



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

2. GÖĞÜS CERRAHİ KLİNİĞİ

**Akciğer Adenokarsinomlarında Hava Boşlukları İçerisi
Tümör Yayılımı (STAS) Pozitifliğinin Prognosa Etkisi**

Dr. Umut Kilimci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

2. GÖĞÜS CERRAHİ KLİNİĞİ

**Akciğer Adenokarsinomlarında Hava Boşlukları İçerisi
Tümör Yayılımı (STAS) Pozitifliğinin Prognoza Etkisi**

Dr.Umut Kilimci

**Tez Danışmanı
Op. Dr. Aysun Ölçmen**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2023

Teşekkür

Asistanlığım boyunca iyi bir cerrah olmanın yanında iyi hekimliğin insani yanını da gösteren saygıdeğer hocam Op. Dr. Aysun Ölçmen'e,

Aynı klinikte çalışma fırsatı bulamamış olmama rağmen tecrübeleriyle yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Muzaffer Metin'e, Prof. Dr. Levent Cansever'e, Doç. Dr. Mehmet Ali Bedirhan'a ve Doç. Dr. Özkan Saydam'a,

Bir kıdemli, bir uzman, bir hoca olmasının yanında 5 yıl boyunca gerçek manada bir abi olan, her konuda yanımızda olan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum değerli abim Doç. Dr. Mustafa Vedat Doğru'ya,

Geniş ufkuyla bizim de ufkumuzu açan, akademik nosyonuyla olduğu kadar hoş muhabbetiyle de keyif veren Doç. Dr. Celal Buğra Sezen'e,

Cerrah olarak yetişmemde büyük katkıları olan, desteklerini her zaman hissettiğim kıymetli abilerim Doç. Dr. Güven Olgaç'a, Op. Dr. Deniz Sansar'a, Op. Dr. Özgür İşgörücü'ye ve bunun ötesinde tez yazma sürecimde de katkıları olan Doç. Dr. Kemal Karapınar'a,

Asistanlığımda birlikte çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Cemal Aker'e, Op. Dr. Ali Murat Akçıl'a, Doç. Dr. Yunus Seyrek'e, Doç. Dr. Volkan Erdoğan'ya, Op. Dr. Yaşar Sönmezoglu'na, Prof. Dr. Aslı Gül Temel'e ve şu anda uzaklarda olan Op. Dr. Altan Ceritoğlu'na,

Asistanlığımın ilk yıllarında kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Celalettin Kocatürk'e, Prof. Dr. Hasan Akın'a, Doç. Dr. Seyyit İbrahim Dinçer'e, Doç. Dr. Ali Cevat Kutluk'a,

Başta Op. Dr. Salih Bilen, Dr. Abdulsamed Alp, Dr. İnanç Yazıcı, Dr. Didem Zirek ve Dr. Ezgi Kılıçarslan olmak üzere, birlikte asistanlığımı yaptığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Cerrahi ekibi olarak bir takım halinde çalıştığımız ve desteklerini bizden esirgemeyen tüm anestezi hekimlerimize,

Özellikle sorumlu hemşiremiz Sultan Aydın ve 2. Cerrahi servisi ekibi başta olmak üzere, her zaman işlerimizi kolaylaştıran, keyifle çalıştığımız tüm servis ve ameliyathane hemşirelerine, personellerine, anestezi teknikerlerine,

Ve son olarak aileme;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman her koşulda en büyük destekçim olan biricik annem Hüsne Kilimci'ye, babam Halit Kilimci'ye ve abim Çağlar Kilimci'ye,

Hayatımıza neşe katan ablam Özlem Kilimci'ye ve biricik yeğenim Bilge Kilimci'ye,

İkinci ailem olan Yıldız Selçukoğlu'na ve Suat Selçukoğlu'na,

Her sabah güne birlikte başladığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, hayatımın ışığı, eşim Dr. Özge Selçukoğlu Kilimci'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Umut Kilimci

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1. Akciğer Kanseri Etiyoloji ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Akciğer Kanseri Alt Tipleri.....	4
2.1.3. Akciğer Kanseri Evreleme.....	6
2.1.4. Akciğer Kanseri Tanı ve Tarama.....	6
2.1.5. Akciğer Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	9
2.2. Hava Boşlukları İçerisi Tümör Yayılımı (STAS)	10
2.2.1. STAS Nedir?	10
2.2.2. STAS Tarihçesi.....	11
2.2.3. STAS Alt Tipleri.....	11
2.2.4. STAS mı, Bulaş mı?	12
2.2.5. Adenokarsinom Dışı Akciğer Kanseri STAS.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. Olgular.....	13
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar	13
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	13
3.2. Yöntem.....	14
3.2.1. Klinik Yöntem.....	14
3.2.2. İstatistiksel Yöntem.....	16
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

STAS	: Hava boşlukları içerisi tümör yayılımı
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi ile kombine bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
SFT	: Solunum fonksiyon testi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
TNM	: T: Primer tümör N: Lenf Nodu M: Uzak Metastaz
DFS	: Hastalıksız sağkalım
OS	: Genel sağkalım
GLOBOCAN	: Küresel Kanser Gözlem Verisi
NCCN	: Ulusal Genişletilmiş Kanser Ağı
IASCL	: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu
LDCT	: Düşük doz akciğer bilgisayarlı tomografisi
FOB	: Fiberoptik bronkoskopi
TBİA	: Transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi
TTİA	: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
İT	: İmmünoterapi
SBRT	: Stereotaktik vücut radyoterapisi
AİS	: Adenokarsinoma in-situ
ADH	: Antidiüretik hormon
VATS	: Video yardımcı göğüs cerrahisi
RATS	: Robot yardımcı göğüs cerrahisi
CO	: Karbonmonoksit

CCI	: Charlson komorbidite endeksi
HR	: Risk katsayısı (Hazard ratio)
CI	: Güven aralığı (Confidence interval)
FDG	: 18F-Florodeoksiglukoz
GGO	: Buzlu cam alanları (ground-glass opacity)
IQR	: Çeyrekler açıklığı (Interquartile range)



TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: 2015 WHO Akciğer Kanseri Sınıflaması

Tablo 2: Akciğer Kanseri 8. TNM Sınıflaması

Tablo 3: Akciğer Kanseri 8. TNM Sınıflamasına Göre Evreler

Tablo 4: Hastaların Demografik Dağılımları

Tablo 5: Yapılan Operasyonlar ve Gruplara Göre Dağılımları

Tablo 6: Hastaların 8. TNM Evrelemesine Göre Dağılımları

Tablo 7: Gruplara Göre Metastaz Yerleri

Şekil 1: Çalışmaya Dahil Edilen ve Dışılanan Hastalar

Şekil 2: Hastaların Gruplara Göre OS ve DFS Analizleri

Şekil 3: N durumu Alt Gruplarına Göre OS ve DFS Analizleri

Şekil 4: Evrelere Göre Ayrılmış OS ve DFS Analizleri

Şekil 5: Erken Evre STAS (+) Hastaların Operasyon Türüne Göre DFS Analizi

Şekil 6: Cox Regresyon oklu Değişken Hesaplamaları

ÖZET

Amaç: Akciğer kanserinin cerrahi rezeksiyon sonrası prognozunu belirleyen faktörler araştırmacıların merceği altındadır. 2013 yılında akciğer adenokarsinomlarında tanımlanan hava boşlukları içerisi tümör yayılımı (STAS), yapılan çalışmalarda prognoza etki eden bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz de bu çalışmamızda patolojik STAS pozitifliğinin akciğer kanseri hastalarındaki prognostik etkisini, evrelemedeki yerini ve olası tedavi olanaklarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2018 – Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemizde opere edilip adenokarsinom tanısı alan hastaların prospektif olarak tutulan verileri retrospektif olarak incelendi. Kriterlere uyan 518 hasta STAS(-) ve STAS(+) olarak gruplandırıldı. Hastaların genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) verileri gruplar arasında analiz edildi.

Bulgular: STAS (-) grubunda 394 (%76.0), STAS (+) grubunda 124 (%24.0) hasta olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Hastaların median yaşı 61 (31-81), 376 (%72.6)'sı erkek, 142 (%27.4)'ü kadın idi. N2 hasta grubunda STAS pozitifliği anlamlı olarak yüksek görüldü ($p=0.027$). STAS (-) grubunda median OS 43 ay, STAS (+) grubunda 36.5 ay olarak bulundu. Median DFS ise STAS (-) grubunda 40 ay, STAS (+) grubunda 26 ay olarak görüldü. Çoklu değişkenler değerlendirmesi için yapılan Cox regresyon modellemesinde STAS pozitifliğinin OS için risk katsayısı (HR) 1.850 (1.263-2.709 %95 CI), DFS için ise 2.206 (1.642-2.963 %95 CI) olarak hesaplandı. STAS (+) hasta grubunda OS ($p=0.011$), DFS ($p<0.001$) ve 2 yıllık DFS ($p<0.001$) oranı anlamlı olarak daha düşük bulunurken, 2 yıllık OS oranında anlamlı bir farklılık görülmedi. Ayrıca evre 3 hastalarda STAS pozitifliğinin OS ve DFS üzerine etkisinin olmadığı, erken evre STAS (+) hastalarda da adjuvan onkolojik tedavinin fayda sağlamadığı diğer bulgular arasında yerini aldı.

Sonuç: Nispeten yeni bir kavram olan ancak sıklıkla incelenen STAS, literatürde özgün bir kötü prognostik faktör olarak yerini almıştır. Ancak henüz ortak bir tedavi algoritması içerisinde yer bulamamıştır. STAS pozitif hastaların evrelemedeki yeri, multimodal tedavi gerekliliği, intraoperatif yaklaşım ve postoperatif takip gibi konularda daha kapsamlı çalışmalar yapılarak, uygun takip ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, sağkalım, STAS

ABSTRACT

Aim: Factors determining the prognosis of the disease after surgical resection are continuously studied by many lung cancer researchers. Spread through air spaces (STAS), which was defined in lung adenocarcinomas in 2013 and has emerged as a factor affecting prognosis in recent studies. In this study, we aimed to investigate the prognostic effect of pathological STAS positivity in patients with lung cancer, its place in staging and viability of possible treatment options.

Material and Method: The prospectively kept data of patients who were performed anatomical resection in our hospital between March 2018 and May 2021 and were diagnosed with adenocarcinoma were analyzed retrospectively. 518 patients were included and divided into 2 groups as STAS (-) and STAS (+). The patients' overall survival and disease-free survival data were analyzed between groups.

Results: Groups were formed as 394 (76.0%) patients in STAS (-) group and 124 (24.0%) patients in STAS (+) group. The median age of the patients was 61 (31-81), 376 (72.6%) were male and 142 (27.4%) were female. STAS positivity was found to be significantly higher in the N2 patient group ($p=0.027$). Median overall survival (OS) was 43 months in the STAS (-) group and 36.5 months in the STAS (+) group. Median disease-free survival (DFS) was 40 months in the STAS (-) group and 26 months in STAS (+) group. The hazard ratio (HR) of STAS positivity for OS was calculated as 1.850 (1.263-2.709; 95% CI) and 2.206 (1.642-2.963; 95% CI) for DFS in multivariate Cox regression analysis. While OS ($p=0.011$), DFS ($p<0.001$) and 2-year DFS ($p<0.001$) rates were found to be significantly lower in STAS (+) patient group, there was no significant difference in 2-year OS rate. In addition, it was found that STAS positivity did not have an effect on OS and DFS in stage 3 patients, and that adjuvant treatment did not have better survival results in early stage STAS (+) patients.

Conclusion: STAS is a relatively new concept but frequently studied by many researchers. It has taken its place in the literature as a poor prognostic factor. However, it has not yet found a place in a common treatment algorithm. It is necessary to develop appropriate treatment methods by conducting more comprehensive studies on subjects such as the

place of STAS-positive patients in staging, the necessity of multimodal treatment, intraoperative approach and postoperative follow-up.

Keywords: Lung cancer, survival, STAS



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve en çok ölüme sebebiyet veren kanser türüdür ve gün geçtikçe insidansında artış görülmektedir (1). Akciğer kanserinin temel olarak 2 türü vardır. Bunlar; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve Küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (KHDAK). KHDAK daha sık görülmektedir ve cerrahi tedaviye daha uygundur. Erken evre akciğer kanserlerinde altın standart tedavi uygun anatomik cerrahi rezeksiyonu takiben, yeterli mediastinal lenf nodu örneklemesidir (2). Böylelikle uygun evreleme yapılarak onkolojik tedavi ve kontrollerin uygun şekilde yapılabilmesi amaçlanmaktadır.

Akciğer kanseri hastalarının prognozunun en önemli belirteci hastalığın evresidir. Günümüzde evreleme, 2017 yılında yayınlanan 8. TNM (T: Primer tümör N: Lenf Nodu M: Uzak Metastaz) evreleme sistemine göre yapılmaktadır (3). Güncel verilere göre revize edilen bu sistemde, belli başlı koşullarda eksiklik bulunmaktadır ve yakın gelecekte de güncellenmesi beklenmektedir.

Birçok branş, bu hastalığın önlenmesi, tanı ve tedavisinde ortaklaşa bir çalışma yürütmektedir. 2013 yılında ilk defa Onozato ve ark. (4) tarafından tanımlanan ve patoloji piyeslerinden edinilen bir bulgu olan “hava boşlukları içerisi tümör yayılımı (STAS)”, günümüzde birçok yayın tarafından izole kötü prognostik bir veri olarak değerlendirilmektedir. Henüz evreleme sistemine de dahil edilmeyen bu olgunun günlük pratiğe geçebilmesi için üzerine konsensüs oluşabilecek kadar detaylı ve kesin veriler bulunmamaktadır.

Biz de bu çalışmamızda bir KHDAK türü olan adenokarsinomlarda tespit edilen STAS pozitifliğinin, hastalığın prognozuna etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmanın hipotezleri:

1. STAS pozitifliğinin, hastalarda daha kötü hastalısız sağkalım (DFS) ve ortalama sağkalıma (OS) sebep olduğu,
2. STAS pozitifliğinin, diğer kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğu,
3. STAS pozitifliği olan hastaların erken evrede de olsa adjuvan onkolojik tedaviden fayda görebileceği,

4. STAS pozitifliği olan ve segmentektomi yapılan hastaların lobektomi yapılan hastalara göre daha kötü OS ve DFS sonuçlarına sahip olduğu,
5. STAS pozitifliğinin ileride açıklanacak evreleme sisteminde yer alması gerektiği şeklinde dir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Akciğer Kanseri Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, dünyada kanser sebepli ölümlerin başında gelmektedir (8). Gelişmiş ülkelerde insidansı gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır (1). Küresel Kanseri Gözlem Verisi (GLOBOCAN)'ın 2018 de yayınladığı kanser taramalarında, akciğer kanserinin, tüm kanser hastalarının %11.6'sı olacak şekilde en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerinin %18.6'sından sorumlu olarak, en çok mortaliteye sebebiyet veren kanser olduğu belirtilmiştir (9). Aynı çalışmada akciğer kanserinin, erkek cinsiyette en sık görülen ve kansere bağlı ölüme en çok sebebiyet veren kanser olduğu, kadınlarda ise sıklıkta meme kanseri ve kolorektal kanserlerin ardından 3., mortalite açısından ise meme kanserinin ardından 2. Sırada geldiği görülmüştür.

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin tüketimi akciğer kanserinin en önemli sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Her yıl 1 milyondan fazla kişi akciğer kanseri sebebiyle hayatını kaybederken, gitgide artan sigara tüketimi nedeniyle bu sayı her yıl artmaktadır. Yapılan hesaplamalarda, sigara tüketimine bağlı olarak 2035 yılında dünya çapında akciğer kanseri sebebiyle olan ölüm sayısının ikiye katlanarak yılda 2 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir (13). Akciğer kanseri erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Bunun da en önemli sebebinin sigara kullanımının erkekler arasında daha yaygın olması olarak düşünülmektedir (12).

Sigara ve diğer tütün ürünleri kullanımı dışında akciğer kanseri etiyolojisinde önemli yeri olan kimyasallar bulunmaktadır ve bunların bir kısmı mesleki risk olarak karşımıza çıkmaktadır. 2005 yılında Driscoll ve ark. tarafından yapılan çalışmada başta Radon olmak üzere 28 adet kimyasalın akciğer kanseri riskini artırdığı yazılmıştır (15). 2018 yılında Loomis ve ark. tarafından yapılan güncellemede bu sayı akciğer kanseri için 46 olarak güncellenmiş ve en riskli kimyasallar şöyle sıralanmıştır: Radon, bis (klorometil) eter, klorometil metil eter, kömür katranı zifti, kükürt, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom (VI) bileşikleri, nikel, asbest, dış ortam hava kirliliği, silika tozu, kuvars,

kaynak dumanı, dizel motor egzoz dumanı, plütonyum. Kimyasallar dışında X Işını ve Gama radyasyonu da karsinojenik olarak belirtilmiştir (16).

