiyonu ile komplet cerrahi rezeksiyon planlanmalıdır (26, 27).

2. 6. Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Kavramı

Cerrahi planlanan lokal ileri evre hastalar için preoperatif dönemde hastalığın sistemik kontrolünü amaçlayan tedavi şeklidir. Tedavi izole KT, izole RT veya kemoradyoterapi olarak planlanabilir. Ayrıca son yıllarda bazı tamamlanmış ve devam eden randomize çalışmalarda, indüksiyon tedavisi olarak verilen tirozin kinaz inhibitörleri grubunda indüksiyon kemoterapisine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir (28).

2. 6. 1. Neoadjuvan Kemoterapi

Akciğer kanserinde neoadjuvan KT amacı; tümör boyutlarında küçülme ile komplet rezeksiyon oranlarında artış ve pnömonektomi ihtimalinden kaçınmaktır. Neoadjuvan kemoterapinin diğer bir amacı ise sistemik dolaşımdaki mikrometastazların yok edilmesidir. Cerrahi sonrası tedaviye devam etmenin yararlı olup olmayacağı ya da tedavi rejiminde değişiklik yapıp yapılmayacağı kararında yardımcıdır. Komorbid hastalarda cerrahi için zaman kazandırabilir (29).

2. 6. 2. Neoadjuvan Radyoterapi

Cerrahi öncesi planlanan radyoterapinin en önemli amacı tümör hacmini ve evresini düşürerek komplet rezeksiyon ihtimalini arttırmaktır. Radyoterapi uygulamasını sınırlayan en önemli etken, tümöre komşu dokuların radyasyona karşı olan duyarlılığıdır. Neoadjuvan tedavi sonrasında oluşacak fibrozis nedeni ile doku planları arasındaki sınırların kaybolması rezeksiyonu güçleştirebilir. Kemoterapi rejimlerinin gelişip yaygınlaşmasından önce yapılan bazı çalışmalarda, akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda preoperatif radyoterapi verilip verilmemesinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (30).

2. 6. 3. Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt, sağkalım oranlarında artış ve lokal kontrol elde etmek amacıyla neoadjuvan kemoterapiye radyoterapi de eklenmiştir.

2. 6. 4. Neoadjuvan Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Son yıllarda EGFR mutasyonu barındıran lokal ileri akciğer kanserlerinde indüksiyon tedavisinde tirozin kinaz inhibitörlerinin güvenliğini ve sağkalım üzerine etkisini araştıran çalışmalar ilgi uyandırmıştır. EMERGING-CTONG 1103 isimli randomize Faz-2 çalışmasında N2 istasyon metastazı olan evre IIIA hastalarda indüksiyon tedavisi olarak Erlotinib verilen grup ile gemesitabin + sisplatin verilen grup arasında cerrahi sonrası sağkalım analizleri yapılmış ve hastalıksız sağkalımın erlotinib grubunda daha iyi olduğu gözlenmiştir. Genel sağkalım ve komplikasyon bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (31). İndüksiyon tedavisi olarak Osimertinib verilen prospektif Faz-2b bir çalışmanın erken sonuçlarında tedaviye uyum, patolojik yanıtın etkinliği,

ilaca bağlı komplikasyonlar ve hasta tolerabilitesi bakımından ilacın güvenli olduğu bildirilmiştir (32).

2. 6. 5. Neoadjuvan İmmunoterapi

Son yıllarda indüksiyon tedavisi olarak immunoterapi ve akabinde cerrahi uygulanan KHDAK'lı hastaların alındığı randomize çalışmalar yayımlanmaya başlamıştır. Checkmate-816 çalışmasında neoadjuvan Nivolumab ve kemoterapinin birlikte verildiği grupta, sadece kemoterapi verilen gruba göre hastalıksız sağkalım ve patolojik tümör yanıtının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (33). Bir diğer prospektif NADIM çalışmasında ise indüksiyon tedavisi olarak Nivolumab, paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu verilmiş, komplikasyon ve sağkalım anlamında tedavi rejimi güvenli bulunmuştur. Bu konuda devam eden henüz sonuçlanmamış başka çalışmalar da mevcuttur (34).

2. 7. Akciğer Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Mediastinal Değerlendirme

Neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtını değerlendirmede invaziv ve invaziv olmayan yöntemler tercih edilebilir. PET-BT ile tedaviye yanıt, rezidü tümör dokusu, mediastinal lenf nodu durumu ve uzak metastazlar değerlendirilebilir. Tedavi sonrası PET-BT görüntülemeye tümör dokusunun izlenmediği hastalarda genel sağkalımın ve hastalıksız sağkalımın oldukça iyi olduğu gösterilmiştir (35). Mediastende rezidü tümör şüphesi olması halinde invaziv mediastinal evreleme önerilmektedir. Tedavi öncesi endoskopik yöntemlerle mediastinal evreleme tercih edilen hastalarda mediastinoskopi yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeniyle ilk tercihtir. Tedavi öncesi evrelemesi

mediastinoskopi ile yapılan hastalarda ise lenf nodu istasyonunun lokasyonuna bağılı olarak re-mediastinoskopi veya endoskopik yöntemlere başvurulmaktadır (36).

2. 8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalım

KHDAK' nde klinik ve patolojik evrelemeye göre 5 yıllık sağkalım oranları

Tablo 9’da belirtilmiştir (37).

Tablo 9: KHDAK'nde klinik ve patolojik evrelemeye göre 5 yıllık sağkalım oranları

Evre		Klinik evrelemeye göre 5 yıllık sağkalım (%)	Patolojik evrelemeye göre 5 yıllık sağkalım (%)
Evre 1	Evre 1A1	92	95
	Evre 1A2	83	85
	Evre 1A3	77	80
	Evre 1B	68	73
Evre 2	Evre 2A	60	65
	Evre 2B	53	56
Evre 3	Evre 3A	36	41
	Evre 3B	26	24
	Evre 3C	13	12
Evre 4	Evre 4A	10	-
	Evre 4B	0	-

Bu tez çalışmasında kliniğimizde neoadjuvan tedavi sonrası akciğer ameliyatı uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak incelenerek sağkalımı etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu onayını takiben (Etik onay numarası: 2023 -93) Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında neoadjuvan tedavi sonrası 16.02.2012- 06.06.2022 tarihleri arasında ameliyat uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Takip kayıtlarına ulaşılamayanlar, neoadjuvan tedavi endikasyonu belirlenemeyenler, uygun lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

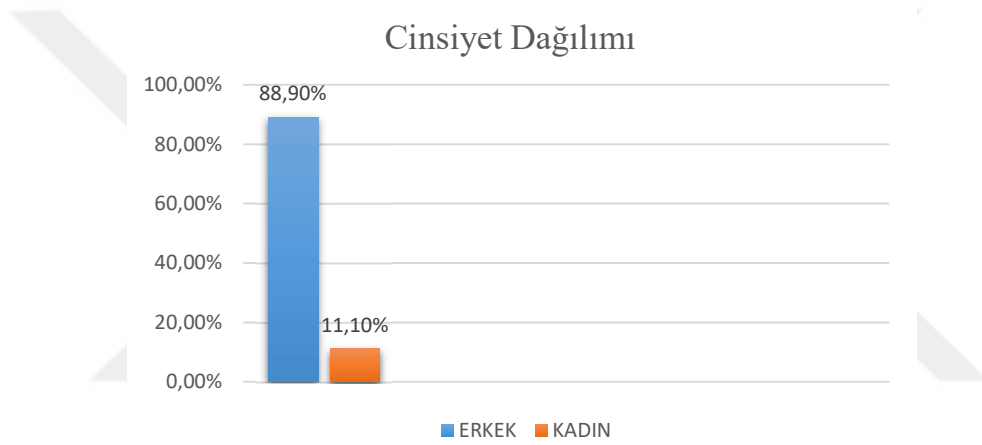
İstatistik Analiz

Analizler Statistical Package for the Social Sciences yazılımı (25.0 versiyon, ABD) ile yapıldı. Kategorik değişkenler n ve % ile, numerik değişkenler normal dağılımlar için ortalama/standart sapma, çarpık dağılımlar için ortanca ve dağılım (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Numerik verilerde dağılım normalliği histogram ve Kolmogorov-Smirnov yöntemleri ile belirlendi. Hastaların sağkalım süreleri için başlangıç olarak tanı tarihi; ölen hastalar için ölüm tarihi, yaşayan hastalar için çalışmanın yapıldığı tarih baz alınarak geçen süre (ay) olarak hesaplandı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile, gruplar arasındaki sağkalım Log-Rank ve Cox-regresyon yöntemleri ile hesaplandı. Patolojik evrelemede sağkalım ile ilişkili tümör çapının eşik değeri Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile belirlendi. Çalışmalar %95 güven aralığında yapıldı. Çift yönlü p değeri hesaplandı; p değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