Ülkemizde ise Türk Toraks Derneği'nin 2013 yılında yayınladığı "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası" projesinde her yıl yaklaşık 30000 yeni akciğer kanseri tanısı alındığı hesaplanmıştır. Akciğer kanserlerinin %80.7'si KHDAK, %16.4'ü KHAK ve %2.9'u ise diğer alt tiplerdir. İnsidans hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile birlikte artmaktadır. Türkiye'de akciğer kanserine yakalanan hastaların yaş ortalaması 60 olup, %90.4'ü erkektir. En sık rastlanan tip skuamöz hücreli karsinom (SCC) iken 45 yaş altı genç popülasyonda ve kadınlarda en sık adenokarsinom saptanmaktadır. Olguların tanı konduğu sırada %47'si metastatik evrede iken, %37'si lokal ileri evrede, sadece %16'sı cerrahi tedaviye uygun evrede yakalanmaktadır (10). 2017 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı kanser istatistiklerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser iken, kadınlarda 4. Sırada görülmektedir (14). Yine aynı çalışmada adenokarsinom oranı %47.7, skuamöz hücreli karsinom %36.8, büyük hücreli karsinom %1.9 ve KHAK %16.5 olarak bulunmuş ve bu raporla birlikte dünya çapında artış gösteren adenokarsinom sayısının ülkemizde de skuamöz hücreli karsinomun önüne geçtiği görülmüştür.

2.1.2. Akciğer Kanseri Alt Tipleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) en son 2015 yılında yaptığı güncellemede, akciğer kanseri epitelyal, mezenkimal, lenfositik, ektopik ve metastatik şeklinde 5 ana başlıkta toplanmıştır (6). Bunların %90 – 95 kadarını epitelyal başlığı altındaki karsinomlar oluşturur (7). Karsinomlar ise klinik olarak iki başlık altında incelenir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) bu grubun %15 ini oluştururken, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ise %85 ini oluşturmaktadır (5).

Adenokarsinom en sık görülen akciğer kanseri türüdür ve tüm akciğer kanserlerinin %40'ını oluşturur (6). Daha çok küçük havayollarındaki alveollerde oluşma eğilimindedir. Bu sebeple periferik kitle şeklinde görülmeleri, göğüs duvarı invazyonu yapmaları daha sık gözlenir (17). İmmünohistokimyasal olarak TTF-1 ve napsin A ile boyanır. Sigara içmeyen hastalarda ve gençlerde daha çok görülen tiptir. Adenokarsinoma

Tablo 1: 2015 WHO Akciğer Kanseri Sınıflandırması

Epitelyal Tümörler	Papillomlar
Adenokarsinom	Skvamöz hücreli papillom
Lepidik tip adenokarsinom	Glandüler papillom
Asiner tip adenokarsinom	Miks papillom
Papiller tip adenokarsinom	Adenomlar
Solid tip adenokarsinom	Sklerozan Pnömositoma
Skvamöz hücreli karsinom (SCC)	Müsinöz kistadenom
Keratinize tip SCC	Papiller adenom
Non-keratinize tip SCC	Alveoler adenom
Bazaloid tip SCC	Müköz bez adenomu
Preinvaziv in-situ SCC	Mezenkimal Tümörler
Nöroendokrin Tümörler	Pulmoner hamartom
Küçük hücreli karsinom	Kondroma
Büyük hücreli karsinom	Myoepitelial tümörler
Tipik karsinoid tümör	Pulmoner sarkomlar
Atipik karsinoid tümör	Pulmoner blastoma
Diffüz İdyopatik Pulmoner Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi	Perivasküler epiteloid tümörler (PEComatöz Tümörler)
Adenosquamöz karsinom	Lenfositik Tümörler
Pleomorfik karsinom	Lenfomalar
İğsi hücreli karsinom	Lenfoid granülomatozis
Dev hücreli karsinom	Langerhans hücreli histiositozis
Karsinosarkom	Erdheim-Chester hastalığı
Pulmoner Blastom	Ektopik Tümörler
Tükrük Bezi Tipi Tümörler	Germ hücreli tümörler
Mukoepidermoid karsinom	İntrapulmoner timoma
Pleomorfik adenom	Melanom
Adenoid kistik karsinom	Menenjiom
Myoepitelyal karsinom	Metastatik Tümörler

in situ (AİS), minimal invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom şeklinde alt tiplere ayrılır. WHO 2015 Akciğer kanseri sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir (Tablo 1).

2.1.3. Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanserinin prognozunun ve tedavisinin temel ölçütü hastalığın evresidir. Bu nedenle doğru evreleme hastanın takip ve tedavisinde büyük önem taşır. Kullanılan en güncel evreleme sistemi 2017 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (International Assosiation for The Study of Lung Cancer- IASCL) tarafından yayınlanan 8. TNM (T: primer hastalığın evresi, N: lenf nodu, M: uzak metastaz) evreleme sistemidir (18). Bu sistemin önümüzdeki yıl güncellenmesi beklenmektedir. 8. TNM Evreleme sistemi Tablo 2 ve Tablo 3’te gösterilmiştir.

2.1.4. Akciğer Kanserinde Tanı ve Tarama

Akciğer kanseri erken evrede yakalandığı zaman yüz güldürücü tedavi sonuçları alınabilen ancak klinik pratikte genellikle ileri evrede yakalanan bir hastalıktır (24). Erken evre akciğer kanseri nadiren semptomatik olup, semptomlar genellikle invazyonlara ve metastazlara bağlı oluşmaktadır (20). Hastalar genellikle öksürük, kilo kaybı, dispne, göğüs ağrısı, pnömoni, hemoptizi gibi semptomlarla başvurur. İleri evre vakalar ise metastaz veya invazyona bağlı disfoni, disfaji, superior vena kava sendromu, plevral efüzyon, kaşeksi gibi semptomlarla başvurabilmektedir. Aynı zamanda akciğer kanseri %10 kadar hastada, hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, cushing sendromu, akromegali, hipoglisemi, karsinoid sendrom gibi çeşitli paraneoplastik sendromlara sebebiyet vermektedir (19).

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastada ilk yapılması gereken tetkik bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülemedir. BT görüntülemesinde nodül veya kitle formasyonu görülen hastada pozitron emisyon tomografisi ile kombine bilgisayarlı tomografi (PET-BT) görülmesi hem kitlenin malignite potansiyeli açısından hem de lenf nodu ve/veya uzak metastazların fark edilebilmesi açısından önemlidir (22). Şüpheli mediastinal lenf

Tablo 2: Akciğer Kanseri 8. TNM Sınıflaması

T	Primer Tümör Durumu
Tx	Primer tümör belirlenemiyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in-situ
T1	Tümör çapı ≤ 3 cm. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrili ve ana bronş ile ilişkisi yok.
T1mi	Minimal invaziv karsinom
T1a	Tümör ≤ 1 cm
T1b	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T1c	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip: • Ana karina invazyonu olmaksızın, ana bronşu tutan tümör • Visseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki özelliklerden birisine sahip: • Göğüs duvarı, parietal plevra, frenik sinir veya perikard invazyonu. • Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü veya nodülleri.
T4	Tümör > 7 cm veya aşağıdaki özelliklerden birisine sahip: • Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra veya ana karina invazyonu • Aynı akciğerde fakat farklı lob yerleşimli tümör nodülü veya nodülleri.
N	Lenf Nodu Durumu
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok.
N1	Aynı taraf intrapulmoner ve/veya hiler lenf nodlarının tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler ve/veya herhangi bir taraf supraklavikuler lenf nodlarına metastaz.
M	Metastaz Durumu
M0	Uzak metastaz yok.
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı ve/veya nodüller Karşı akciğer tümör nodülü veya nodülleri
M1b	Tek uzak organ metastazı
M1c	Tek organda multipl metastazlar veya birden çok organda metastazlar

Tablo 3: Akciğer Kanseri 8. TNM Sınıflamasına Göre Evreler

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

nodlarının da endobronşial ultrasonografi (EBUS) ve/veya mediastinoskopi ile invaziv örneklenmesi ve yeterli materyal alınarak incelenmesi doğru evreleme açısından önem arz etmektedir (23). Ayrıca şüphelenilen hastalarda ve ileri evre tümörlerde, PET-BT ile ayırt edilemeyen ve en sık görülen uzak metastaz bölgesi olan beyin metastazlarının ekartasyonu için kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) gerekmektedir (26).

Primer tümörün tanısına ulaşmak için de fiberoptik bronkoskopi (FOB) eşliğinde biyopsi, transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBİA), balgam sitolojisi, transtorasik iğne biyopsisi (TTİA) veya operasyon esnasında kitlenin örneklenmesi ve frozen çalışılması gibi teknikler uygulanabilir. Plevral efüzyonu olan hastalarda plevra metastazını göstermek için plevral mayi sitolojisi veya plevra biyopsisi yapılabilir (25).

Yapılan görüntülemeler ve uygun evreleme sonucunda operasyona uygun olduğu düşünülen hastalarda, hastanın da fizyolojik olarak operasyona uygunluğunun test edilmesi gerekmektedir. Hastaların solunum kapasitesini ölçmek için solunum fonksiyon testi (SFT), kardiyopulmoner egzersiz testi veya türevleri yapılmalı, fizyolojik uygunluk

görülmelidir (27). Ayrıca hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak, ilgili branşların görüşü alınmalı, operasyon kararları bu durumlar ışığında verilmelidir.

Akciğer kanserinin geç semptom vermesi, sigara ve yaş ile yüksek ilişkisi, erken evre sonuçları iyi olmasına karşın ileri evrede yüksek mortalite görülmesi gibi özellikleri, akciğer kanserini tarama programı için uygun bir hastalık durumuna getirmektedir. İlk olarak 2011’de başlanan çalışmalar sonucunda, 55-80 yaş arası olup 30 paket-yıl sigara öyküsü olan her bireyin yıllık düşük doz akciğer bilgisayarlı tomografisi (LDCT) ile taranması faydalı bulunmuştur (21). ABD, Çin gibi ülkelerde akciğer kanseri taraması programı yürütülmekte olup, 2023 itibariyle ülkemizde aktif tarama programı uygulanmamaktadır.

2.1.5. Akciğer Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Akciğer kanserinin tedavisine karar verirken hastanın genel durumu, hastalığın evresi, tümörün türü göz önünde bulundurulmalıdır. KHAK genellikle daha agresif seyirli olup, tanı anında daha ileri evrelerde olduğu görülmektedir. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)’ye duyarlı olmaları ve yaygın hastalık olarak yakalanmaları sebebiyle genellikle cerrahiye uygun değildir. Ancak erken evrede fark edilen KHAK için cerrahi rezeksiyon ve multimodal tedavinin yüz güldüren sonuçları olduğu gösterilmiştir (28,29).

Erken evre KHDAK için altın standart tedavi yöntemi anatomik cerrahi rezeksiyondur. Tanı anında operasyona uygun olma oranı yayınlarda %20-25 arasında gösterilmektedir (30). Lokal ileri evre hastalıklarda ve lenf nodu pozitifliği olan hastalarda operasyondan önce neoadjuvan KT veya KT + RT verilmesinin sağkalıma fayda sağladığı gösterilmiştir (31). Aynı zamanda operasyon sonrasında da adjuvan onkolojik tedavinin fayda sağladığı gruplar mevcuttur. Klinik olarak kullanılan birçok multimodal tedavi algoritması bulunmakta olup, Ulusal Genişletilmiş Kanseri Ağ (NCCN)’nin 2018 yılında kullanıma sunduğu kılavuz, klinisyenler tarafından sıkça kullanılmaktadır (32).

Son yıllarda yaşanan immünolojik gelişmeler ışığında geliştirilen immünoterapi (İT) rejimleri hem neoadjuvan hem adjuvan tedavide, özellikle de ileri evre hastalarda standart KT – RT rejimlerine kıyasla, daha olumlu sağkalım sonuçları sunmaktadır (33).

Yakın gelecekte immünoterapi rejimlerinin, multimodal tedavi kılavuzlarında yer alması beklenmektedir.

Akciğer kanseri cerrahisinin temeli tümörlü dokunun komplet rezeksiyonudur. Standart işlem anatomik rezeksiyon olup, en sık tercih edilen yöntem tümörün bulunduğu lobun tamamen çıkarılması şeklinde tanımlanan lobektomidir (34). Ancak lobektomi ile uygun cerrahi sınırların yakalanamadığı durumlarda bilobektomi ve pnömonektomi tercih edilebilir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda 2 cm'den küçük periferik lezyonlarda, yalnızca tümörün içinde bulunduğu segmentin çıkarıldığı segmentektominin de lobektomi ile benzer sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (35). Fonksiyonel yetersizlik, komorbidite gibi sebeplerle anatomik rezeksiyon yapılamayan boyut olarak küçük tümöre sahip seçilmiş hastalarda anatomik olmayan bir rezeksiyon şekli olan wedge (kama) rezeksiyonu da yapılabilmektedir (57). Bazı araştırmacılar evre 1 hastalarda stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT)'nin cerrahi rezeksiyon ile benzer sonuçları olduğunu göstermiş olup, çeşitli sebeplerle operasyona uygun olmayan veya operasyonu kabul etmeyen hastalarda tercih edilebilir (58).

Tarihsel olarak cerrahi rezeksiyonların temel kesi şekli torakotomidir. Ancak teknolojik gelişmeler ve kollektif tecrübe birikimlerinin etkisiyle video assisted thoracic surgery (VATS) ve robot assisted thoracic surgery (RATS) yaygınlaşmış olup, yayınlarda bu minimal invaziv cerrahi yöntemlerinin, torakotomiye kıyasla, hasta konforu ve ameliyat sonrası iyileşme gibi birçok parametre açısından daha üstün olduğu ve onkolojik prensip gereklerinde eksiklerinin olmadığı gösterilmiştir (36,37,38).

2.2. HAVA BOŞLUKLARI İÇERİSİ TÜMÖR YAYILIMI (STAS)

2.2.1. STAS Nedir?

Hava yollarına tümör yayılımı (STAS) ilk olarak 2013 yılında Onozato ve ark. tarafından, akciğer adenokarsinomlarında primer tümörden bağımsız, hava boşlukları içine yerleşmiş tümör adacıkları olarak tanımlanmıştır (4). Daha sonra birçok ekip tarafından incelenen STAS, farklı tanımlamalar almıştır. 2015 yılında WHO tarafından “mikropapiller kümeler, katı yumaklar veya ana tümörden bağımsız hava yolları boyunca

uzanan bir veya çoklu tümöral hücreler” olarak adlandırılıp sınıflandırmaya dahil edilmiştir (39).

STAS, hava boşluklarının invazyonu şeklindeki tanımlamasıyla klasik patolojik invazyon şekillerinden farklı bir invazyon şekli ortaya koymaktadır. Doku içerisinde değil boşluk içerisinde serbestçe dolaşıp tutunma şeklinde ilerleyen yapılanması boşluklarda tümör hücrelerinin yaşayıp yaşayamacağı sorularını akıllara getirmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda akciğer kanseri hücrelerinin boşlukta 12 saatten fazla hayatta kalabildiğini göstermiştir (40).

2.2.2. STAS Tarihçesi

Tanımlandığı andan itibaren birçok çalışmaya konu olan STAS, 2015 yılında Kadota ve ark. tarafından tümör sınırından ayrı odaklar olarak tanımlanırken (41), Warth ve ark. tarafından en az 5 tümör hücresinin <3 alveol ilerlemesini sınırlı STAS, ≥ 3 alveol ilerlemesini ise yaygın STAS olarak olarak gruplamıştır (42). 2016 yılında Morimoto ve ark. STAS tanımı için en az 3 hücre kümesi ve 20 bağımsız hücrenin ana tümörden en az 3 mm uzakta olması şeklinde olduğunu savunmuş (43), Shiono ve Yanagawa ise tümör kümelerinin ana tümörden en az 5 mm uzakta olmasını STAS pozitifliği için uygun görmüştür (44).

STAS’ın tanımlama ve alt tiplendirme üzerinde henüz bir konsensüs oluşmuş değildir. Ancak STAS, çalışmaların ortak sonuçları uyarınca, adenokarsinomun daha önceden tanımlanmış invazyon kriterleri olan lepidik olmayan patern, desmoplazi ile birlikte myofibroblastik proliferasyon ve vasküler, lenfatik veya plevral invazyon şeklindeki 3 maddeye dördüncü madde olarak eklenmiştir (45).