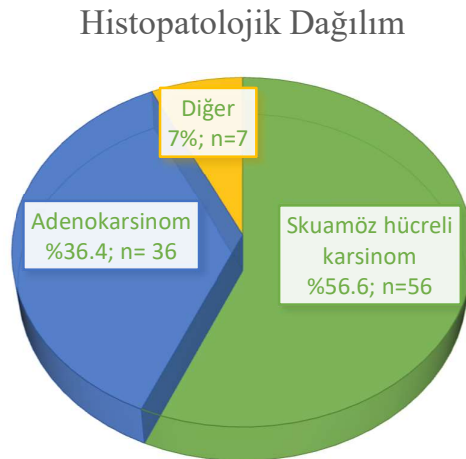
Çalışmaya kriterlere uygun toplam 99 hasta dahil edildi. Çalışmada 88 erkek (%88,9), 11 kadın (%11,1) mevcut olup ortalama yaş $65,2 \pm 8,3$ idi (Şekil 1).

Şekil 1: Cinsiyet dağılımı



En sık histopatoloji 56 (%56,6) hastada skuamöz hücreli karsinomdu (Şekil 2).

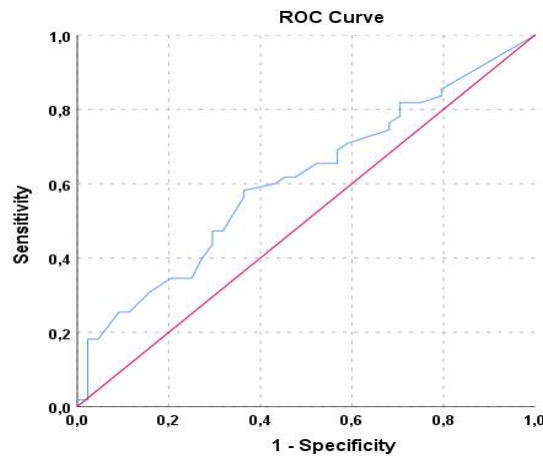
Şekil 2: Histopatolojik dağılım



44 hastada (%44,4) invazyon, 43 (%43,4) hastada N2 istasyon metastazı nedeni ile neoadjuvan endikasyonu mevcuttu. En çok uygulanan neoadjuvan tedavi protokolü 60 hastada (%60,6) izole kemoterapi idi.

8. TNM' ye göre neoadjuvan tedavi öncesi en çok klinik evre; 52 hastada (%52,5) evre 3A iken, cerrahi sonrası yapılan patolojik evrelerde en sık saptanan evre; 38 hastada (%38,4) evre 2B idi. Neoadjuvan tedavi ile 68 hastada (%68,7) regresyon saptanırken 27 hastada (%27,3) evre değişimi olmadı. 3 hastada (%3) progresyon saptandı. ROC analizi ile patolojik evrelemede anlamlı tümör çapı için eşik değeri 2,65 cm olarak saptandı (Şekil 3). Bu çapa göre yüksek ve düşük çaplı gruplar oluşturulduğunda, yüksek grupta 48 hasta (%48,5) ve düşük grupta 51 hasta (%51,5) mevcuttu. Tedavi öncesi klinik evrelemede tümör çapı ortanca 5 cm (dağılım: 1,5-14), cerrahi sonrası patolojik evrelemede ise 2,5 (dağılım: 0-15) cm olarak görüldü.

Şekil 3: Anlamlı tümör çapı için ROC analiz eğrisi



Uygulanan akciğer rezeksiyonları 61 hastada (%61,6) lobektomi, 32 hastada (%32,3) pnömonektomi ve 6 hastada (%6,1) sublober rezeksiyondur. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait klinikopatolojik karakteristikler tablo 10-12’de verilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya alınan hastalara ait numerik değişkenler

Çalışmaya alınan hastalara ait numerik değişkenler		
Yaş	Ortalama $\pm$ SS	65,2 $\pm$ 8,3
Tedavi öncesi tümör çapı	Ortanca (minimum-maksimum)	5 (1,5-14)
Tedavi sonrası tümör çapı	Ortanca (minimum-maksimum)	2,5 (0-15)
Radyoterapi dozu (Gy)	Ortanca (minimum-maksimum)	60 (45-65)
Kemoterapi dozu (kür sayısı)	Ortanca (minimum-maksimum)	3 (2-9)
Tedavi öncesi PET-SUVmax	Ortanca (minimum-maksimum)	13,3 (2,6-31,9)
Tedavi sonrası PET-SUVmax	Ortanca (minimum-maksimum)	3,2 (0-6,3)

Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların karakteristikleri

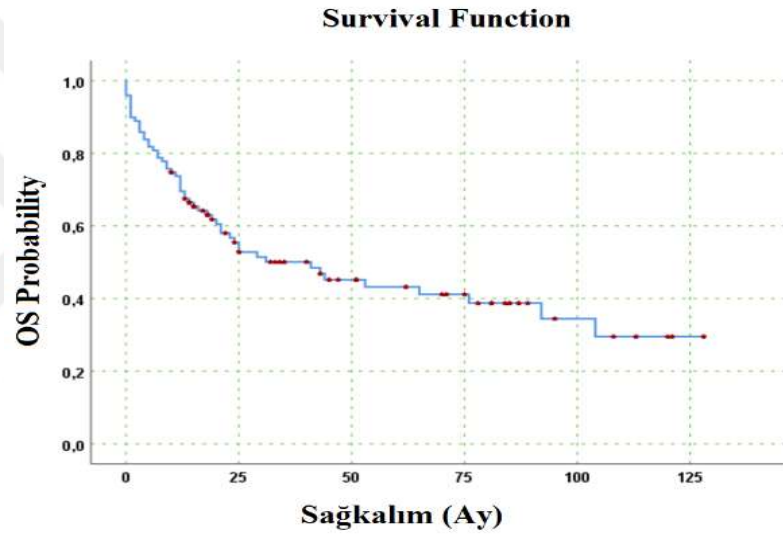
Değişken		n	%
<i>Cinsiyet</i>	Erkek	88	88,9
	Kadın	11	11,1
<i>Histopatoloji</i>	Adeno Ca	36	36,4
	Skumöz hücreli Ca	56	56,6
	BHK	3	3,0
	Pleomorfik Ca	1	1,0
	Kombine BHK	2	2,0
	BHNEK	1	1,0
<i>Tümör Çapı</i>	>2,65 cm	48	48,5
	<2,65 cm	51	51,5
<i>Endikasyon</i>	Metastaz	5	5,1
	N2	43	43,4
	İnvazyon	44	44,4
	Çoklu	7	7,1
<i>Tedavi Protokolü</i>	Kemoterapi + TKİ	2	2,0
	Kemoterapi	60	60,6
	Kemoradyoterapi	35	35,4
	RT	1	1,0
	Kemoradyoterapi + TKİ	1	1,0
<i>Adjuvan Tedavi</i>	Kemoterapi	28	28,3
	Kemoradyoterapi	16	16,2
	Kemoterapi + Beyin RT	6	6,1
	Kemoterapi + Sürrenal RT	1	1,0
	RT	3	3,0
	Yok	44	44,4
<i>Tedavi öncesi evre (8.TNM)</i>	2B	22	22,2
	3A	52	52,5
	3B	20	20,2
	4A	5	5,1
<i>Tedavi sonrası evre (8.TNM)</i>	1A	18	18,2
	1B	4	4,0
	2A	10	10,1
	2B	38	38,4
	3A	20	20,2
	3B	5	5,1
	0	4	4,0
<i>Neoadjuvan tedavi ile evre değişimi</i>	Yok	27	27,3
	Progresyon	3	3,0
	Regresyon	68	68,7
<i>Kısaltmalar:</i> Ca: karsinom, BHK: büyük hücreli karsinom, BHNEK: büyük hücreli nöroendokrin karsinom, TKİ: tirozin kinaz inhibitörü, RT: radyoterapi			

Tablo 12: Uygulanan cerrahi prosedürler

Uygulanan cerrahi prosedürler	n	%
Sol pnömonektomi	21	21,2
Sağ üst lobektomi	15	15,2
Sol üst lobektomi	12	12,1
Sağ üst sleeve rezeksiyonu	8	8,1
Sağ pnömonektomi	7	7,1
Sağ alt lobektomi	5	5,1
Sağ üst lobektomi + toraks duvarı rezeksiyonu	6	6,1
Sol alt lobektomi	4	4,0
Bilobektomi inferior	2	2,0
Sol ekstended pnömonektomi	2	2,0
Sol üst lobektomi + toraks duvarı rezeksiyonu	2	2,0
Sağ üst lobektomi + subklavian arter rezeksiyonu	2	2,0
Sol alt lob superior segmentektomi	2	2,0
Bilobektomi superior	1	1,0
Sol pnömonektomi + aort rezeksiyonu	1	1,0
Sol pnömonektomi + toraks duvarı rezeksiyonu	1	1,0
Sol üst lobektomi + arterioplasti	1	1,0
Sol üst lobektomi + aort rezeksiyonu	1	1,0
Sol üst lobektomi + toraks duvarı / vertebra rezeksiyonu	1	1,0
Sol üst sleeve lobektomi + arterioplasti	1	1,0
Sol üst lob wedge rezeksiyon	1	1,0
Sağ alt sleeve lobektomi	1	1,0
Sağ alt wedge rezeksiyon + özofagus rezeksiyonu	1	1,0
Sağ üst lobektomi + toraks duvarı/vertebra rezeksiyonu	1	1,0

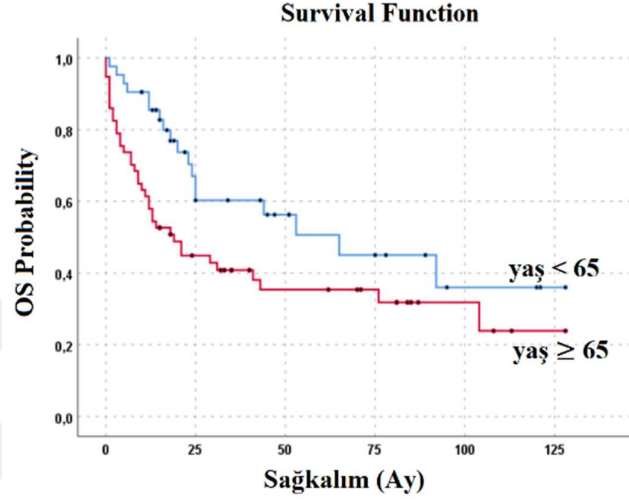
Çalışmamızdaki ortalama takip süresi 34,2 ay idi. Ortanca genel sağkalım (GSK) 41 ay (15,7-66,2), 5 yıllık GSK %42,4 idi (Şekil 4).

Şekil 4: Ortanca genel sağkalım eğrisi

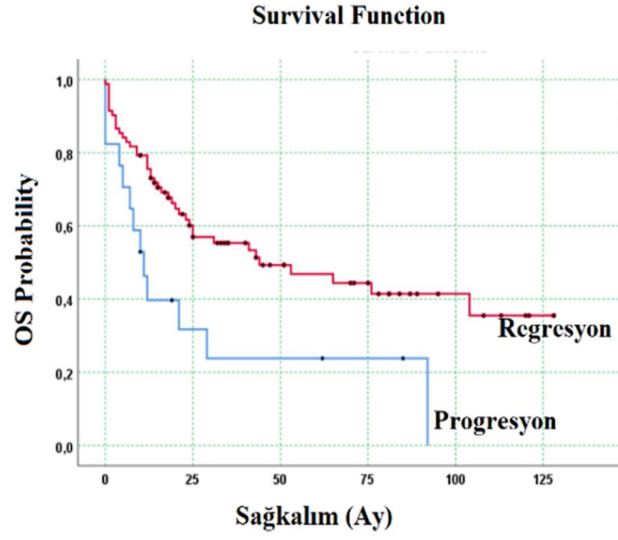


OS için kötü prognostik faktörler; 65 yaştan büyük olmak ($p=0,02$, Şekil 5), tedaviye rağmen progrese olan tümör ($p=0,008$, Şekil 6), tümör çapının 2,65 cm'den büyük olması ($p=0,01$, Şekil 7), inkomplet rezeksiyon ($p=0,002$, Şekil 8), 8.TNM evrelemesine göre evre 1'den daha yüksek tümör evresi ($p=0,02$, Şekil 9) idi.

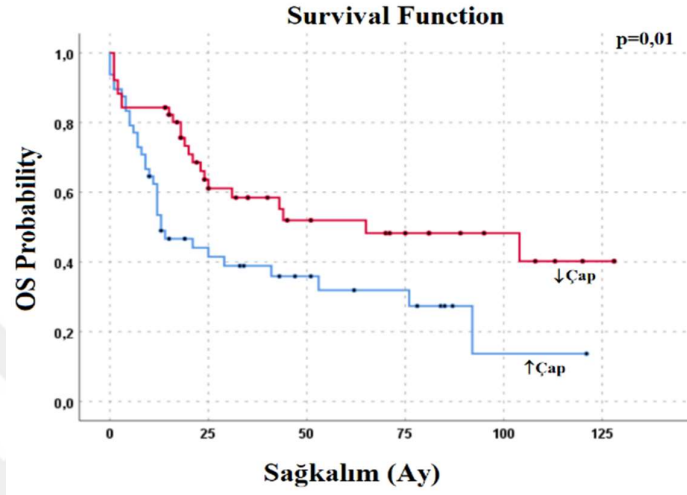
Şekil 5: 65 yaştan büyük olmak kötü prognostik faktördür ($p=0,02$).



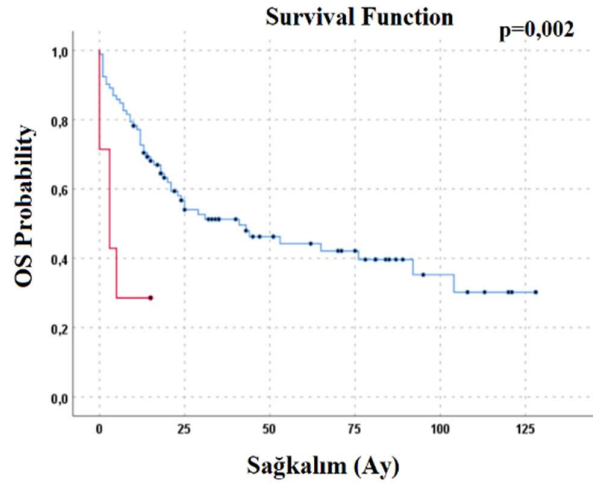
Şekil 6: Tedaviye rağmen tümörün progrese olması kötü prognostik faktördür ($p=0,008$).