2.2.3. STAS Alt Tipleri

STAS’ın tanımlama farklılıkları, alt tiplendirmelerini de beraberinde getirmiştir. Uruga ve ark. yaptıkları çalışmada STAS yok, düşük STAS (1-4 hücre kümesi) ve yüksek STAS (≥ 5 hücre kümesi) şeklinde 3 gruba ayırmış (46), Dai ve ark ise STAS pozitifliğini yalnız hücreler, mikropapiller kümeler ve katı yuvalanmalar şeklinde gruplamıştır (47). Kümelerin sayısı, kümelerdeki hücre miktarı, kümelerin tümörden uzaklığı, kümelenme

şekli gibi ölçüm yöntemlerini içeren benzer sınıflamalar birçok araştırmacı tarafından çalışılsa da henüz alt tipler arasında klinik uygulamada yarar sağlayacak kadar farklılık gösterilememiştir.

2.2.4. STAS Mı Bulaş Mı?

Hava yollarında serbest dolaşan tümör hücreleri önceleri araştırmacılarda bulaş şüphesi uyandırmıştır. Bazı araştırmacılar STAS'ın kesi artefaktı olduğu savını savunmuştur (50,51). Ancak yapılan 3 boyutlu modelleme çalışmaları serbest dolaşan ve ana tümörden bağımsız hücre kümelerinin varlığını göstermiştir (48). Yagi ve ark. ise 2020 yılında yaptıkları çalışmada immünfloresan tekniğiyle serbest hücre kümelerini göstermiştir (49).

Bunların da ötesinde literatürde tesadüfiyete şüphe bırakmayacak kadar tutarlı prognoz sonuçları bulunmaktadır (45). Yapılan birçok çalışma STAS pozitifliği ile kötü prognoz arasında paralellik göstermiştir. Chen ve ark. yaptıkları 2897 hastalık meta-analizde STAS pozitifliğinin daha düşük hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğunu yazmaktadır (52). STAS'ın başlı başına kötü prognostik faktör olmasının yanında, yüksek grade, ileri evre, lenfovasküler invazyon, lenf nodu veya uzak metastaz varlığı gibi diğer kötü belirteçler ile de ilintili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (53).

2.2.5. Adenokarsinom Dışı Akciğer Kanserinde STAS

STAS konsepti ilk olarak adenokarsinomlarda ortaya koyulmuş ve ilk araştırmalar adenokarsinom üzerinden yapılmıştır. 2017 yılında Lu ve ark. ilk defa SCC tanıli hastalarda STAS pozitifliğini ve artmış nüks riskini göstermiştir (54). Ancak bu çalışmada genel sağkalım farkı görülmemiştir. Kadota ve ark. STAS pozitifliğinin SCC'nin tüm evrelerinde hastalıksız sağkalımı etkilediğini (41), Yanagawa ve ark. ise SCC'de sadece evre 1 de etkili olduğu, ileri evrelerde anlamlı fark olmadığını yazmıştır.

Nöroendokrin tümörlerde ise yapılan çalışma sayısı daha kısıtlı olup, sonuçlar çelişkilidir. Aly ve ark. 487 hastalık seride STAS pozitifliğinin tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli karsinom ve KHAK gruplarının tümünde kötü prognoz ile ilişkili

olduğunu gösterirken (55), Chae ve ark. STAS'ın tipik karsinoid grubunda prognoza etkisiz olduğunu, diğer nöroendokrin tümörler grubunda ise STAS'ın yüksek pozitifliğinin metastaz riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın etik kurul onayı S.B.Ü Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H etik kurulundan alınmıştır. Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.1 OLGULAR

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

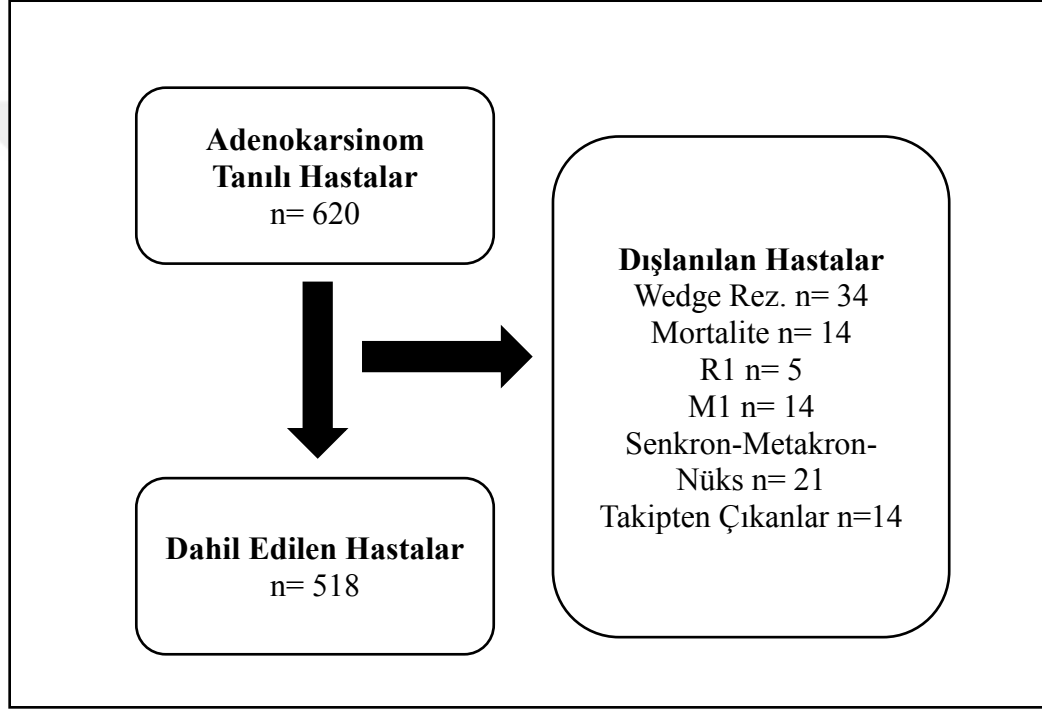
Hastanemizde Mart 2018 – Mayıs 2021 tarihleri arasında opere edilen akciğer kanseri hastalarının prospektif olarak tutulan verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın, 18-90 yaş aralığında olup, adenokarsinom tanısı alan hastalar ile yapılması planlandı. Çalışmada homojenite sağlamak amacıyla sadece lobektomi, pnömonektomi veya segmentektomi şeklinde anatomik rezeksiyon yapılan hastalar dahil edildi. Kriterlere uyan 518 hastanın yaş, cinsiyet, operasyon tarafı, türü, yöntemi; STAS pozitifliği, evre, multimodal tedavi durumu, komorbidite ile birlikte nüks ve sağkalım verileri incelendi. Gruplar kendi aralarında değerlendirildi. Dahil edilen ve dışlanan olgular Şekil 1'de özetlenmiştir.

3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Adenokarsinom dışı tanı alan hastalar
- Belirtilen yaş aralığına uymayan hastalar
- Wedge rezeksiyon yapılan hastalar
- Senkron, metakron veya nüks akciğer kanseri olan hastalar
- Primeri kontrol altında olmayan akciğer kanseri dışı malignitesi olan hastalar

- Komplet rezeksiyon yapılmamış (R1) hastalar
- Tanı anında metastazı olan (M1) hastalar
- Takipten çıkmış veya bilgilerine ulaşılamamış hastalar
- Operasyon sonrası 90 günde mortalite görülen hastalar

Şekil 1: Çalışmaya Dahil Edilen ve Dışlanan Hastalar



3.2 YÖNTEM

3.2.1 Klinik Yaklaşım

Preoperatif dönemde, hastaların tümüne BT ve PET-BT görüntülemesi yapıldı. Evre I dışındaki tüm hastalarda ve Evre I olup şüphelenilen hastalarda beyin metastazının ekartasyonu için kranial MRI görüldü. Tüm hastalara fizyolojik genel durum bakışı amacıyla SFT ve 6 dakika yürüme-merdiven testi uygulandı. Bu testlerde yeterli bulunmayan hastalara karbonmonoksit (CO) difüzyon testi, akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve/veya kardiopulmoner egzersiz testleri yapıldı.

Fizyolojik olarak solunum kapasitesi düşük hastalar anatomik rezeksiyona uygun görülmedi.

60 yaş üzeri veya kardiyak hastalık öyküsü olan tüm hastalar kardiyoloji birimi tarafından değerlendirildi. Başka komorbiditeleri olan hastalar da ilgili branşlar tarafından değerlendirilip görüş ve önerileri alınarak operasyona alındı. Komorbidite değerlendirmeleri için Charlson komorbidite endeksi (CCI) kullanıldı (59). CCI 1987 yılında Charlson ve ark. tarafından tanımlanan ve komorbiditelere bağlı düşünlük ve sağkalım beklentisi belirlemek için oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. Yıllar içerisinde birtakım revizyonlar öneren yazılar olsa da biz bu çalışmamızda daha çok tercih edilen orijinal skorlama sistemini kullandık.

Endobronşial kitle şüphesi olan hastalar FOB ile değerlendirildi. TBİA, punch biyopsi, endobronşial lavaj gibi tanı teknikleri yapıldı. Ayrıca tanısal işlem için uygun görülen hastalara TTİA ve/veya tru-cut biyopsi uygulandı.

BT ve PET-BT sonuçlarında uygun görülen hastalara invaziv mediastinal evreleme EBUS ve/veya mediastinoskopi ile yapıldı. Şüpheli görülen hastalara supraklaviküler ya da skalen lenf nodu biyopsisi yapıldı.

Hastaların evlemesi 8. TNM sınıflandırmasına göre yapıldı. Uygun görülen hastalara onkoloji birimiyle ortak karar sonrası neoadjuvan KT veya KT + RT verildi. Neoadjuvan tedavi alan hastaların evlemesi operasyon sonrası piyeslerin patolojik incelemelerine göre yapıldı.

Çalışmadaki tüm hastalar genel anestezi altında ve çift lümenli entübasyon ile opere edildi. Hastalar posterolateral torakotomi veya VATS tekniği kullanılarak opere edildi. VATS tekniği 1, 2 veya 3 port kullanılarak yapıldı. Lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi ve segmentektomi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Gerekli görülen hastalara göğüs duvarı rezeksiyonu, sleeve rezeksiyonlar, intraperikardial işlemler uygulandı. Tüm hastalara operasyon esnasında sistematik lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Taburculuk sonrası tüm hastalar adjuvan tedavi gerekliliği açısından onkoloji birimine danışıldı. Gerekli görülen hastalara adjuvan tedavi verildi. Hastaların rutin takibi postoperatif dönemde ilk 2 yıl her 3 ayda bir, sonraki dönemlerde 6 ayda bir fizik muayene ve toraks BT ile yapıldı. Gerekli görülen hastalara ek tetkik ve işlemler yapıldı.

3.2.2 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı (Versiyon 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Hastaların klinik ve demografik verileri ile kategorik veriler arasındaki bağlantıları göstermek amaçlı ki kare analizi ve Fisher's exact testi, sürekli değişkenlerin incelenmesinde Student T testi, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiki önemli faktörler arsında binary logistic regresyon analizi yapıldı. Sağkalım değerlendirmeleri için Kaplan-Meier analizi, faktörleri karşılaştırmak amacıyla log-rank analizi kullanıldı, yanıtıcı faktörlerin dışlanması için alt grup analizleri yapıldı. Sağkalımda çoklu değişken (multivariate) etkisini hesaplamak amaçlı Cox regresyon analizi uygulandı. Çalışmada $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 518 olgu STAS (-) ve STAS (+) olmak üzere iki gruba ayrıldı. STAS (-) grubunda 394 (%76.0) hasta, STAS (+) grubunda 124 (%24.0) hasta olacak şekilde gruplar oluşturuldu.

Hastaların median yaşı 61 (31-81) ve 358 (%69.1)'i 65 yaşından küçük veya eşit, 160 (%30.9)'u 65 yaşından büyük idi. Bu oran STAS (-) grubunda median 61 (33-81), 280 (%71.1) 65 yaşından küçük veya eşit ve 114 (%28.9) 65 yaşından büyük iken STAS (+) grubunda median yaş 62.5 (31-80), 78 (%62.9) hasta 65 yaşından küçük veya eşit ve 46 (%37.1) hasta 65 yaşından büyük olarak bulundu. P değerleri gruplar arasında median yaş için 0.613, 65 yaş oranları için 0.086 olup anlamlı fark görülmedi.

Hastaların 376 (%72.6)'sı erkek, 142 (%27.4)'ü kadın idi. STAS (-) grubunda 289 (%73.4) erkek, 105 (%26.6) kadın; STAS (+) grubunda ise 87 (%70.2) erkek, 37 (%29.8) kadın var idi. P değeri gruplar arasında 0.488 olarak hesaplandı.

Tablo 4: Hastaların Demografik Dağılımları

		Tüm hastalar n (%)	Stas Negatif n (%)	Stas Pozitif n (%)	p değeri
Yaş	Median (Range)	61 (31-81)	61 (33-81)	62.5 (31-80)	0.613
	≤65	358 (%69.1)	280 (%71.1)	78 (%62.9)	0.086
	>65	160 (%30.9)	114 (%28.9)	46 (%37.1)	
Cinsiyet N (%)	Erkek	376 (%72.6)	289 (%73.4)	87 (%70.2)	0.488
	Kadın	142 (%27.4)	105 (%26.6)	37 (%29.8)	
Op. Tarafı n (%)	Sağ	316 (%61)	241 (%61.2)	75 (%60.5)	0.892
	Sol	202 (%39)	153 (%38.8)	49 (%39.5)	
Op. Türü n (%)	Pnöminektomi	25 (%4.8)	22 (%5.6)	3 (%2.4)	0.343
	Lobektomi	467 (%90.2)	353 (89.6)	114 (%91.9)	
	Segmentektomi	26 (%5.0)	19 (4.8)	7 (%5.6)	
Teknik n (%)	Torakotomi	373 (%72.0)	282 (%71.6)	91 (%73.4)	0.695
	VATS	145 (%28.0)	112 (%28.4)	33 (%26.6)	
Extended? n (%)	Standart	484 (%93.4)	362 (%91.9)	122 (%98.4)	0.011
	Extended	34 (%6.6)	32 (%8.1)	2 (%1.6)	
Adjuvan n (%)	Var	276 (%53.3)	194 (%49.2)	82 (%66.1)	0.001
	Yok	242 (%46.7)	200 (%50.8)	42 (%33.9)	
Neoadjuvan n (%)	Var	38 (%7.3)	37 (%9.4)	1 (%0.8)	0.001
	Yok	480 (%92.7)	357 (%90.6)	123 (%99.2)	
CCI (Ortalama) (Std. Sapma)		4.14 (±1.23)	4.15 (±1.22)	4.14 (±1.25)	0.889
OS (median) (IQR)		42 (29-50)	43 (33-50)	36.5 (26-46)	0.011
DFS (median) (IQR)		35 (20-47)	40 (24-49)	26 (13.25-42.75)	<0.001
2 Yıllık OS (%)		87.6	89.1	83.1	0.076
2 Yıllık DFS (%)		71.8	76.6	56.5	<0.001
Tümör Boyutu (cm) (Ortalama) (Std. Sapma)		3.65 (±2.22)	3.6 (±2.27)	3.7 (±2.09)	0.361

316 (%61) hasta sağ taraftan opere olurken, 202 (%39) hastada sol taraf operasyonu var idi. Bu oran STAS (-) grubunda 241 (%61.2) sağ, 153 (%38.8) sol; STAS (+) grubunda ise 75 (%60.5) sağ, 49 (%39.5) sol taraf olarak görüldü. P değeri gruplar arasında 0.892 olarak hesaplandı.

Hastaların 25 (%4.8)'ine pnömonektomi, 467 (%90.2)'sine lobektomi, 26 (%5.0)'ine segmentektomi yapıldı. STAS (-) grubunda 22 (%5.6) pnömonektomi, 353 (89.6) lobektomi, 19 (4.8) segmentektomi; STAS (+) grubunda ise 3 (%2.4) pnömonektomi, 114 (%91.9) lobektomi, 7 (%5.6) segmentektomi yapılan hasta bulunmakta idi. P değeri gruplar arasında 0.343 olarak hesaplandı.

Hastaların 373 (%72.0)'sinde torakotomi tercih edilirken, 145 (%28.0)'inde VATS tekniği tercih edildi. STAS (-) grubunda 282 (%71.6) torakotomi 112 (%28.4) VATS; STAS (+) grubunda ise 91 (%73.4) torakotomi, 33 (%26.6) VATS tercihi yapıldı. P değeri gruplar arasında 0.695 olarak hesaplandı.