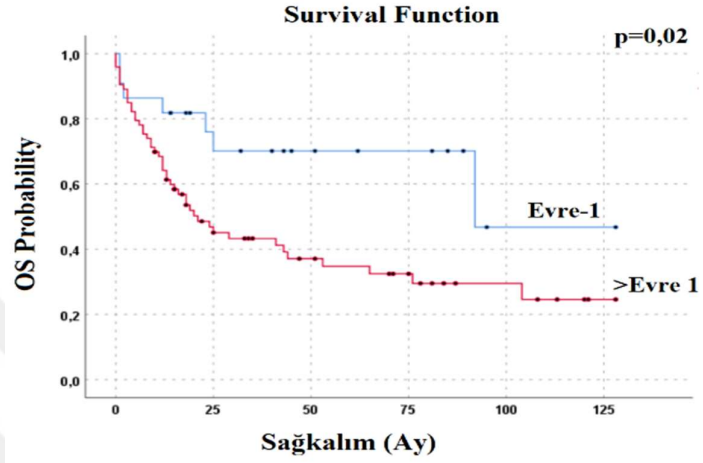
Şekil 7: Tümör çapının 2,65 cm'den büyük olması kötü prognostik faktördür ($p=0,01$).



Şekil 8: İnkomplet rezeksiyon kötü prognostik faktördür.



Şekil 9: Evre 1'den daha yüksek tümör evresi kötü prognostik faktördür.



Cinsiyet, tümör histopatolojisi, neoadjuvan tedavi protokolü, viabl tümör varlığı, persistan N2 varlığı ve uygulanan cerrahi tipinin sağkalımla anlamlı ilişkisi tespit edilemedi ($p>0,05$, tablo 13).

Tablo 13: Çeşitli değişkenlere göre ortalanca sağkalım analizleri ve p değerleri

Değişken		Ortanca sağkalım (ay)	%95-GA	p değeri
Cinsiyet				
	Erkek	25	0-56,3	0,4
	Kadın	44	24,9-63,0	
Yaş	<65	65	18,4-111,5	0,02
	≥65	19	9,9-28,0	
Tedavi				
	Progresyon	11	5,9-16,0	0,008
	Regresyon	44	6,5-81,4	
Histopatoloji	Adeno Ca	43	8,4-77,5	
	Skumöz hücreli Ca	31	0-67,7	0,3
	Diğer	8	2,8-13,1	
Etyoloji	N2 Metastazı	41	12,7-69,2	
	İnvazyon	44	7,4-80,5	0,3
	Çoklu	16	13,4-18,5	
Neoadjuvan Tedavi				
	KT	41	15,2-66,7	0,3
	KRT	25	0-51,1	
Viabl Tümör				
	Yok	31	7,2-50,7	0,5
	Var	29	-	
Tümör Çapı				
	>26,5 mm	13	5,1-20,8	0,01
	<26,5 mm	65	0-130,1	
Komplet Rezeksiyon				
	R0	41	15,7-66,2	0,002
	R1	3	0-6,8	
Cerrahi sonrası evreleme				
	Evre 1	92	-	0,02
	>Evre 1	21	9,5-12,4	
Persistan N				
	Var	25	0-54,1	0,2
	Yok	41	0-83,7	
Cerrahi Tipi				
	Lobektomi	53	0-146,8	
	Pnömonektomi	25	4,5-45,4	0,09
	Sınırlı Rezeksiyon	12	0-25,2	
<i>Kısaltmalar: Ca: karsinom, KT: kemoterapi, KRT: kemoradyoterapi</i>				

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu yapılan hastalardaki prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Literatürde neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen akciğer kanseri olgularını inceleyen serilerde, cinsiyet değişkeninin prognostik etkisiyle ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Cengiz ve ark. 2020’de yayımladıkları çalışmalarında olgularını cinsiyet açısından değerlendirdiklerinde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (38). Karaman ve ark. tarafından yapılan ve COVID-19 pandemisi döneminde KHDAK için neoadjuvan tedavi alan hastalarını kapsayan çalışmada cinsiyet, genel sağkalımı anlamlı olarak etkileyen bir faktör olarak görülmemiştir (39). Çalışmamızda erkek hastalarda sağkalım daha kötü saptansa da gruplar arasındaki fark literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri’nde kadın ve erkeklerde kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir ve yeni akciğer kanseri vakalarının üçte ikisi 65 yaşın üzerindeki hastalarda teşhis edilmektedir. Yaşa bağlı olarak fizyolojik rezervde düşüş, polifarmasi sorunları, geriatrik sendromlar ve yetersiz sosyal destek durumlarına sık rastlanmaktadır (40). Yaş faktörü bazı çalışmalarda akciğer kanseri cerrahisi uygulanan hastalarda önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. 2009’da Sigel ve ark. tarafından yayımlanan evre 1 KHDAK tanısı alan 27.859 geriatrik olguyu kapsayan bir çalışmada <60, 61-69, 70-79 ve ≥80 yaşındaki hastalar sırası ile vakaların %20, %32, %37 ve %11’ini temsil etmektedir. Cerrahi

rezeksiyon oranı <60 yaşındaki hastalarda %95 iken 80 yaş ve üzeri hasta grubunda %79 olarak belirtilmiştir. 5 yıllık sağkalım erkek hasta grubunda 80 yaş ve üzerinde %63,5 iken 60 yaş altı grupta %69,2'dir. Rezeksiyon geçiren yaşlı hastalar, daha genç olan gruba yakın sağkalım oranlarına ulaşmıştır. Rezeke edilmemiş hastalarda akciğer kanseri, en yaşlı yaş grubunda başlıca mortalite sebebidir. Evre 1 KHDAK olan yaşlı hastaların mümkün olduğunda agresif cerrahi tedavi alması gerektiğini düşündürmüştür (41). Furrer ve ark. neoadjuvan tedavi sonrası yapılan akciğer rezeksiyonu serilerinde yaştan genel sağkalım açısından anlamlı kötü prognostik faktör olduğu bildirmiştir (42). Bunun yanı sıra yaştan mortalite ve uzun dönem sağkalımla ilişkili olmadığını, oktojeneryan hastalarda bile güvenli olduğunu bildiren çalışmalar da literatürde mevcuttur. 2010'da Zuin ve ark. tarafından yayımlanan ve 75 yaş üzeri hastalarda pnömonektomi olgularını inceleyen çalışmada pnömonektominin bile kısa ve uzun vadede kabul edilebilir sonuçları olduğu gösterilmiştir (43). Çalışmamızın sonuçlarında 65 yaştan büyük hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan akciğer rezeksiyonunda genel sağkalım anlamlı olarak kötü idi. Bu sonuç, oluşabilecek postoperatif komplikasyon ve kötü uzun dönem sağkalım nedeniyle hasta seçiminde yaştan önemli bir prediktif olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Sağkalım ve KHDAK -histopatolojik alt tip ilişkisini inceleyen çalışmalar incelendiğinde genel kanının sağkalımla histopatolojinin anlamlı ilişkisi olmadığı yönünde görülmüştür. KHDAK tanısı olup neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu yapılan hastaları analiz eden bir çalışmada skuamöz hücreli kanser olguların %73'ünü oluşturmaktadır ve skuamöz hücreli karsinom ile

adenokarsinomlar arasında ortalama sağkalım süresi bakımından anlamlı fark tespit edilmemiştir (44). Corsini tarafından 2021’de yayımlanan neoadjuvan tedavi ve akciğer kanseri ilişkisinin incelendiği çalışmada histopatolojik alt tipin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı görölmüştür (45). Melek ve ark. yaptıkları çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası tam patolojik yanıt alan hastalarda baskın histopatolojinin skuamöz hücreli karsinom olduğunu belirtse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (46). Yapılan başka bir çalışmada skuamöz hücreli kanser dışı histopatolojik tipe sahip olup neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda 3 yıllık sağkalım %68,2; skuamöz hücreli kanser tanılı ve neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda ise %66,5 olarak belirtilmiştir. Tedavi ve histopatoloji arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı sonuç belirtilmemiştir (47). Çalışmamızın sonucunda adenokarsinom histopatolojisinde cerrahi sonrası sağkalımın diğerlerine kıyasla daha iyi olduğu fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi planlanımda hasta seçiminde KHDAK alt tipinin önemli bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Neoadjuvan tedavi ile tümörün regrese ya da progrese olması, tümör agresifliği hakkında önemli ipuçları verir. Neoadjuvan tedavinin amacı mortalite ve morbiditeyi arttırmaksızın tümör boyutunu küölmek, mikrometastazları tedavi etmek, rezektabiliteyi arttırmak ve nihayetinde sağ kalım oranlarını yükseltmektir. Literatürde, bu amaçla uygulanan neoadjuvan kemoterapi sonrası hastaların %10’unda progresyon göröldüğu bildirilmiştir (48). Çalışmamızda neoadjuvan tedaviye rağmen progrese olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak kötü

bulunmuştur. Serimizde progresyon oranı %3 olup literatür oranına göre düşüktür. Bunun sebebi literatürdeki oranlar genel onkoloji sonuçları olup o hastaların büyük bir kısmı cerrahiye aday olamamaktadır. Serimizdeki 3 hastada çap ve invazyon anlamında lokal progresyon izlenmiş olup hastalar kemoterapi direnci nedeniyle olası progresyon ve inoperabilite gelişimini önlemek için opere edilmiştir. Fakat sonucumuz göstermiştir ki; indüksiyon tedavisi ile progresyon görülen hastalarda cerrahi sonrası sağkalım anlamlı olarak kötü olup bu hastalarda tümör oldukça agresiftir ve bu duruma hasta seçiminde dikkat edilmelidir.

Neoadjuvan tedavi protokolünün yalnızca kemoterapi ya da kemoradyoterapi oluşu ile ilgili endikasyonlar için merkezler arasında çeşitli görüşler vardır. Güncel National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda N2 metastazı olan potansiyel rezektabl KHDAK'lı hastalar için indüksiyon tedavisine radyoterapinin eklenip eklenmemesi için kesin endikasyon belirtilmemiştir (49). Cerfolio ve ark. tarafından yapılan çalışmada neoadjuvan tedavi alan hastalar, kemoterapi ve kemoradyoterapi olanlar olarak ayrıştırılmış ve tedavi öncesi- sonrası PET-BT incelemeleri yapılmıştır. Sadece kemoterapi alan grupta, kemoradyoterapi alan gruba göre daha iyi patolojik yanıt elde etmişlerdir (50). Re-mediastinoskopi ile N2 değerlendirilmesi yapılan hastalarda neoadjuvan olarak tedaviye radyoterapi de eklendiğinde yanlış negatiflik oranlarının %33'ten %15'e düştüğü gösterilmiştir (51). Zens ve ark. nın yaptığı çalışmada tümör regresyonu ve neoadjuvan tedaviye radyoterapi eklenmesi arasında yakın ilişki olduğu ve majör patolojik yanıtın neoadjuvan kemoradyoterapi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Neoadjuvan olarak kemoradyoterapi kullanılan çalışmalarda, sadece

kemoterapi kullanılan çalışmalara göre majör patolojik yanıt daha yüksektir (52). Kim ve ark. tarafından 2012’de yayımlanan ve sadece neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi hastalarının dahil olduğu çalışmada, radyoterapinin 30 ve 90 günlük mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır (53). Bunun yanında literatürde neoadjuvan radyoterapinin operatif komplikasyonu artırdığı ve sağkalım üzerinde olumlu katkı sağlamadığını bildiren görüşlere de rastlamak mümkündür. Akciğer Kanseri Çalışma Grubunun 2.200 neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu olgusunu inceleyen serisinde 30 günlük mortalite %3,7; lobektomi sonrası mortalite %2,9, pnömonektomi sonrası %6,2 olarak belirtilmiştir (54). Nagasaki tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise oranlar sırası ile %2 ve %6 olarak belirtilmiştir (55). Southwest Onkoloji Grubu neoadjuvan tedavi sonrası çoğunlukla pnömonektomi veya genişletilmiş rezeksiyon uyguladıkları hasta grubunda kemoradyoterapi sonrası mortalite oranını %7,9 olarak raporlamıştır (56). Neoadjuvan kemoterapi sonrası mortalite %2,5-8 arasında değişmektedir. Tedaviye neoadjuvan radyoterapi eklenmesi ile bu oran %0-23 olarak değişmektedir. Martin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise neoadjuvan tedavi grubunda mortalite %3,8 olarak saptanmış ve bu oran, neoadjuvan tedavi almayan olguların olduğu çalışmalarla benzer bulunmuştur (57). Çalışmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi grubunda sadece indüksiyon kemoterapisi uygulanan gruba kıyasla sağkalım daha kötü idi; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç, neoadjuvan radyoterapinin intraoperatif manipölasyonları ve postoperatif komplikasyon riskini artırmasına karşın sağkalımı anlamlı etkilememesi nedeniyle neoadjuvan tedavide sadece kemoterapinin tercih edilebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik evrelemede sağkalımla ilişkili bazı faktörler bildirilmiştir. Bunlardan biri spesimende viabl tümör hücresinin olmamasının iyi sağkalımla ilişkili olduğu kanısıdır. Hellman ve ark. patolojik incelemede <%10 viabl tümör hücresi saptanmasını major patolojik yanıt olarak bildirmiş ve bunun iyi sağkalımla ilişkili olduğunu vurgulamıştır (58). Junker ve ark. tarafından araştırılan, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası akciğer rezeksiyonu yapılan 40 hastalık seride histopatolojik inceleme sonucunda %10 üzerinde viabl tümör izlenen hasta grubunda medyan sağkalım 14 ay; %10'un altında viabl tümör izlenen grupta ise 36 ay olarak izlenmiştir ve bu istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir (59). Başka bir çalışmada ise %10'un altında ve üzerinde viabl tümör izlenen grupta 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %85 ve %40 olarak belirtilmiştir (60). Diğer bir çalışmada ise neoadjuvan tedavisini tamamladıktan sonra rezeksiyon yapılan ve histopatolojik inceleme sonucunda viabl tümör oranı >%10 olan hastaların, radyolojik yanıtta bağımsız olarak, progrese hastalık veya stabil hastalığı olanlara göre prognozlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir (61). Çalışmamızda viabl tümör olmayanlarda ortalama sağkalım minimal yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik evrelemede tümör çapının sağkalımla ilişkisini gösteren az sayıda çalışma vardır. Birchard ve ark. tedaviyle elde edilen radyolojik tümör boyutunun sağkalımla ilişkili olmadığını belirtmiştir (62). Fırat ve ark. tarafından yapılan, evre 3 KHDAK tanısı olan ve sadece radyoterapi alan 112 hastalık bir çalışmada, 7 cm ve üzeri tümör boyutunun sağkalım için kötü prognostik faktör olmadığı bildirilmiştir (63). Fakat rezektabl

T4N0, T4M1 hastalar, direkt cerrahi adayı olduklarından bu grup hasta oldukça azdır. Wisnivesky ve ark. tarafından yapılan çalışmada 7.620 KHDAK tanılı evre 1 hasta dahil edilmiştir ve tedavi başarısının artan tümör çapı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (64). Çalışmamızda patolojik yeniden evrelemede tümör çapının sağkalımı etkileyecek eşik değeri 2,65 cm olarak tespit edilmiş olup bu çaptan büyük tümörlerde sağkalım anlamlı olarak kötü bulunmuştur. Buradaki sonucumuz neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyonu görülen hastalarda saptanan anlamlı iyi sağkalımla paralel olup tedaviye rağmen çapı yüksek olan tümörlerin daha agresif olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Neoadjuvan tedavi sonrası ameliyat edilen hastalardaki patolojik yeniden evrelemenin sağkalıma etkisi ilgi uyandıran bir konudur. Zens ve ark. bununla ilgili bir prognostik skor oluşturmuşlar ve yaptıkları çok değişkenli analizde yüksek rTNM evresinde sağkalımı anlamlı olarak kötü bulmuşlardır (52). Akyıl ve ark. rT ve rN faktörüne göre evrelemede yüksek evrelerde sağkalımın anlamlı kötü olduğunu bildirmiştir (65). Melek ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada neoadjuvan tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış, neoadjuvan grubunda ameliyat sonrası yapılan patolojik evrelemede, evreler arasında anlamlı sağkalım farkı elde edilmiş ve patolojik tam yanıt olan erken evre hastaların sonucunun neoadjuvan tedavi almayanlarınkine benzer olduğu öne sürülmüştür (46). Çalışmamızda hastalar evre 1 ve daha ileri evreler olarak ikiye ayrıldığında, erken evrelerde ortalama sağkalım 92 ay olup 5 yıllık sağkalım %70' in üzerinde idi. Tümör çapının negatif prediktif etkisi, persistan N2'nin ve viabl tümör varlığının

sağkalımı etkilememesi ile yorumlandığında, bu sonuç bize yeniden evrelemede T faktörünün sağkalım etkisinin tümör boyutu ile alakalı olduğunu göstermektedir.