Hastaların 34 (%6.6) tanesine extended rezeksiyon yapıldı. Bunlardan 24 tanesi göğüs duvarı rezeksiyonu, 6 tanesi çeşitli sleeve rezeksiyonlar ve 4 tanesi intraperikardial işlem gerektiren rezeksiyonlar idi. Extended rezeksiyon yapılan hastaların 32 tanesi STAS (-), 2 tanesi STAS (+) olarak raporlandı. P değeri gruplar arasında **0.011** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

276 (%53.3) hastaya postoperatif adjuvan onkolojik tedavi verildi. Bu oran STAS (-) grubunda 194 (%49.2), STAS (+) grubunda 82 (%66.1) olarak bulundu. P değeri gruplar arasında **0.001** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Neoadjuvan onkolojik tedavi sonrası opere edilen hastaların sayısı 38 (%7.3) idi. STAS (-) grubunda bu oran 37 (%9.4); STAS (+) grubunda ise 1 (%0.8) olarak görüldü. P değeri gruplar arasında **0.001** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların ortalama tümör boyutu 3.65 (± 2.22) cm olarak bulundu. Bu değer STAS (-) grubunda 3.6 (± 2.27) cm; STAS (+) grubunda 3.7 (± 2.09) cm olarak görüldü. P değeri gruplar arasında 0.361 olarak hesaplandı.

518 hastanın 323 tanesinin en az 1 ek hastalığı bulunmaktaydı. Bu ek hastalıklardan en sıkları olarak 151 hastada hipertansiyon, 89 hastada KOAH, 15 hastada astım, 79 hastada diyabetes mellitus, 77 hastada kardiyak öykü bulunmakta idi.

Tablo 5: Yapılan Operasyonlar ve Gruplara Göre Dağılımları

	Total n (%)	STAS (-) n (%)	STAS (+) n (%)
RUL	183 (%35.3)	139 (%35.3)	44 (%35.5)
LUL	98 (%18.9)	75 (%19.0)	23 (%18.5)
LLL	78 (%15.1)	57 (%14.5)	21 (%16.9)
RLL	62 (%12)	48 (%12.2)	14 (%11.3)
RUBL	21 (%4.1)	16 (%4.1)	5 (%4.0)
RML	16 (%3.1)	13 (%3.3)	3 (%2.4)
LP	15 (%2.9)	13 (%3.3)	2 (%1.6)
RLSS	10 (%1.9)	6 (%1.5)	4 (%3.2)
RP	10 (%1.9)	9 (%2.3)	1 (%0.8)
RLBL	9 (%1.7)	5 (%1.3)	4 (%3.2)
LLSS	5 (%1.0)	5 (%1.3)	0 (%0.0)
LUTS	5 (%1.0)	4 (%1.0)	1 (%0.8)
LULS	2 (%0.4)	1 (%0.3)	1 (%0.8)
RUAS	2 (%0.4)	2 (%0.5)	0 (%0.0)
RLQS	1 (%0.2)	0 (%0.0)	1 (%0.8)
RUPS	1 (%0.2)	1 (%0.3)	0 (%0.0)

RUL: Sağ üst lobektomi, LUL: Sol üst lobektomi, LLL: Sol alt lobektomi, RLL: Sağ alt lobektomi, RUBL: Sağ üst bilobektomi, RML: Sağ orta lobektomi, LP: Sol pnömonektomi, RLSS: Sağ alt lob superior segmentektomi, RP: Sağ pnömonektomi, RLBL: Sağ alt bilobektomi, LLSS: Sol alt lob superior segmentektomi, LUTS: Sol üst lob trisegmentektomi, LULS: Sol üst lob lingulektomi, RUAS: Sağ üst lob anterior segmentektomi, RLQS: Sağ alt lob bazal quadrisegmentektomi, RUPS: Sağ üst lob posterior segmentektomi

Komorbiditelerin değerlendirilmesinde Charlson Komorbidite İndeksi kullanıldı. Tüm hastalarda ortalama CCI 4.14 (± 1.23) olarak bulundu. STAS (-) grubunda CCI 4.15 (± 1.22); STAS (+) grubunda ise 4.14 (± 1.25) olarak bulundu. P değeri gruplar arasında 0.889 olarak hesaplandı. Hastaların demografik verileri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Yapılan operasyonlara bakıldığında en sık yapılan operasyon 183 (%35.3) ile sağ üst lobektomi oldu. Sol pnömonektomi sayısının sağ pnömonektomiden fazla olduğu görüldü. En sık segmentektomi ise 10 (%1.9) tane ile sağ alt lob superior segmentektomi

idi. Gruplara ayrılmış operasyon sayıları Tablo 5’te belirtilmiştir. Gruplar arasında yapılan operasyonlar açısından istatistiksel anlam saptanmamıştır.

Hastaların 8. TNM evrelemesine göre yapılan sınıflandırmada neoadjuvan sonrası tam yanıt alan (TON0) 3 hasta da STAS (-) olarak raporlandı. Ayrıca Tis ve Tmi olan 1’er hasta da STAS (-) grubunda yer aldı. Hastaların T durumu açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (p=0.270).

Hastaların N durumu değerlendirmesinde 393 (%75.9) hasta N0, 79 (%15.3) hasta N1, 46 (%8.9) hasta N2 olarak bulundu. STAS (-) grubunda 301 (%76.4) hasta N0, 64 (%16.2) hasta N1, 29 (%7.4) hasta N2; STAS (+) grubunda ise 92 (%74.2) hasta N0, 15(%12.1) hasta N1, 17 (%13.7) hasta N2 olarak raporlandı. Kategorik hesaplamada gruplar arasında p değeri 0.067 olarak bulundu ancak yapılan alt grup analizinde N2 hastaların gruplar arası hesaplamasında p=0.027 bulunarak istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi.

Hastaların patolojik evrelerine bakıldığı zaman, evre IA’nın 179 (%34.6) hasta ile en kalabalık grubu oluşturduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların 8. TNM evrelemesine göre dağılımları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Çalışmamızın takip süresi içinde 201 hastada çeşitli yerlerde nüks veya metastaz gelişmiştir. Bu hastaların takiplerinde görülen ilk metastaz yerlerine bakıldığında, metastaz görülme oranı en yüksek olan yerin 47 (%23.4) ile primer tümör alanının karşı tarafı olan karşı akciğer parankimi olduğu görüldü. Bunu 44 (%21.9) ile primer tümörün olduğu aynı taraf akciğer takip ederken; 31 (%15.4) hastada beyin, 23 (%11.4) hastada mediasten, 18 (%9.0) hastada multipl uzak metastazlar, 13 (%6.5) hastada kemik, 11 (%5.5) hastada sürrenal, 10 (%5.0) hastada plevra ve 4 (%2.0) hastada diğer uzak organlara metastaz gelişti. STAS (-) grubunda 28 (%21.7) karşı taraf akciğer, 23 (%17.8) aynı taraf akciğer, 16 (%12.4) multipl uzak organ, 15 (%11.6) beyin, 9 (%7.0) sürrenal, 8 (%6.2) kemik ve 7 (%5.4) hastada plevra metastazları gelişirken; STAS (+) grubunda ise 21 (%29.2) aynı taraf akciğer, 19 (%26.4) karşı taraf akciğer, 8 (%11.1) beyin, 8 (%11.1) mediasten, 5 (%6.9) kemik, 3 (%4.2) plevra, 2 (%2.8) multipl uzak organ, 2 (%2.8) sürrenal ve 4 (%5.6) hastada diğer uzak organ metastazlarının geliştiği görüldü. Gruplar

arasında yapılan hesaplamalarda, STAS (+) olan hastaların primer tümörüyle aynı taraftaki akciğer parankiminde gelişen nüksün ve STAS (-) hastaların multipl uzak organ ve beyin metastazı ihtimalinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.020**).

Tablo 6: Hastaların 8. TNM Evrelemesine Göre Dağılımları

		Toplam n (%)	STAS (-) n (%)	STAS (+) n (%)	p Değeri
T	T0	3 (%0.6)	3 (%0.8)	0 (%0.0)	0.270
	Tis	1 (%0.2)	1 (%0.3)	0 (%0.0)	
	Tmi	1 (%0.2)	1 (%0.3)	0 (%0.0)	
	1A	20 (%3.9)	19 (%4.8)	1 (%0.8)	
	1B	96 (%18.5)	70 (%17.8)	26 (%21.0)	
	1C	101 (%19.5)	78 (%19.8)	23 (%18.5)	
	2A	119 (%23.0)	86 (%21.8)	33 (%26.6)	
	2B	40 (%7.7)	26 (%6.6)	14 (%11.3)	
	3	92 (%17.8)	74 (%18.8)	18 (%14.5)	
	4	45 (%8.7)	36 (%9.1)	9 (%7.3)	
N	0	393 (%75.9)	301 (%76.4)	92 (%74.2)	0.027*
	1	79 (%15.3)	64 (%16.2)	15(%12.1)	
	2	46 (%8.9)	29 (%7.4)	17 (%13.7)	
Evre	IA	179 (%34.6)	142 (%36.0)	37 (%29.8)	0.312
	IB	98 (%18.9)	72 (%18.3)	26 (%21.0)	
	IIA	27 (%5.2)	18 (%4.6)	9 (%7.3)	
	IIB	108 (%20.8)	86 (%21.8)	22 (%17.7)	
	IIIA	93 (%18.0)	65 (%16.5)	28 (%22.6)	
	IIIB	13 (%2.5)	11 (%2.8)	2 (%1.6)	

*Alt grup analizinde N2 hastaların değerlendirilmesinde hesaplanan p değeri

Ayrıca operasyon sonrasında verilen adjuvan onkolojik tedavinin, hastaların metastaz yerleri üzerinde etkisinin olmadığı görüldü. Hastaların gruplara göre metastaz yerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Gruplara Göre Metastaz Yerleri

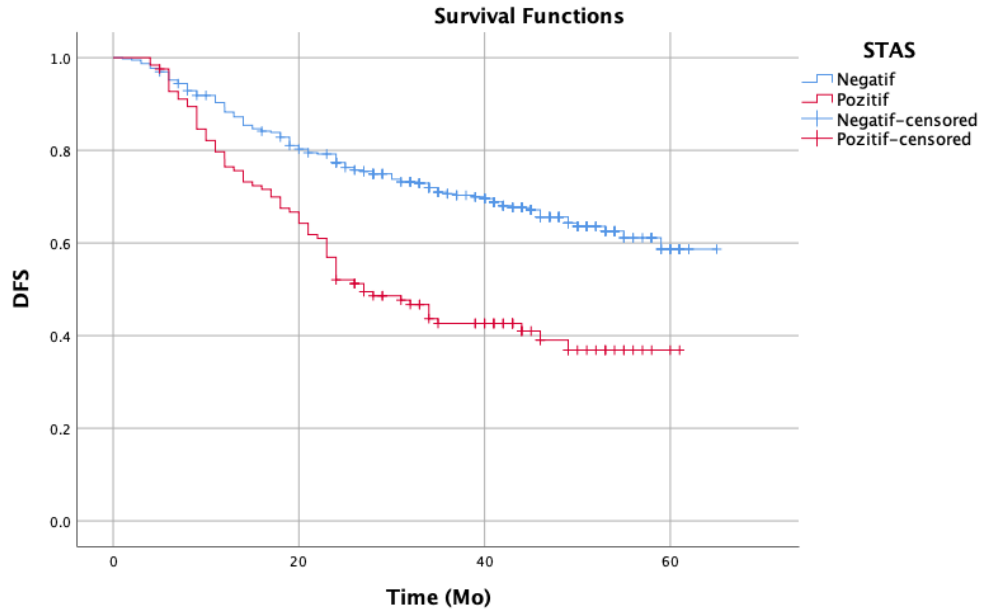
	Toplam n (%)	STAS (-) n (%)	STAS (+) n (%)	p Değeri
Karşı Akciğer	47 (%23.4)	28 (%21.7)	19 (%26.4)	0.020
Aynı Akciğer	44 (%21.9)	23 (%17.8)	21 (%29.2)	
Beyin	31 (%15.4)	23 (%17.8)	8 (%11.1)	
Mediasten	23 (%11.4)	15 (%11.6)	8 (%11.1)	
Multipl Uzak	18 (%9.0)	16 (%12.4)	2 (%2.8)	
Kemik	13 (%6.5)	8 (%6.2)	5 (%6.9)	
Sürenal	11 (%5.5)	9 (%7.0)	2 (%2.8)	
Plevra	10 (%5.0)	7 (%5.4)	3 (%4.2)	
Diğer	4 (%2.0)	0 (%0.0)	4 (%5.6)	

Yapılan sağkalım analizinde median OS 42 (29-50; IQR) ay, median DFS 35 (20-47 IQR) ay olarak bulundu. STAS (-) grubuna median OS 43 (33-50; IQR); STAS (+) grubunda 36.5 (26-46; IQR) ay olarak bulundu. OS açısından p değeri gruplar arasında **0.011** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

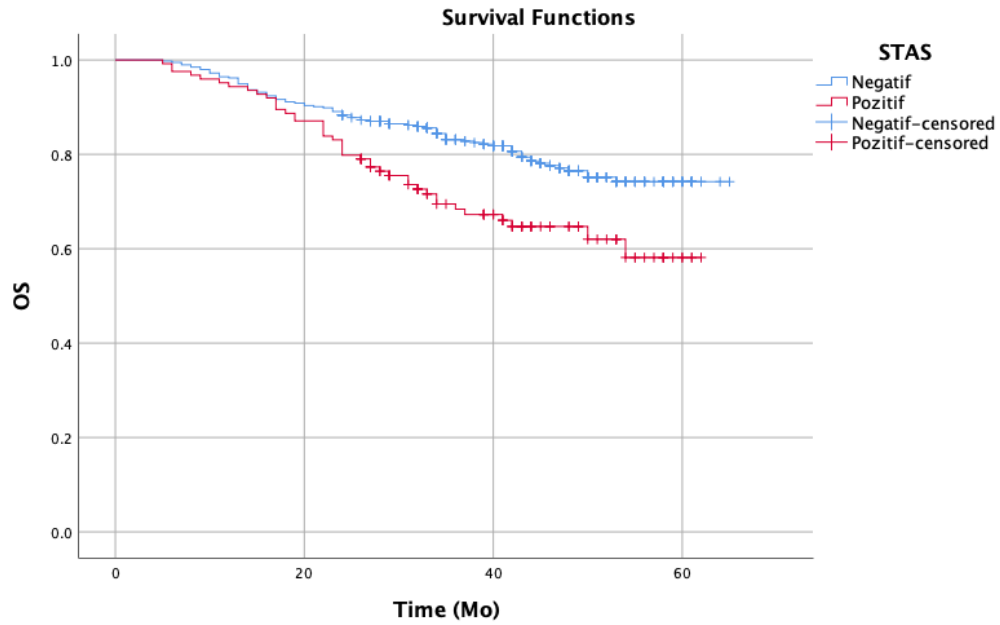
Median DFS ise STAS (-) grubunda 40 (24-49; IQR) ay; STAS (+) grubunda 26 (13.25-42.75; IQR) ay olarak görüldü. P değeri gruplar arasında **<0.001** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastalarda 2 yıllık OS %87.6 olarak görüldü. STAS (-) grubunda bu değer %89.1; STAS (+) grubunda %83.1 olarak görüldü. P değeri gruplar arasında 0.076 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 2 yıllık DFS ise tüm hastalarda

Şekil 2: Hastaların Gruplara Göre OS ve DFS Analizleri



Şekil 2A: Hastaların Gruplara Göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0.001$



Şekil 2B: Hastaların Gruplara Göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0.001$

%71.8 idi. STAS (-) grubunda %76.6; STAS (+) grubunda %56.5 oranında görüldü. P değeri gruplar arasında **<0.001** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların gruplara göre OS ve DFS analizleri Şekil 2’de gösterilmiştir.

OS ve DFS hesaplamalarının güvenilirliği için yapılan alt gruplamada, gruplara N durumlarına ve evrelerine göre ayrılmış Kaplan-Meier sağkalım analizleri yapıldı, gruplar arası sonuçlar log rank analizi ile değerlendirildi.