Akciğer kanserinde pnömonektominin kendisinin bir hastalık olduğu ve parankim koruyucu anatomik rezeksiyonların sağkalıma etkisi literatürde vurgulanmıştır (66). Pnömonektominin neoadjuvan tedavi sonrasındaki etkisi ise net değildir. Furrer ve ark. neoadjuvan tedavi sonrası yapılan akciğer rezeksiyonu çalışmalarında ekstended rezeksiyonun sağkalımı kötü etkilemediği ve daha iyi komplet rezeksiyon sağlandığını bildirmişlerdir (42). Brunswicker ve ark. pnömonektomili hastalarda neoadjuvan tedavinin 90 gün ve 1 yıl mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğunu; fakat uzun dönem sağkalımda anlamlı prognostik etkisi olmadığını saptamıştır (67). Broderick tarafından yayımlanan makalede neoadjuvan tedavi sonrasında pnömonektomi yapılan hastalarda operatif mortalite ve genel sağkalım bakımından diğer gruplarla arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (68). Çalışmamızda en iyi ortanca sağkalım lobektomi grubunda iken en kötü sağkalım sublober rezeksiyonlarda idi; pnömonektominin anlamlı bir kötü prognostik etkisi saptanmadı. Çalışmamızın sonucu neoadjuvan tedavi alan hastalarda sublober rezeksiyonların sağkalımı kötü etkilediği, preoperatif solunum fonksiyonu değerlendirmesinde lobektomiyi tolere edemeyen hastalarda cerrahi planı yapılırken daha dikkatli olunması ve mümkün olduğunca sınırlı rezeksiyonlardan kaçınılması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Neoadjuvan tedavi alsın ya da almasın KHDAK için yapılan pulmoner rezeksiyonlarda inkomplet rezeksiyonların kötü sağkalımla ilişkili olduğu bilinen bir antitedir. Collaud ve ark. tarafından yapılan çalışmada peribronşiyal tutulum ve

lenf nodu infiltrasyonunun ileri evre hastalıkta daha sık olduğu ve R1 rezeksiyonun bu durumla ilişkili olmasına rağmen erken evrede dahi R1 rezeksiyonun kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Mikroskopik rezidü tümörün kaynağı bronş veya büyük damarlar; atriyum, göğüs duvarı gibi ekstrasbronşiyal dokular olabilir. Literatürde peribronşiyal R1 rezeksiyon da kötü sağkalımla ilişkilendirilmiş ve büyük damar ve/veya atriyum invazyonu varlığında 5 yıllık sağkalım %14 olarak belirtilmiştir (70). Riquet ve ark. da yaptıkları çalışmada R1 rezeksiyonun kötü prognozla yakın ilişkili olduğunu göstermiş ve R1 rezeksiyon grubunda R0 grubuna göre postoperatif mortalitenin 2 kat fazla olduğunu, komplikasyon sıklığının ise benzer olduğunu saptamışlardır. Ayrıca 5 yıllık sağkalım bakımından komplet ve inkomplet rezeksiyonlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. R1 rezeksiyon grubunda rezidü tümör kaynağı, bronş ve peribronşiyal dokular ise 5 yıllık sağkalım sırası ile %29,3 ve %23,7'dir ve bu değerler ekstrasbronşiyal R1 kaynaklarına göre oldukça yüksektir. Neoadjuvan tedavi almış R1 rezeksiyon grubunda 5 yıllık sağkalım ise %19,8 olarak saptanmıştır (71). Serimizde de literatürle uyumlu olarak R1 rezeksiyon grubunda sağkalım anlamlı olarak kötü idi. Sonucumuz, neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon planlanan ve titiz bir preoperatif değerlendirme sonucu R0 rezeksiyonun şüpheli ya da kesin olarak sağlanamayacağı düşünülen olgularda operasyondan uzak durulmalıdır, görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Birincisi retrospektif bir çalışma olmasının getirdiği doğal kısıtlılıklardır. İkincisi görece olarak az sayıda hasta içermesi ve tek merkez çalışması olmasıdır. Bir diğer kısıtlılık patoloji

sonuçlarının standart olmaması ve bazı sonuçların canlı hücre var ya da yok şeklinde raporlanmış olup canlı tümör yüzdesi verilmemesiydi. Bu yüzden komplet patolojik yanıt, major patolojik yanıt ya da parsiyel yanıt gibi alt gruplar oluşturulamadı ve viabl hücre var ya da yok şeklinde iki grup oluşturuldu. Bir diğer kısıtlılık, bazı hastaların neoadjuvan radyoterapiyi başka merkezde alması idi. Doz bilgisi kesin olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmakla birlikte, radyoterapi uygulaması yapılan cihazın ve verilme tekniklerinin standart olmaması bir dezavantaj olarak görülebilir. Bir diğer kısıtlılık, çalışma tarih aralığında eski hastalar ağırlıklı olduğu için tüm hastalarda moleküler çalışma yapılamaması ve bununla ilgili prognostik gruplar oluşturulamamasıydı. Serimizde neoadjuvan tirozin kinaz inhibitörü sadece 3 hastada uygulanmıştı.

6. SONUÇ

Neoadjuvan tedavinin amacı mortalite ve morbiditeyi arttırmaksızın tümör boyutunu küçültmek, mikrometastazları tedavi etmek, rezektabiliteyi arttırmak ve nihayetinde sağ kalım oranlarını yükseltmektir. Lokal ileri evre akciğer kanserinde preoperatif neoadjuvan kemoterapi ile hasta operabl ve rezektabl duruma gelebilir. Cerrahi tedavi, sadece erken evrede değil tüm evrelerdeki seçilmiş hastalarda sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Bu tez çalışmasında neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu yapılan hastalardaki prognostik faktörler araştırılmıştır. Çalışmamızda genel sağkalım için kötü prognostik faktörler; 65 yaştan büyük olmak, tedaviye rağmen progrese olan tümör, tümör çapının 2,65 cm'den büyük olması, inkomplet rezeksiyon, 8.TNM evrelemesine göre evre 1'den daha yüksek tümör evresi idi. Cinsiyet, tümör histopatolojisi, neoadjuvan tedavi protokolü, viabl tümör varlığı, persistan N2 varlığı ve uygulanan cerrahi tipin sağkalımla anlamlı ilişkisi tespit edilemedi.

7. KAYNAKLAR

1. Global cancer observatory: Cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. [Assessed April 15, 2023]
2. Fowler WC, Langer CJ, Curran Jr WJ, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55(4):986-9.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021;71(3), 209–249.
5. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017, s. 51.
6. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-644.
7. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1):97S-104S.
8. Brosseau S, Pluvy J, Soussi G, Zalcman G, Gounant V. Epidemiology of lung cancer in France and in the world. *La Revue du Praticien*. 2020;70(8):844-8.
9. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *American family physician* 2007; 75(1), 56–63.
10. Kim J, Lee H, Huang BW. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *Am Fam Physician*. 2022 May 1;105(5):487-494.
11. Chan CWC, Richardson A, Richardson J. Managing symptoms in patients with advanced lung cancer during radiotherapy: results of a psychoeducational randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; 41(2):347-357.
12. Iijima Y, Ishikawa M, Iwai S, Motono N, Yamagishi S, Koizumi K, et al. Is extrathoracic metastasis screening necessary for clinical stage IA non-small cell lung cancer? *Science progress* 2022; 105(1), 368504221085152.
13. Tanaka K, Kubota K, Kodama T, Nagai K, Nishiwaki Y. Extrathoracic staging is not necessary for non-small-cell lung cancer with clinical stage T1-2 N0. *The Annals of thoracic surgery* 1999; 68(3), 1039– 1042.
14. Yeung SC, Habra MA, Thosani SN. Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. *Current opinion in pulmonary medicine* 2011; 17(4), 260–268.

15. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153(4):954-85.
16. Antoch G, Statta J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):526–33.
17. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. NCCN.org. 2019; 6.
18. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *American family physician* 2015; 91(4), 250–256.
19. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2022; 17(3), 362–387.
20. Inamura K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Frontiers in oncology*. 2017; 7:193.
21. Liam CK, Andarini S, Lee P, Ho JC, Chau NQ, Tscheikuna J. Lung cancer staging now and in the future. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2015; 20(4), 526–534.
22. Turna A. The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;25(3).
23. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging nonsmall cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143 (5Suppl): e211S–e250S.
24. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;40(3):271-4.
25. Yilmaz U (editorial). Treatment Approaches in Lung Cancer/Akciger Kanserlerinde Tedavi Yaklasimlari. *Nuclear Medicine Seminars*; 2018: Galenos Yayınevi Tic. Ltd.
26. Postmus P, Kerr K, Oudkerk M, Senan S, Waller D, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28: iv1-iv21.
27. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5): e314S–e40S.

28. Shinohara S, Takahashi Y, Masago K, Matsushita H, Kuroda H. The beginning of a new era in induction treatment for operable non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2023;15(2):747-758. doi: 10.21037/jtd-22-957.
29. Blumenthal GM, Bunn PA Jr, Chaft JE, McCouch CE, Perez EA, Scagliotti GV, et al. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1818-1831.
30. Yalman D. Neoadjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Balkan Med J.* 2015 Jan;32(1):1-7.
31. Zhong WZ, Chen KN, Chen C, Gu CD, Wang J, Yang XN, et al. Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:2235-45.
32. Lv C, Fang W, Wu N, Jiao W, Xu S, Ma H, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-IIIb lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial. *Lung Cancer.* 2023; 178:151-156.
33. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:1973-85.
34. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Rubio JC, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol* 2022; 40:2924-33.
35. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50:122-50.
36. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, Lauwers P, Belda-Sanchis J, Van Schil P, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:824-828.
37. Baskan MG. Akciğer Kanseri Nedeniyle Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Cerrahi Rezeksiyon Uygulanmış Hastaların Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi.* Ankara: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2022.
38. Cengiz H, Demirci A, Varım C, Mandel NM, Turna Z. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Sonuçları. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2020;10(3): 450-458.
39. Karaman E, Ulas A, Onder AH, Deligonul A, Orhan SO, Pekcolaklar A. Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer in the COVID-19 Pandemic. *Cureus.* 2022 Sep 28;14(9): e29720.
40. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clin Geriatr Med.* 2017 Nov;33(4):563-577.

41. Sigel K, Bonomi M, Packer S, Wisnivesky J. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1912-7.
42. Furrer K, Weder W, Eboulet EI, Betticher D, Pless M, Stupp R, et al. Extended resection for potentially operable patients with stage III non-small cell lung cancer after induction treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(6):1587-1602.e5
43. Zuin A, Marulli G, Breda C, Bulf R, Schiavon M, Rebusso A, et al. Pneumonectomy for lung cancer over the age of 75 years: is it worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Jun;10(6):931-5; discussion 935.
44. Özkan B, Kaba E, Erus S, Kapdağlı M, Ziyade S, Tanju S, et al. Primer akciğer kanserinde neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalarda akciğer rezeksiyonları: İlk 90 olgunun güncel bilgilerimizle gözden geçirilmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, Ekim 2015.
45. Corsini EM, Weissferdt A, Pataer A, Zhou N, Antonoff MB, Hofstetter WL, et al. Pathological nodal disease defines survival outcomes in patients with lung cancer with tumour major pathological response following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Jan 4;59(1):100-108.
46. Melek H, Çetinkaya G, Özer E, Yentürk E, Sevinç TE, Bayram AS, et al. Pathological complete response after neoadjuvant/induction treatment: where is its place in the lung cancer staging system? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Sep 1;56(3):604-611.
47. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orłowski TM, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):172-8.
48. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer*. 2006 Apr 24;94(8):1099-106.
49. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 May;20(5):497-530.
50. Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004 Dec;78(6):1903-9; discussion 1909.
51. De Cabanyes Candela S, Detterbeck FC. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. *J Thorac Oncol*. 2010 Mar;5(3):389-98.
52. Zens P, Bello C, Scherz A, Koenigsdorf J, Pöllinger A, Schmid RA, et al. A prognostic score for non-small cell lung cancer resected after neoadjuvant

- therapy in comparison with the tumor-node-metastases classification and major pathological response. *Mod Pathol*. 2021 Jul;34(7):1333-1344.
53. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jan;143(1):55-63.
 54. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:654–8.
 55. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982; 82:25–9.
 56. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880–92.
 57. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001 Oct;72(4):1149-54.
 58. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters KM, Kalthor N, et al. University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014;15(1): e42-50.
 59. Junker K, Langner K, Klinker F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: Morphology and prognosis. *Chest* 2001, 120, 1584–1591.
 60. Pataer A, Kalthor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J. Thorac. Oncol* 2012, 7, 825–832.
 61. William WN Jr, Pataer A, Kalthor N, Correa AM, Rice DC, Wistuba II, et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J. Thorac. Oncol*. 2013, 8, 222–228.
 62. Birchard KR, Hoang JK, Herndon JE, Patz EF. Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage nonsmall cell lung cancer do not correlate with survival. *Cancer*. 2009; 115:581–586.
 63. Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):357-64.

64. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. The effect of tumor size on curability of stage I non-small cell lung cancers. *Chest*. 2004 Sep;126(3):761-5.
65. Akyıl M, Tezel Ç, Tokgöz Akyıl F, Gürer D, Evman S, Alpay L, et al. Prognostic significance of pathological complete response in non-small cell lung cancer following neoadjuvant treatment. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2020;28(1):166-174.
66. Sayan M, Bas A, Gokce A, Dikmen AU, Celik A, Kurul IC, et al. Surgical outcomes of sleeve resections performed for non-small cell lung cancer; A single center experience. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(6):829-834.
67. Brunswicker A, Taylor M, Grant SW, Abah U, Smith M, Shackcloth M, et al. North West Thoracic Surgery Collaborative (NWTSC). Pneumonectomy for primary lung cancer: contemporary outcomes, risk factors and model validation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(6):1054-1061.
68. Broderick SR, Patel AP, Crabtree TD, Bell JM, Morgansztern D, Robinson CG, et al. Pneumonectomy for Clinical Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: The Effect of Neoadjuvant Therapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):451-7; discussion 457-8.
69. Collaud S, Bongiovanni M, Pache JC, Fioretta G, Robert JH. Survival according to the site of bronchial microscopic residual disease after lung resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Mar;137(3):622-6.
70. Ratto GB, Costa R, Vassallo G, Alloisio A, Maineri P, Bruzzi P. Twelve-year experience with left atrial resection in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:234–7.
71. Riquet M, Achour K, Foucault C, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Cazes A. Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis. *Ann Thorac Surg*. 2010 Mar;89(3):870-5.