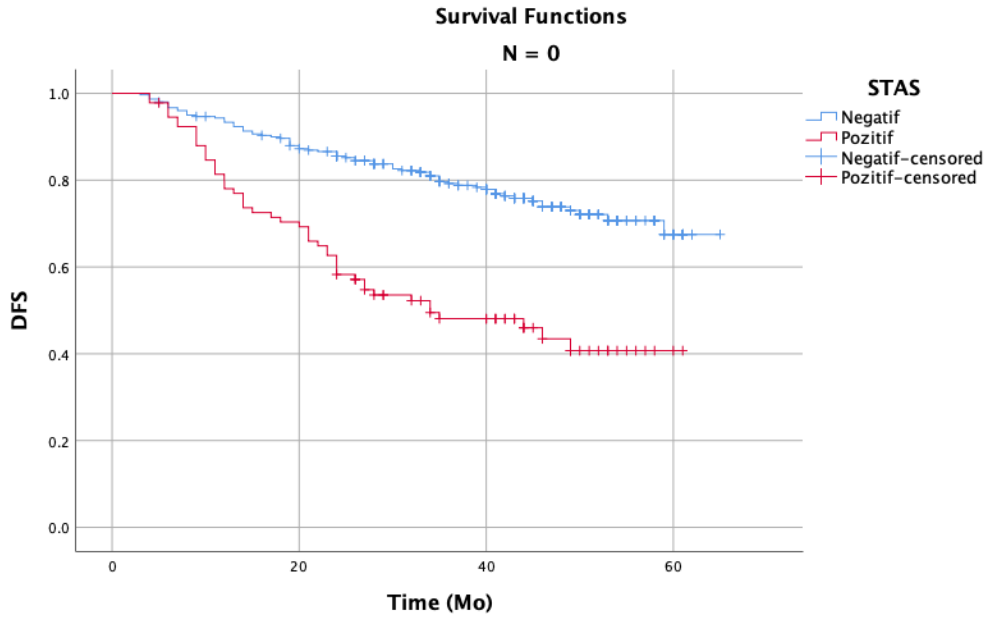
DFS, N0 hastalarda STAS (-) ve STAS (+) grupları arasındaki analizde **p<0.001** olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı analizde N1 hastalarda $p=0.085$, N2 hastalarda $p=0.659$ olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak gruplar arası DFS farkı saptanmadı. OS için yapılan alt grup analizinde ise N0 hastalarda **p<0.001** olarak hesaplandı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulundu. N1 hastalarda OS hesaplamasında $p=0.719$, N2 hastalarda $p=0.632$ değerleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Hastaların N durumu alt gruplarına göre yapılan, gruplara ayrılmış OS ve DFS analizleri Şekil 3’te gösterilmiştir.

T durumuna göre yapılan alt grup analizinde, STAS grupları arası DFS, T1a hastalarda $p=0.499$, T1b hastalarda **p=0.008**, T1c hastalarda **p=0.015**, T2a hastalarda **p<0.001**, T2b hastalarda **p=0.048** T3 hastalarda $p=0.057$, T4 hastalarda ise $p=0.918$ olarak hesaplandı. T1b, T1c, T2a ve T2b alt gruplarında DFS istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, T1a, T3 ve T4 alt gruplarında anlamlı farklılık görülmedi.

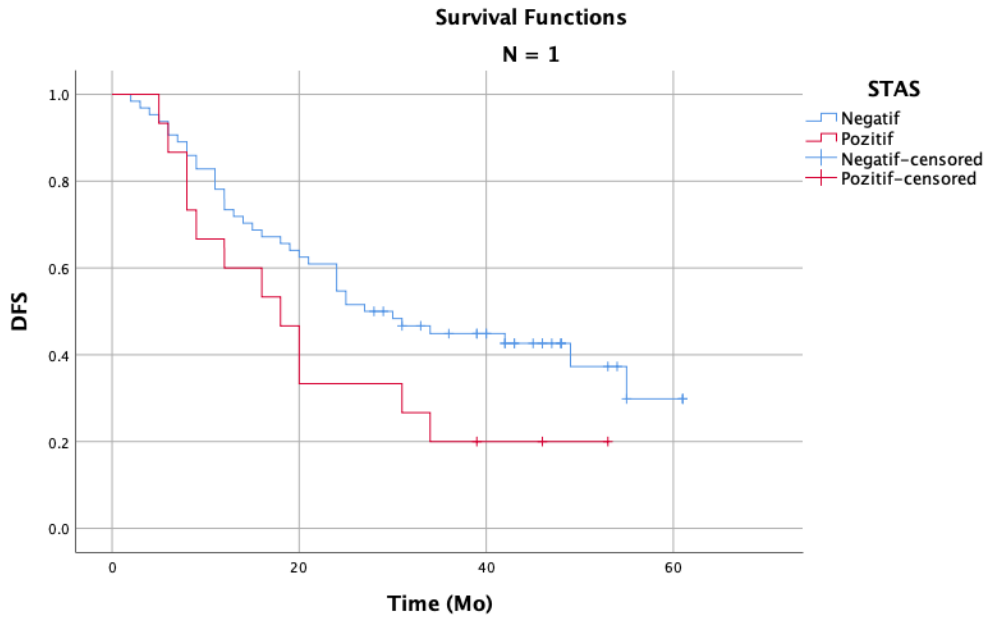
N0 hastalar arasında yapılan T durumu hesaplamasında ise DFS, STAS grupları arasında, T1a hastalarda $p=0.598$, T1b hastalarda **p<0.001**, T1c hastalarda **p=0.015**, T2a hastalarda **p<0.001**, T2b hastalarda $p=0.061$, T3 hastalarda **p=0.047**, T4 hastalarda ise $p=0.800$ olarak hesaplandı. T1b, T1c, T2a ve T3 alt gruplarında DFS istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, T1a, T2b ve T4 alt gruplarında anlamlı farklılık görülmedi.

Evrelere göre yapılan alt grup analizinde gruplar arası OS, evre IA hastalarda **p=0.008**, evre IB hastalarda **p=0.001**, evre IIA hastalarda $p=0.107$, evre IIB hastalarda **p=0.003**, evre IIIA hastalarda $p=0.830$, evre IIIB hastalarda ise $p=0.356$ olarak hesaplandı.

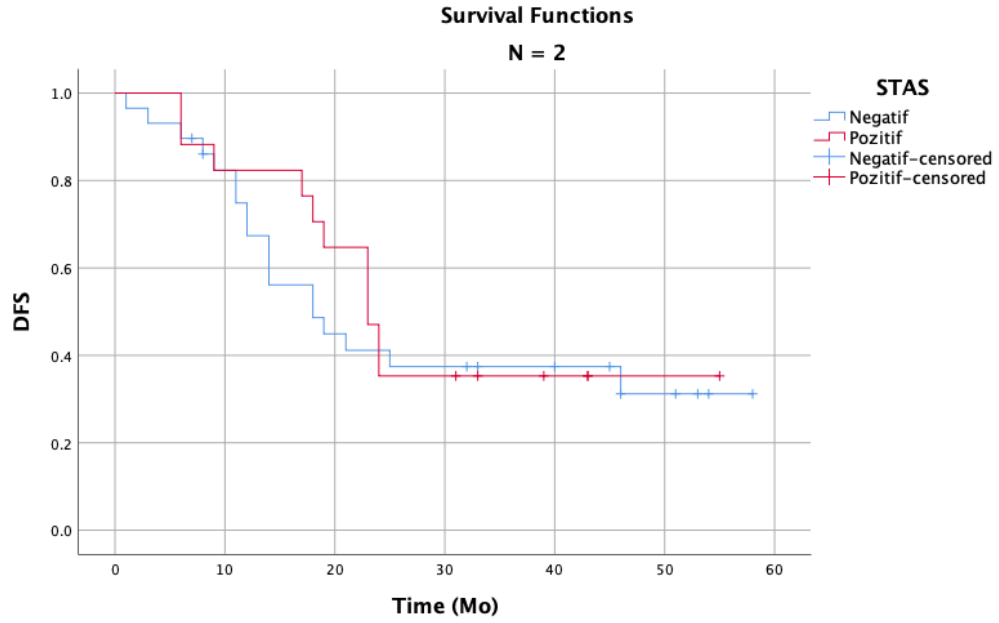
Şekil 3: N durumu Alt Gruplarına Göre OS ve DFS Analizleri



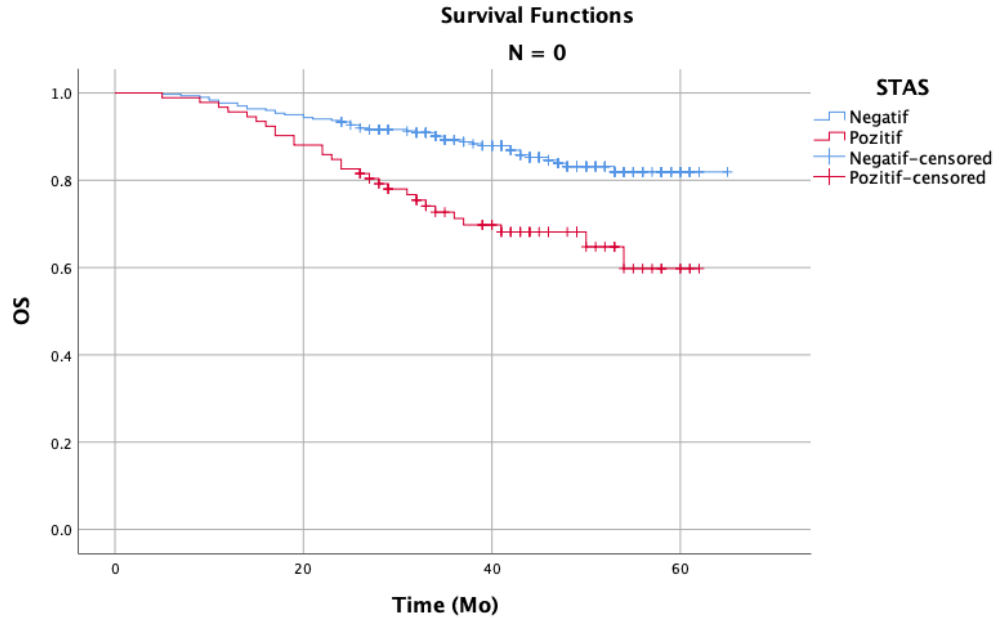
Şekil 3A: N0 hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0.001$



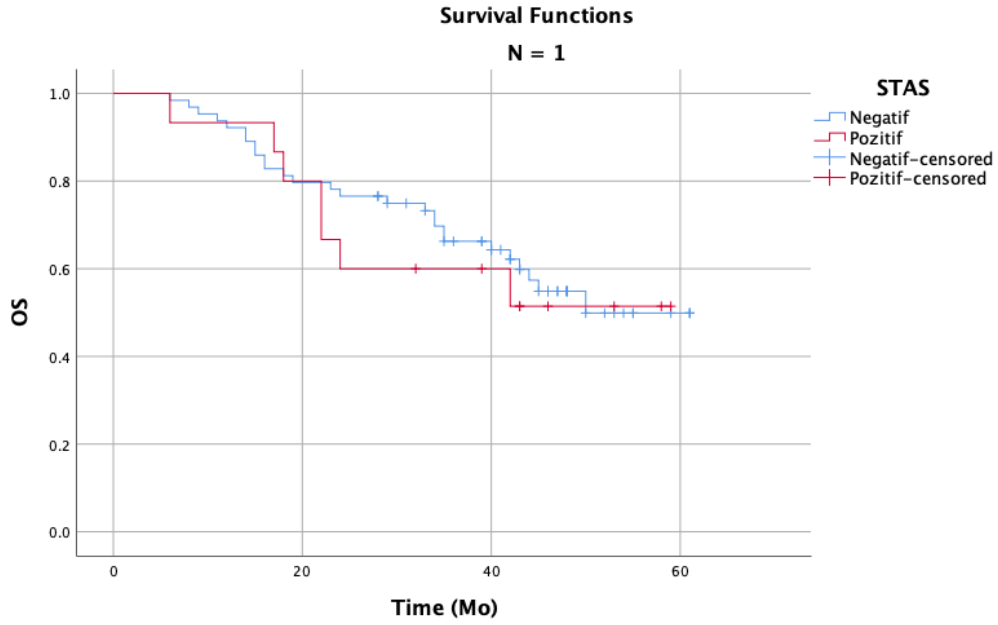
Şekil 3B: N1 hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0.085$



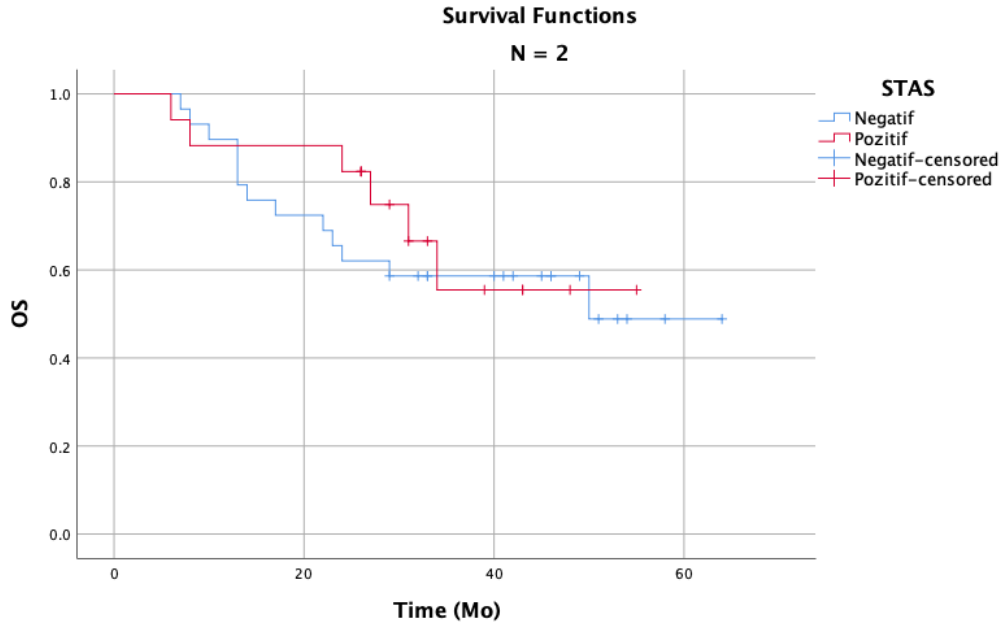
Şekil 3C: N2 hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.659$



Şekil 3D: N0 hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p<0.001$

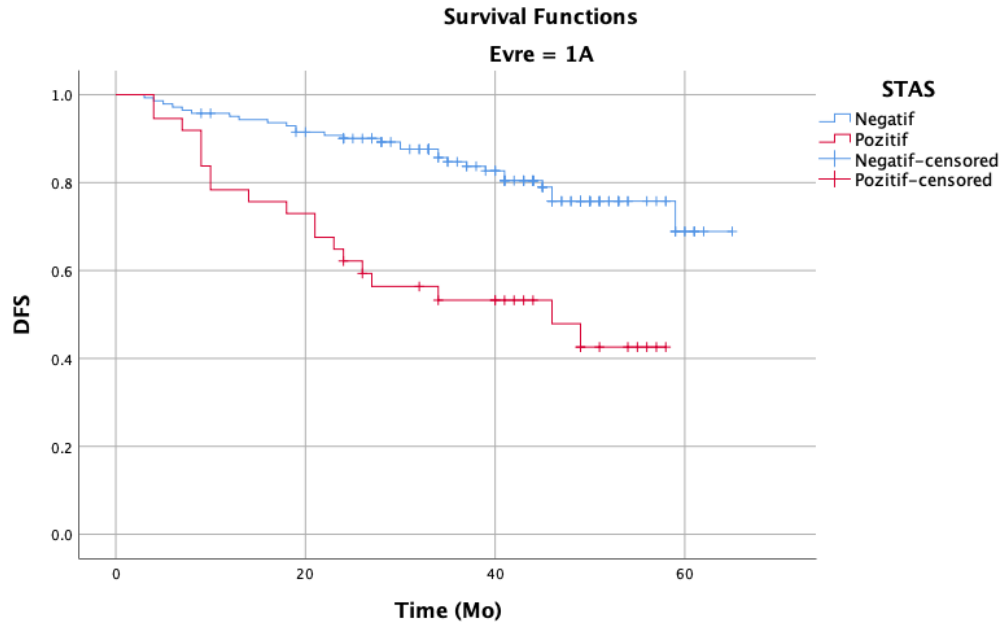


Şekil 3E: N1 hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.713$

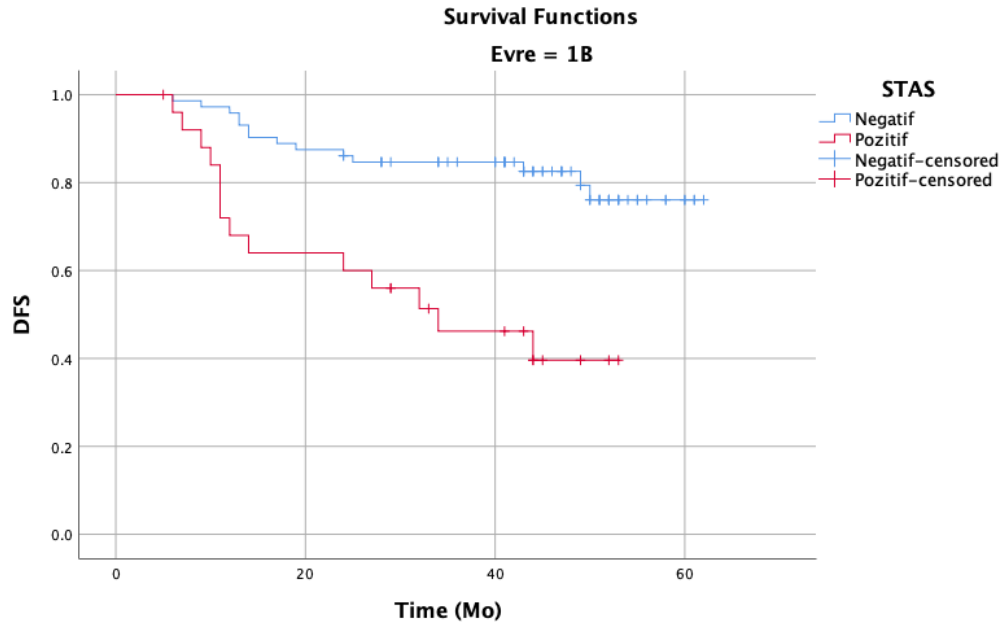


Şekil 3F: N2 hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.632$

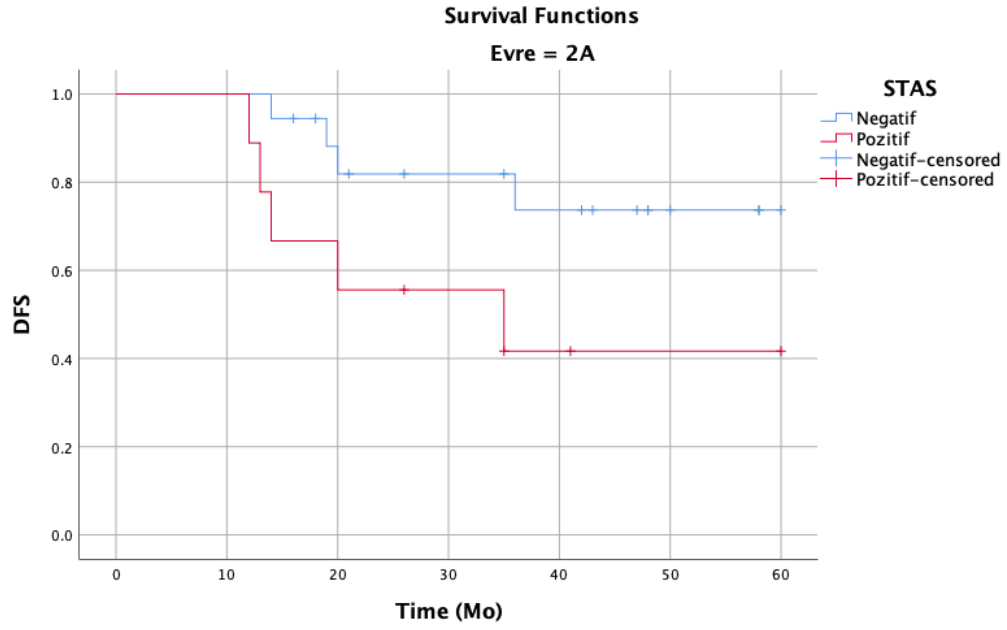
Şekil 4: Evrelere Göre Ayrılmış OS ve DFS Analizleri



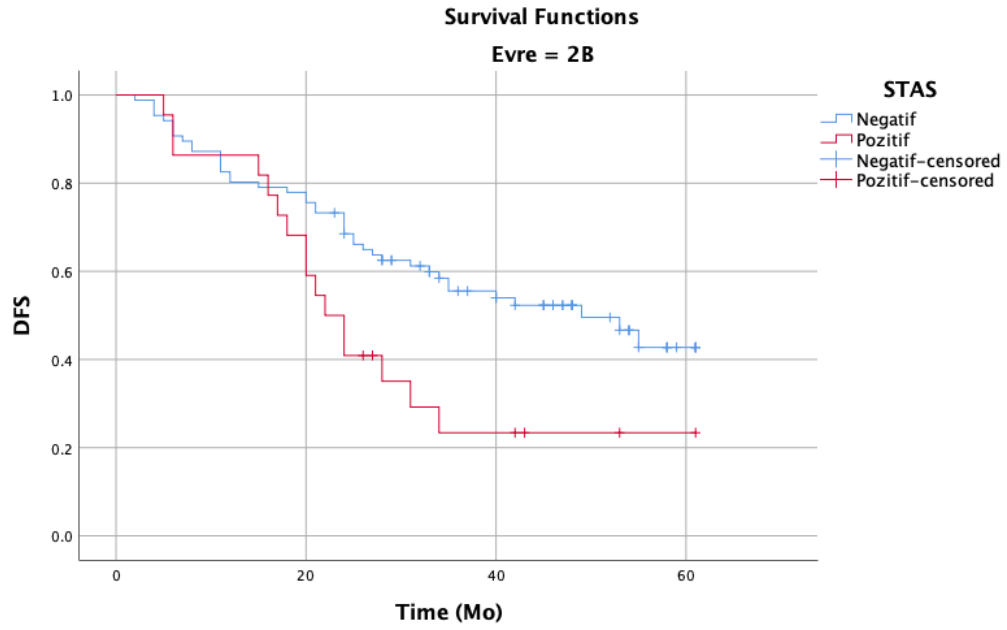
Şekil 4A: Evre 1A hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0.001$



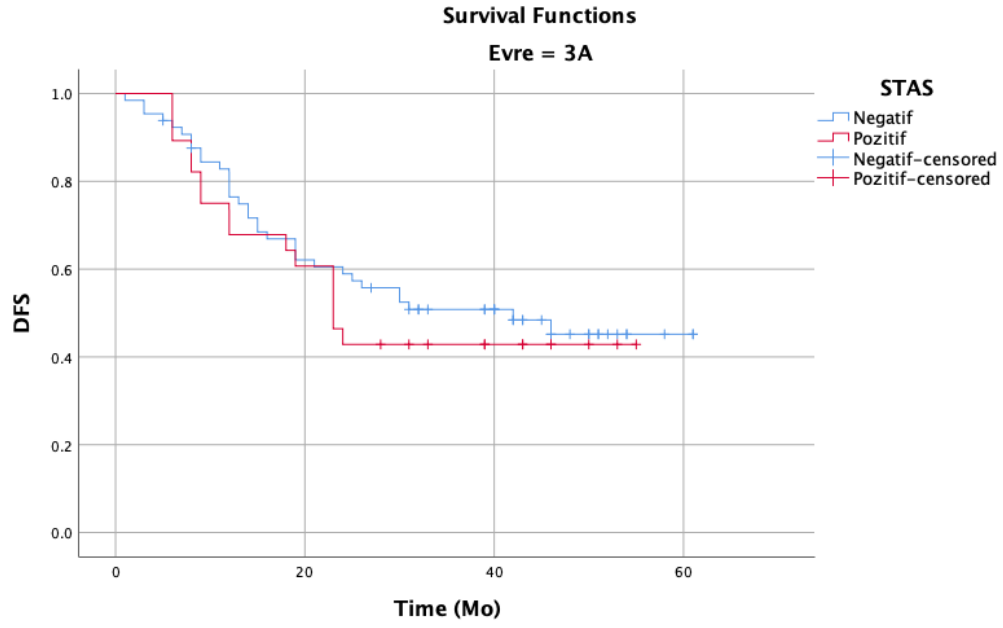
Şekil 4B: Evre 1B hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0.001$



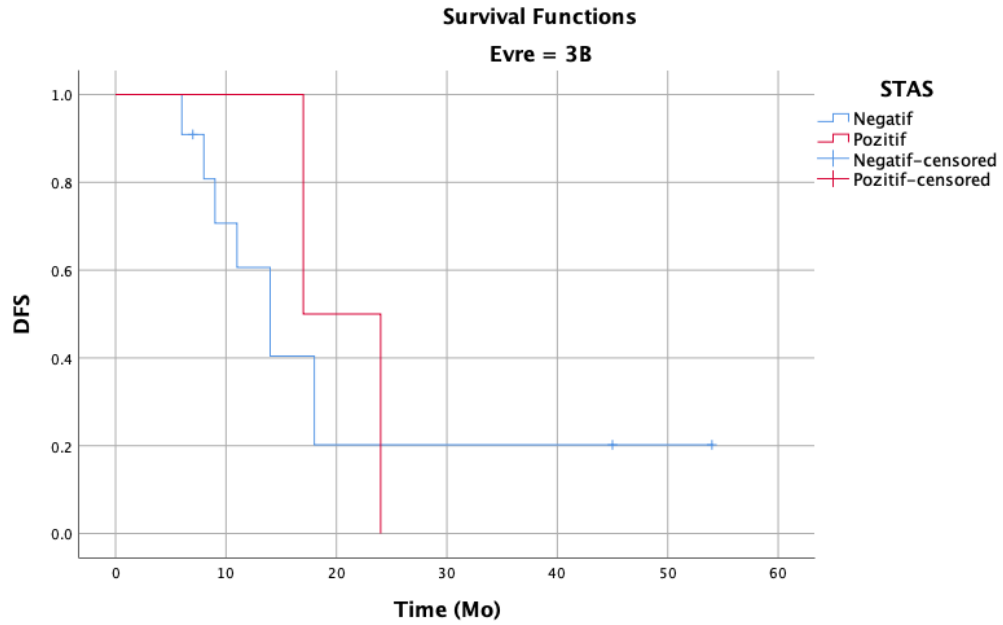
Şekil 4C: Evre 2A hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.061$



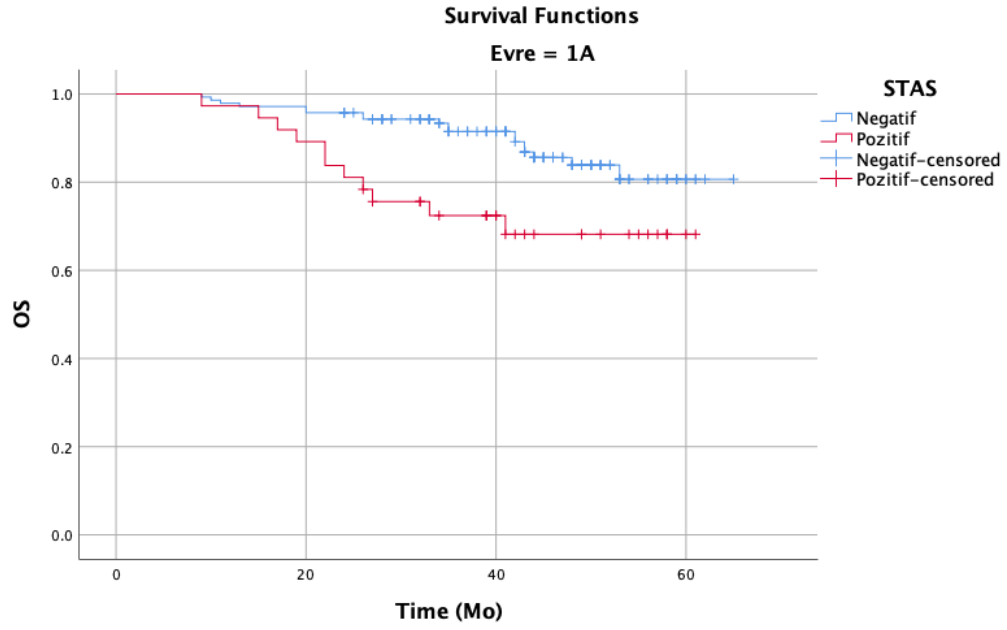
Şekil 4D: Evre 2B hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.021$



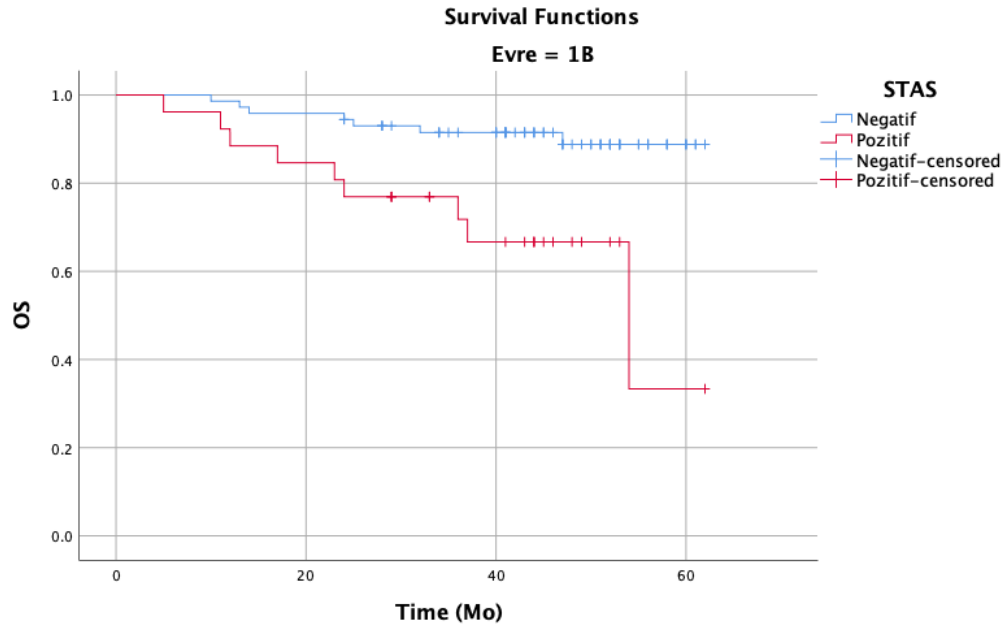
Şekil 4E: Evre 3A hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.575$



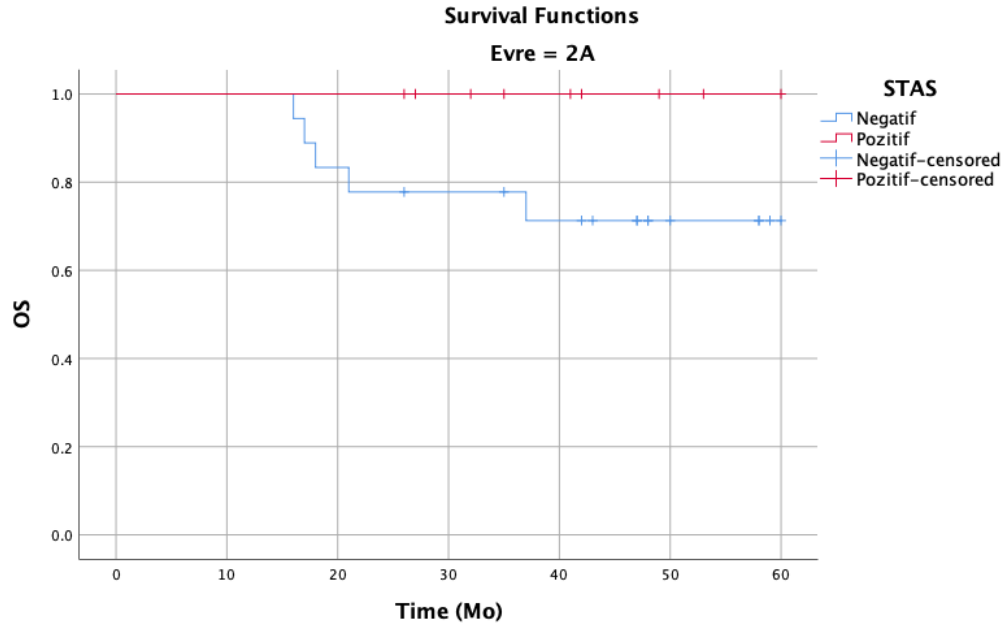
Şekil 4F: Evre 3B hastaların gruplara göre DFS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.799$