8. ÖZET

NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI OPERE EDİLEN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Akciğer kanseri ülkemizde kadın-erkek cinsiyetinde ve her yaş grubunda yıllık yeni vaka sayısı olarak ilk sıradadır. Evreleme ve preoperatif değerlendirmeden sonra erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde en uygun tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. İleri evre akciğer kanserinde ise multimodal tedavi rejimleri ile cerrahi mümkündür. Bu tez çalışmasında kliniğimizde neoadjuvan tedavi sonrası akciğer ameliyatı uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak incelenerek sağkalımı etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu onayını takiben kliniğimizde neoadjuvan tedavi sonrası 16.02.2012- 06.06.2022 tarihleri arasında ameliyat uygulanan 99 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızda genel sağkalım için kötü prognostik faktörler; 65 yaştan büyük olmak, tedaviye rağmen progrese olan tümör, tümör çapının 2,65 cm'den büyük olması, inkomplet rezeksiyon, 8.TNM evrelemesine göre evre 1'den daha yüksek tümör evresi idi. Cinsiyet, tümör histopatolojisi, neoadjuvan tedavi protokolü, viabl tümör varlığı, persistan N2 varlığı ve uygulanan cerrahi tipin sağkalımla anlamlı ilişkisi tespit edilemedi. Sonuç olarak; cerrahi tedavi, sadece erken evre akciğer kanserinde değil tüm evrelerdeki seçilmiş hastalarda sağkalım avantajı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, neoadjuvan tedavi

9. SUMMARY

COMPARISON OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER OPERATED AFTER NEOADJUVANT TREATMENT

Lung cancer takes place on the top in our country in terms of the number of new cases per year in both female and male genders and in all age groups. After staging and preoperative evaluation, surgical resection is the most appropriate treatment option for early-stage non-small cell lung cancer. In advanced lung cancer, surgery is possible with multimodality treatment regimens. In this study, it was aimed to investigate the factors affecting survival by retrospectively examining the data of non-small cell lung cancer patients who underwent surgery after neoadjuvant therapy in our clinic. Following the approval of the Ethics Committee, 99 patients who underwent lung surgery after neoadjuvant therapy in our clinic between 16.02.2012 and 06.06.2022 were included. Poor prognostic factors for overall survival in our study are being older than 65 years, tumor progressing despite treatment, tumor diameter greater than 2.65 cm, incomplete resection, and tumor stage higher than stage 1 according to TNM classification 8th edition. There was not significant correlation between survival and gender, tumor histopathology, neoadjuvant treatment protocol, presence of viable tumor, presence of persistent N2, and type of surgery performed. In conclusion, surgical treatment provides a survival advantage not only in early stages, but also in selected patients at all stages of non-small cell lung cancer.

Keywords: Surgery, non-small cell lung cancer, neoadjuvant therapy

10. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.02.2023-E.571041



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-604.01.02-571041
Konu : Değerlendirme ve Onay

01.02.2023

Sayın Doç. Dr. Muhammet SAYAN
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Muhammet SAYAN, Nur Dilvin ÖZKAN KOYUNCUOĞLU, Şevki Mustafa DEMİRÖZ, Ali ÇELİK, Olgun Kadir ARIBAŞ, Abdullah İrfan TAŞTEPE ve İsmail Cüneyt KURUL'dan oluşan, Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı Arş.Gör.Nur Dilvin ÖZKAN KOYUNCUOĞLU'nun, Doç.Dr.Muhammet SAYAN'ın danışmanlığında yürüttüğü uzmanlık tez çalışması olan "*Neoadjuvan Tedavi Sonrası Opere Edilen Akciğer Kanseri Hastalarda Prognostik Faktörlerin Araştırılması*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 13.12.2022 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2023 -93

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BS47NZU5J3

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>



Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Nur Dilvin

Soyadı: ÖZKAN KOYUNCUOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: Trabzon, 16.07.1993

Eğitimi:

Tıpta Uzmanlık, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri, Türkiye
2018-2023

Lisans, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye 2011 -2017

Temel Eğitim, TED Ankara Koleji Vakfı Özel Okulları, Türkiye

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca, İtalyanca

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Göğüs Cerrahisi Derneği

Türk Toraks Derneği

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

European Society of Thoracic Surgeons

European Respiratory Society

ESERLER

A. Dergilerde Yayımlanan Makaleler:

1. Satır-Türk M, Akarsu I, Tombul I, Kankoc A, Ozkan ND, Valiyev E, et al
"The analysis of pleural complications of COVID-19 pneumonia," Turkish
Journal of Medical Sciences: 2021, Vol. 51: No. 6, Article 3.
2. Baş A, Valiyev E, Özkan ND, Tombul İ, Yonat S, Sayan M, Kurul İC. A
Rare Entity: Primary Pulmonary Meningioma. Turk Patoloji Derg.
2023;39(1).
3. Sayan M, Kankoc A, Ozkan D, Celik A, Kurul IC, Tastepe AI. Prognostic
Analysis of Primary Pulmonary Malignant Mesenchymal Tumors Treated
Surgically. J Chest Surg. 2021 Oct 5;54(5):356-360.
4. Sayan M, Turk MS, Ozkan D, Kankoc A, Tombul I, Celik A.
Hemopneumothorax as an Unusual and Delayed Complication of
Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Case Report. J Chest Surg. 2021
Dec 5;54(6):521-523.

5. Ozkan ND, Bas A, Valiyev E, Sayan M, Celik A, Tastepe AI. "Thoracoscopic Thoracic Duct Ligation for the Management of Postoperative Chylothorax," Gazi Medical Journal, vol.32, no.1, pp.141-143, 2021.
6. Ozkan ND, Valiyev E, Sayan M, Kale A, Emmez H, Celik A. "Salvage Surgery for Pancoast Tumor with Vertebral Invasion," Gazi Medical Journal, vol.32, no.1, pp.138-140, 2021.
7. Sayan M, Ozkan D, Kankoc A, Tombul I, Celik A, Kurul IC, Tastepe AI. Is Gamma-Glutamyl Transferase A Prognostic Indicator For Early-Stage Lung Cancer Treated Surgically? Wiad Lek. 2021;74(8):1804-1808.
8. Sayan M, Akarsu I, Tombul I, Kankoc A, Ozkan N, Valiyev E, et al. The prognostic significance of the systemic immune-inflammatory index in surgically treated non-small cell lung cancers. Current Thoracic Surgery, 2020, 5(3), 103- 107.

B. Kitap ve Kitap Bölümleri

1. Akciğer Kanserinde Videotorakoskopik (VATS) Lobektomi, Ozkan ND, Sayan M, Celik A. Research in Health Sciences, Doç. Dr. Veysel Temel, Editör, Duvar Yayınları, ss.103-112,2020.

C. Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

1. Pnöminektomi Yapılan Akciğer Kanseri Hastalarda Solunum Fonksiyonları Solunum Kas Kuvveti ve Fiziksel Aktivite Seviyesinin Sağlıklılarla Karşılaştırılması. Serttaş Güven G, Boşnak Güçlü M, Özkan Koyuncuoğlu ND, Çelik A, Kurul İC. 8. Ulusal Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Kongresi, 08 Mayıs 2021.
2. Bir Olgu Sunumu: Primer Özefagus ve Akciğer Malignitesi Birlikteliği. Çelik A, Özkan ND, Baş A, Sayan M, Kurul İC, Yüksel O, Taştepe AI. Türk Toraks Derneği Torasik Onkoloji Sempozyumu, Türkiye, 2-3 Kasım 2019.
3. Rezekte Edilen Akciğer Adenokarsinomların Histopatolojik Alt Tipine Göre Analizi: Tek Merkez Deneyimi. Özkan ND, Baş A, Sayan M, Çelik A, Kurul İC, Taştepe AI. 41. Uluslararası Katılımlı TÜSAD Kongresi, Türkiye, 26 -29 Ekim 2019.
4. Tüp Torakostomi Sonrası Gelişen Horner Sendromu. Özkan ND, Valiyev E, Şatır Türk M, Baş A, Gökçe A, Sayan M, Çelik A, Kurul İC, Taştepe AI. TÜSAD 40. Ulusal Kongre, Türkiye, 13 -16 Ekim 2018.
5. Comparison Of Conventional Culture Containers And Bactec Blood Culture Media Methods For Detection Of Bacterial Microorganism In Empyema. Ozkan D, Tombul I, Aslan T, Sayan M, Celik A, Kurul IC. 30th ESTS Meeting, The Netherlands, 19-21 June 2022.