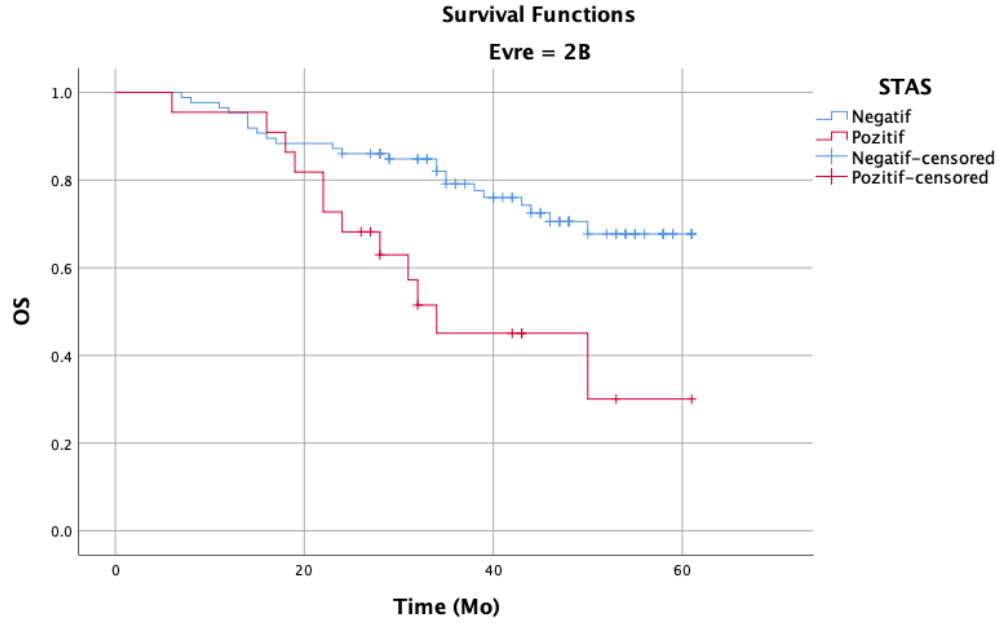
Şekil 4G: Evre 1A hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.008$



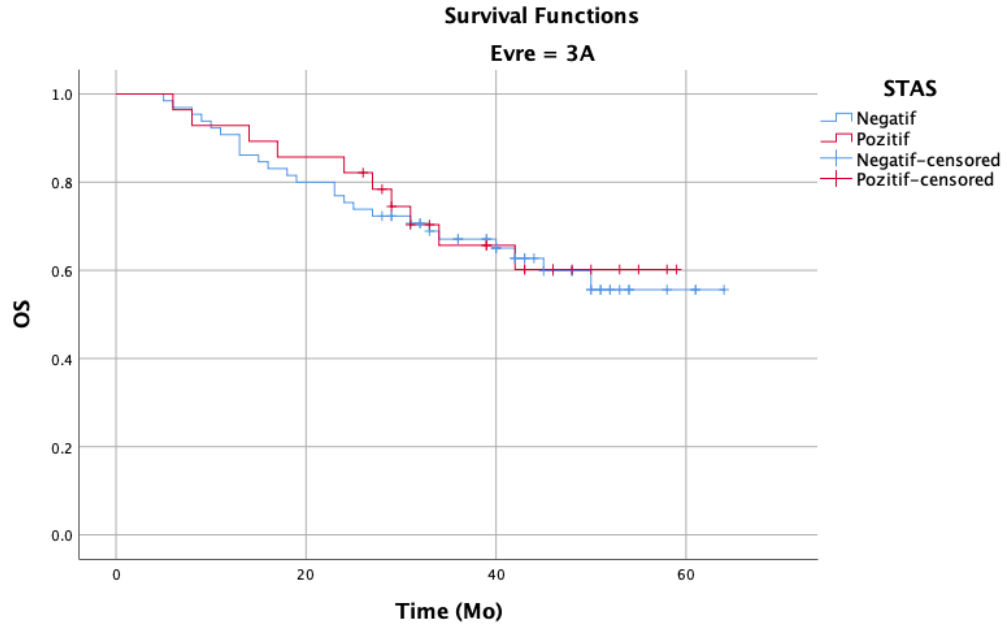
Şekil 4H: Evre 1B hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p<0.001$



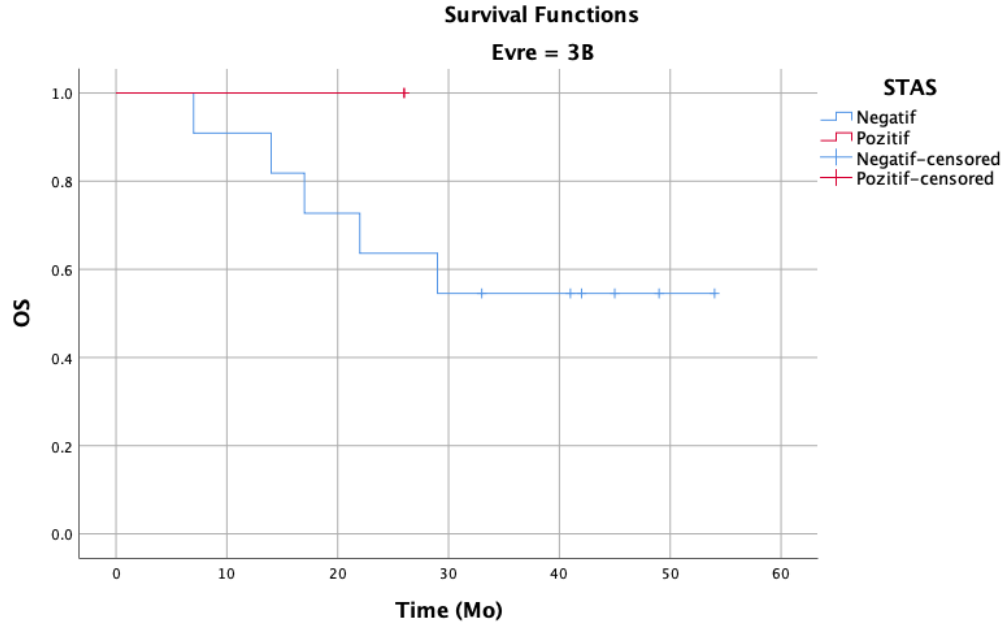
Şekil 4I: Evre 2A hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.107$



Şekil 4J: Evre 2B hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.003$



Şekil 4K: Evre 3A hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.830$



Şekil 4L: Evre 3B hastaların gruplara göre OS grafiği. Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.356$

Evre IA, IB, IIB alt gruplarında OS **istatistiksel olarak** anlamlı bulunurken, evre IIA, IIIA ve IIIB alt gruplarında anlamlı farklılık görülmedi.

DFS hesaplamasında ise evre IA hastalarda **p<0.001**, evre IB hastalarda **p<0.001**, evre IIA hastalarda p=0.061, evre IIB hastalarda **p=0.021**, evre IIIA hastalarda p=0.575, evre IIIB hastalarda p=0.799 olarak hesaplandı. Evre IA, IB, IIB alt gruplarında DFS istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, evre IIA, IIIA ve IIIB alt gruplarında anlamlı farklılık görülmedi.

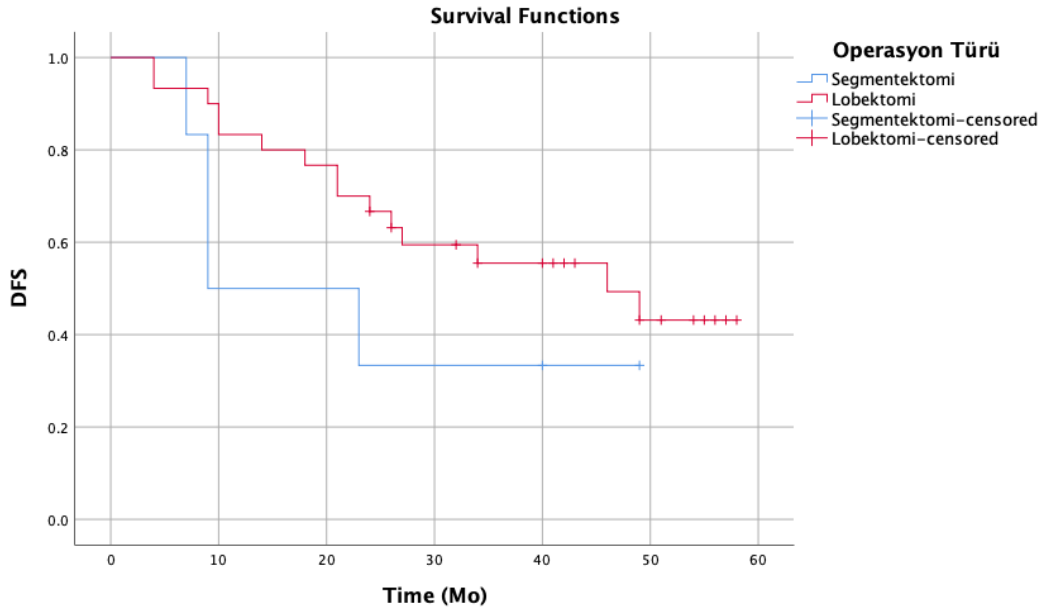
Hastaların evre alt gruplarına göre yapılan, gruplara ayrılmış OS ve DFS analizleri Şekil 4'te gösterilmiştir.

Erken evre STAS (+) hastalar için yapılan değerlendirmede operasyon türünün etkisini hesaplamak için evre IA hastaların segmentektomi ve lobektomi sonuçları karşılaştırıldı. 2 yıllık DFS sonuçları segmentektomi grubunda %33.3, lobektomi grubunda ise %70 olarak görüldü (p=0.088). Segmentektomi grubunda median DFS 16 (8.5-42.25; IQR) ay iken lobektomi grubunda 33 (20.25-49; IQR) ay olarak ölçüldü (p=0.245). OS değerlendirmesinde segmentektomi grubunda median 26.5 (18.5-42.25; IQR) ay, lobektomi grubunda 40.5 (30.75-55.25; IQR) ay olarak bulundu (p=0.163). Erken evre STAS (+) hastaların operasyon türüne göre DFS analizi Şekil 5'te gösterilmiştir.

Erken evre STAS (+) hastalar için yapılan değerlendirmede adjuvan onkolojik tedavinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.168).

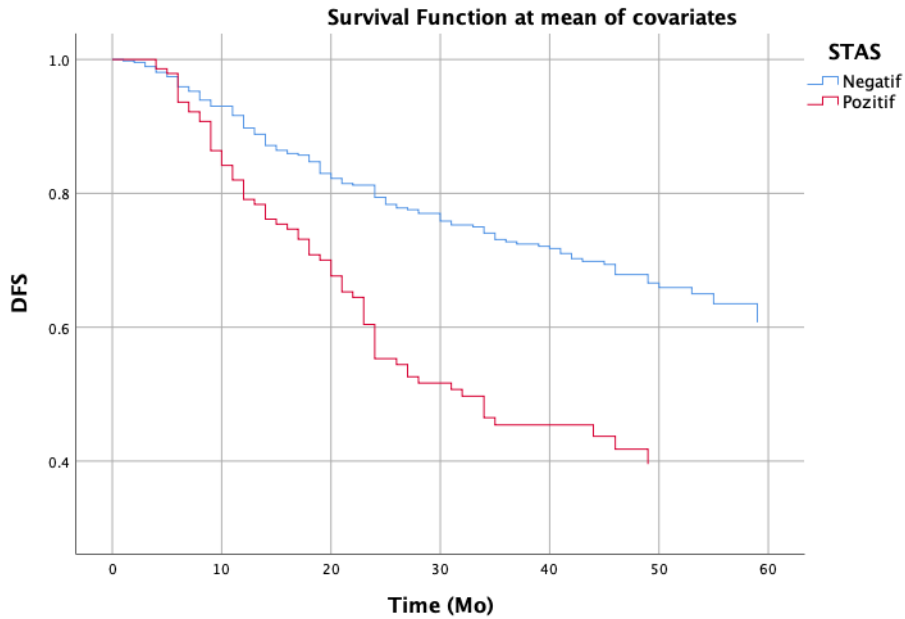
Çoklu değişkenler değerlendirmesi için yapılan Cox regresyon modellemesinde STAS pozitifliğinin OS için risk katsayısı (HR) 1.850 (1.263-2.709; %95 CI), DFS için ise 2.206 (1.642-2.963; %95 CI) olarak hesaplandı. Cox regresyon çoklu değişken hesaplaması sonuçları Şekil 6'da gösterilmiştir.

Şekil 5: Erken Evre STAS (+) Hastaların Operasyon Türüne Göre DFS Analizi

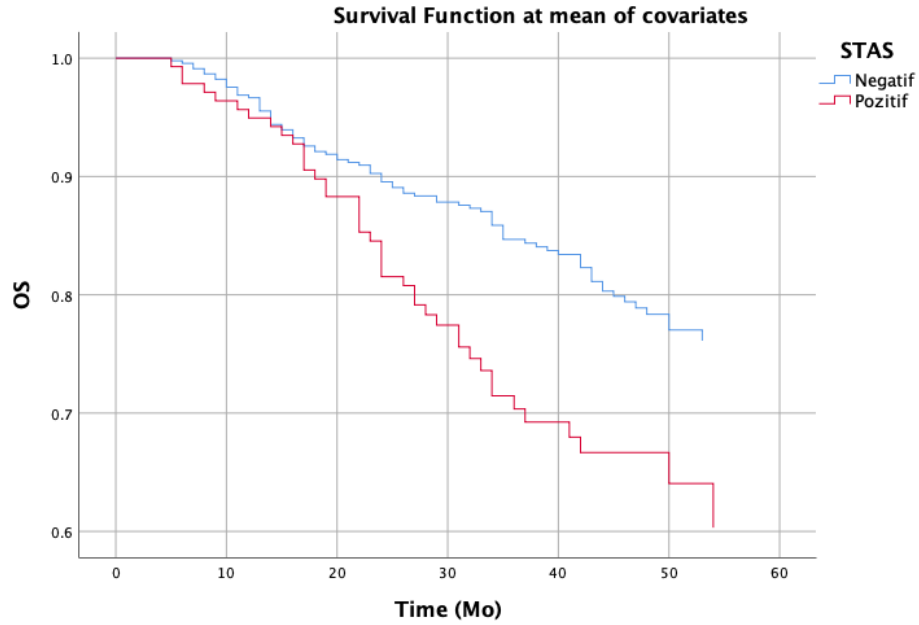


Şekil 5: Log Rank (Mantel-Cox) $p=0.088$

Şekil 6: Cox Regresyon Çoklu Değişken Hesaplamaları



Şekil 6A: Çoklu değişkenlere göre uyarlanmış DFS grafiği



Şekil 6B: Çoklu değişkenlere göre uyarlanmış OS grafiği

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Yaş	.002	.018	.012	1	.912	1.002	.967	1.038
Evre			24.317	5	.000			
Evre(1)	-1.321	.491	7.232	1	.007	.267	.102	.699
Evre(2)	-1.368	.519	6.934	1	.008	.255	.092	.705
Evre(3)	-1.293	.644	4.030	1	.045	.274	.078	.970
Evre(4)	-.590	.483	1.490	1	.222	.555	.215	1.429
Evre(5)	-.367	.483	.576	1	.448	.693	.269	1.787
CCI	.149	.123	1.451	1	.228	1.160	.911	1.478
Cinsiyet	-.317	.224	1.995	1	.158	.729	.470	1.131
STAS	.615	.195	9.992	1	.002	1.850	1.263	2.709
VATS/Torakotomi	.039	.229	.029	1	.864	1.040	.664	1.628

Şekil 6C: Cox regresyon modellemesinde değişkenlerin HR değerleri

5. TARTIŞMA

STAS konusu keşfedildiği günden beri araştırmacılar tarafından çokça incelenen bir konu olmuştur. Hava yollarındaki tümör kümelerinin bulaş değil özgün bir faktör olduğunun kabulü ve WHO tarafından sınıflandırmaya dahil edilmesi ile birlikte birçok merkez tarafından yapılan çalışmalar, diğer kötü prognostik faktörler ile olan ilişkisinin yanısıra, kendi başına da daha kötü sağkalım ve nüks sonuçları verdiği sonucunda fikir birliği sağlanmıştır (60).

Çalışmamızda STAS (-) ve STAS (+) grupları arasında demografik verilerde yaş, cinsiyet, operasyon tarafı, operasyon türü, tekniği, komorbiditeler ve tümör boyutları arasında fark saptanmadı. Hasta popülasyonundaki %24.0'lık STAS pozitifliği literatür ile benzerlik göstermektedir (55,61). Adjuvan onkolojik tedavi almış hastaların STAS (+) grupta daha çok görülmesi, ileri evre hastalarda STAS pozitifliğinin daha çok görülmesi ve bu sebeple adjuvan tedavi almaya yatkınlık ile açıklanabilir (45). Nitekim çalışmamızda da N2 hastalarda STAS pozitifliği oranının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İleri evrenin yanısıra STAS pozitifliği ile diğer kötü prognostik faktörlerin birlikteliği de birçok araştırmaya konu olmuştur. Moreno ve ark. STAS pozitifliğinin diğer kötü prognostik faktörler ile birlikteliğini incelemiş ve mikroskopik vasküler, lenfatik, perinöral yayılım, yüksek grade hastalık, mikropapiller ve solid alt tip, plevra invazyonu gibi histopatolojik faktörlerle eş zamanlı görülme ihtimalinin yüksekliğini göstermiştir (61). Yine aynı çalışmada N2 hastalık, sağ alt lob tümörleri ve wedge rezeksiyonlarda STAS pozitifliği görülme oranının yüksekliğinden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda tümör lokasyonu ile STAS pozitifliği arasında anlamlı bir birliktelik hesaplanmamıştır.

Demografik verilerde gruplar arasındaki bir diğer önemli farklılık neoadjuvan onkolojik tedavi gören 38 hastanın 37'sinde STAS negatifliği görülmesi idi. Literatürde henüz STAS pozitifliği ile neoadjuvan tedavinin etkisini araştıran kapsamlı bir çalışma olmasa da Bao ve ark. akciğer kanserinde neoadjuvan tedavinin etkisini araştırdığı çalışmada, neoadjuvan tedavi sonrasında hastaların sadece %4.8'inde STAS pozitifliği gözlemlenmiş ve bu hastaların daha kötü seyrettiğini belirtmiştir (62). Bu bilgiler eşliğinde

neoadjuvan tedavinin hava yollarındaki tümör kümelerinin eradikasyonunda fayda sağlayabileceği düşünülebilir.

STAS çalışmalarının erken dönemlerinde araştırmacılar, VATS'ın teknik olarak manipülasyon yöntemi açısından daha kontrolsüz olduğu ve torakotomiye göre daha çok tümör hücreyi yayılımı yaparak, hatalı STAS pozitifliğine sebebiyet vereceği şeklinde kuşkulara sahiplerdi. Ancak birçok çalışma teknik olarak VATS, torakotomi veya VATS'tan torakotomiye dönüşün anlamlı bir farklılığa sebep olmadığını ortaya koymuştur (63). Biz de çalışmamızda gruplar arasında hem demografik hem de sağkalım açısından VATS ve torakotominin farklı sonuçları olmadığını gördük.

STAS konusunda literatürdeki en önemli tartışmalardan bir tanesi segmentektomi tekniği üzerinedir. Özellikle son yıllarda çok araştırılan ve günlük pratikte uygulamaları artan segmentektomilerin 2 cm'den küçük periferik tümörlerdeki prognozunun, lobektomiler ile farklı olmadığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (64). Ancak, bir sublobar rezeksiyon türü olan segmentektomilerin, STAS pozitifliği olan hastalarda lobektomilere kıyasla daha kötü prognoza sahip olup olmadığı konusunda literatürde farklı görüşler mevcuttur. Li ve ark 2021 yılında yayınladıkları 5947 hastalık meta-analizinde erken evre STAS (+) tümörlerde segmentektomi grubunda daha kötü OS ve DFS sonuçları olduğunu göstermiş ve özellikle lokal nüks oranının yüksekliğini bildirmiştir (60). 2022 yılında yayınlanan ve 17 çalışma içerisinde toplam 9785 hasta içeren bir meta-analizde STAS pozitifliğinin segmentektomi yapılan hastalarda OS ve DFS üzerinde; lobektomi yapılan hastalarda ise yalnızca DFS üzerine etkili olduğu, OS farklılığı görülmediği belirtilmiştir (79). Eguchi ve ark. 1497 hastalık eğilim skoru (propensity skor) ve çoklu değişken eşlemeli analizinde segmentektomi grubunun tümör boyutu ve cerrahi sınırlarından bağımsız olacak şekilde lobektomi grubundan daha kötü sağkalım sonuçları olduğunu göstermiştir (65). Hatta bazı araştırmacılar STAS pozitif olarak raporlanan sublobar rezeksiyon hastalarına tamamlayıcı lobektomi yapılması fikrini öne sürmüş, tartışmalarında risk fayda analizi yapılması gerekliliği belirtilmiştir (41,61). Ancak bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamakta olup, öneriler klinik cerrahi tecrübe ışığında yapılmıştır. Buna karşılık Khalil ve ark. 2023 yılında yayınladıkları çalışmada STAS (+) segmentektomi grubunda lokal nüks oranının yüksek

olmasına karşılık, DFS ve OS olarak lobektomi grubundan farklı olmadığını göstermiş (72), Ikeda ve ark ise yine 2023 yılında yayınladıkları çalışmada STAS (+) segmentektomi ve lobektomi grupları arasında DFS ve OS açısından fark olmadığını göstermiş ve segmentektominin STAS (+) hastalarda da güvenle yapılabileceğini savunmuştur (66). Bunların dışında Masai ve ark. yaptıkları sublobar rezeksiyon çalışmasında cerrahi sınırdan tümör negatifliği olsa dahi, sınırdan 1 cm mesafede STAS pozitifliği görülen hastalarda daha düşük sağkalım sonuçları göstermiştir (71). Bahsedilen tüm sublobar rezeksiyon çalışmalarında wedge rezeksiyonlarda STAS pozitifliğinin belirgin şekilde daha kötü prognoz gösterdiği ayrıca belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da erken evre STAS (+) hastalara yapılan segmentektomilerin lobektomilere göre kısmen daha düşük DFS ve 2 yıllık DFS yüzdesi sonuçları hesaplansa da istatistiksel olarak örneklem sayısı yetersiz bulunup, anlamlı sonuç gösterilemedi. Literatürde henüz STAS (+) hastalarda segmentektomi uygulanmasının sonuçları yönünde konsensüs sağlanamamıştır. Bu konuda daha sağlıklı sonuçlar için örneklem düzeyi yüksek, uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak güncel çalışmaların düzeyi göz önünde bulundurulduğunda, biz STAS pozitif hastalara yapılan lobektomilerin, segmentektomilerden daha iyi seyir göstereceğini düşünmekteyiz.

STAS pozitifliğinin özellikle lokal nüks ile ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları bu etkinin sublobar rezeksiyonlara has olduğunu belirtirken (41), birçok çalışma ise STAS pozitifliğinin operasyon türünden bağımsız olarak lokal nükse meyilini belirtmiştir (45). Biz de çalışmamızda, STAS pozitifliği olan hastalarda operasyon türünden bağımsız olarak lokal nükslerin anlamlı olarak daha sık görüldüğü ve adjuvan onkolojik tedavinin nüks veya metastaz yeri üzerinde etkisinin olmadığı sonucuna ulaştık.

Bu tartışmaların doğurduğu bir diğer konu ise STAS pozitifliğinin preoperatif veya intraoperatif dönemde tespit edilebilirliği olmuştur. STAS pozitifliği olan hastalara sublobar rezeksiyon yapılmaması gerektiğini düşünen klinisyenler için STAS sonucunun postoperatif dönemde nihai patolojide raporlanması sorun teşkil etmektedir. Bu sebeple bazı araştırmacılar STAS pozitifliğinin intraoperatif safhada frozen section incelemesi ile tespit edilebilirliğini test etmişlerdir. 2018 yılında Walts ve ark. yaptıkları çalışmada düşük

özgüllük ve duyarlılık sonuçları sebebiyle STAS pozitifliğinin frozen section ile güvenilir bir şekilde ayırt edilemeyeceğini savunmuştur (67). 2022 yılında ise Zhou ve ark. ise çalışmalarında frozen section incelemesinin duyarlılığını düşük ancak özgüllüğünü yüksek olarak belirtmiştir. Ancak çalışmanın yanlış pozitiflik oranının yüksekliğinin, aşırı tedavi meyiline sebebiyet vereceğini savunmuş ve frozen section incelemenin güvenilir bir şekilde kullanılmayacağı sonucuna varılmıştır (68). Bunların dışında, hastaların preoperatif BT ve PET-BT bulguları ile STAS pozitifliğini öngörmeye yönelik çalışmalar bulunmaktadır (69,70). Çalışmalarda FDG tutulumları, tümör boyutu, solid/GGO (buzlu cam alanları) oranı gibi değerler ile STAS pozitifliği arasında paralellikler görülmüştür. Bu bulguların eşliğinde daha agresif tümör varlığını öngörerek sublobar rezeksiyonlardan kaçınan klinisyenler de mevcuttur (66).

STAS pozitifliğinin genel manada daha düşük DFS ve OS değerleriyle ilişkili olduğu konusunda konsensüs mevcuttur (52,60). Ancak birtakım alt grup analizlerinde farklı sonuçlar da görülmektedir. Khalil ve ark. T1-T3 tümörler içinde sağkalım farkından bahsetmiş (72), Jung ve ark. sadece T1b ve T1c hastalarda DFS farkı olduğunu daha ileri evrede STAS pozitifliğinin etkisinin olmadığını belirtmiş ve T1b, T1c gruplarının STAS pozitif olması durumunda TNM sınıflandırmasında bir üst evrede yer almaları gerektiğini savunmuştur (78). Birtakım araştırmalar ise STAS pozitifliğinin tüm evrelerde prognoza etkili olduğunu savunmaktadır (42,73). Biz de çalışmamızda N pozitifliği olan hastalarda STAS pozitifliğinin OS ve DFS'ye etki etmediğini, daha erken evrelerde ise önemli bir prognostik faktör olduğunu gördük. Bu bilgiler eşliğinde birçok araştırmacı STAS pozitifliği olan hastalara erken evre olsa dahi adjuvan kemoterapi verilmesinin daha iyi sağkalım sonuçları verebileceğini önermektedir (74,75). Chen ve ark. 2020 yılında yaptıkları çok merkezli bir araştırmada erken evre STAS (+) hastaların adjuvan kemoterapi sonrası daha iyi sağkalıma sahip olduklarını belirtirken (76), Yilv ve ark. 2023 yılında yayınladıkları 3328 hastalık çalışmada, evre IB hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalıma olumlu etkisinin olduğunu, ancak evre IA hastalarda sağkalım faydası sağlamadığını belirtmişlerdir (77). Biz de çalışmamızda erken evre STAS (+) hastalarda adjuvan kemoterapinin DFS ve OS avantajı sağlamadığı sonucuna ulaştık. Bu konu

hakkında çalışmalar az olup, daha sağlıklı sonuçlara ulaşmak için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

STAS ile ilgili bir diğer araştırma konusu da STAS'ın histopatolojik olarak ikili değil kantitatif bir değer alma gerekliliği üzerinedir. Uruga ve ark. çalışmasında STAS düzeyini düşük ve yüksek olarak (46), Dai ve ark. yalnız hücreler, mikropapiller kümeler ve katı yuvalanmalar olarak (47), Yeon ve ark. ise STAS I ve STAS II şeklinde gruplamıştır (63). Çalışmalarda yüksek STAS değeri tutarlı bir şekilde daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın, gruplama sistemlerinin farklılıkları ve çalışma miktarlarının yeterli olmaması gibi faktörler sebebiyle, henüz klinik uygulamada yerini alamamaktadır.

Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yanları:

Çalışmanın retrospektif olması, tüm hasta gruplarında 5 yıllık sağkalım değerlerinin verilememiş olması, segmentektomi sayısının azlığı, lenfovasküler invazyon, patolojik grade gibi olası kötü prognostik faktörlere bakılmamış olması çalışmanın sınırlılıkları olarak sayılabilirken; gruplar arası demografik açıdan homojenite olması, Türkiye verileriyle yapılan ilk STAS çalışması olması çalışmanın güçlü yanları olarak sayılabilir.

6. SONUÇ

STAS nispeten yeni bir konsept olmasına karşın araştırmacılar tarafından sıklıkla incelenmiş bir konudur. Diğer kötü prognostik faktörlere eşlik etmesinin yanında, başlı başına da kötü prognostik faktör olarak kabul görmüştür. STAS pozitifliği daha düşük OS ve DFS ile ilişkilendirilmiş ve özellikle lokal nüks riskini artırdığı belirtilmiştir. Ancak henüz klinik pratiğe uyarlanmış bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. Bu aşamada STAS pozitifliği olan hastaların TNM sınıflamasında bir üst evreye atılması ve tedavi seçenekleri olarak daha geniş bir rezeksiyon ve/veya adjuvan onkolojik tedavi gereksinimi açısından değerlendirilmesi konusunda kapsamlı araştırmalar yapılarak, bu hastalar için daha uygun bir takip tedavi yöntemleri oluşturulması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Tao, Meng-Hua. "Epidemiology of lung cancer." *Lung Cancer and Imaging* (2019): 4-1.
2. Howington, John A., et al. "Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 143.5 (2013): e278S-e313S.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39-51.
4. Onozato, Maristela L., et al. "Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis." *The American journal of surgical pathology* 37.2 (2013): 287-294.
5. Deshpand, Ramakant, Manish Chandra, and Amit Rauthan. "Evolving trends in lung cancer: epidemiology, diagnosis, and management." *Indian Journal of Cancer* 59.Suppl 1 (2022): S90-S105.
6. Travis, William D., et al. "The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification." *Journal of thoracic oncology* 10.9 (2015): 1243-1260.
7. Inamura, Kentaro. "Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification." *Frontiers in oncology* 7 (2017): 193.
8. Torre, Lindsey A., et al. "Global cancer statistics, 2012." *CA: a cancer journal for clinicians* 65.2 (2015): 87-108.
9. Bray, Freddie, et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 68.6 (2018): 394-424.

10. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
11. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 2012; 21: 96- 101.
12. Deo, S. V. S., Jyoti Sharma, and Sunil Kumar. "GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists." *Annals of Surgical Oncology* 29.11 (2022): 6497-6500.
13. Didkowska, Joanna, et al. "Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide." *Annals of translational medicine* 4.8 (2016).
14. T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM. Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Akciğer Kanseri Raporu. 2017. https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI.pdf
15. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha- Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48(6): 419-31
16. Loomis, Dana, et al. "Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs." *Occupational and environmental medicine* 75.8 (2018): 593-603.
17. Duma, Narjust, Rafael Santana-Davila, and Julian R. Molina. "Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 94. No. 8. Elsevier, 2019.
18. Goldstraw, Peter, et al. "The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 11.1 (2016): 39-51.
19. Kanaji, Nobuhiro, et al. "Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer." *World journal of clinical oncology* 5.3 (2014): 197.

20. Latimer, Kelly M. "Lung cancer: clinical presentation and diagnosis." *FP essentials* 464 (2018): 23-26.
21. Tanoue, Lynn T., et al. "Lung cancer screening." *American journal of respiratory and critical care medicine* 191.1 (2015): 19-33.
22. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H, et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer: faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. *Thorax*. 2011;66(4):294-300.
23. Darling GE, Maziak DE, Incelet RI, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol*. 2011;6(8):1367-1372.
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
25. Collins, Lauren G., et al. "Lung cancer: diagnosis and management." *American family physician* 75.1 (2007): 56-63.
26. Kim, Minjae, et al. "Diagnostic yield of staging brain MRI in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer." *Radiology* 297.2 (2020): 419-427.
27. Chetta, Alfredo, et al. "Respiratory effects of surgery and pulmonary function testing in the preoperative evaluation." *ACTA BIOMEDICA-ATENEIO PARMENSE* 77.2 (2006): 69.
28. Bischof M, Debus J, Herfarth K, Muley T, Kappes J, Storz K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I–II with or without radiotherapy. *Strahlentherapie Und Onkol* 2007; 183: 679–84.
29. Sezen, Celal Buğra, et al. "Is surgical treatment effective option for survival of small cell lung cancer?." *Current Thoracic Surgery* 3.3 (2018).
30. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res* 2013;2:403-10.
31. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-71.

32. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung cancer screening, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(4):412-41.
33. Forde, Patrick M., et al. "Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer." *New England Journal of Medicine* 386.21 (2022): 1973-1985.
34. Khullar OV, Liu Y, Gillespie T, et al. Survival after sublobar resection versus lobectomy for clinical stage IA lung cancer: an analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015;10(11):1625-1633.
35. Kodama K, Higashiyama M, Okami J, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy versus lobectomy for clinical T1a N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101(2):504-511.
36. Long, Hao, et al. "Thoracoscopic surgery versus thoracotomy for lung cancer: short-term outcomes of a randomized trial." *The Annals of thoracic surgery* 105.2 (2018): 386-392.
37. Darr, Christopher, et al. "Robotic thoracic surgery results in shorter hospital stay and lower postoperative pain compared to open thoracotomy: a matched pairs analysis." *Surgical endoscopy* 31 (2017): 4126-4130.
38. Kneuert, Peter J., et al. "Long-term oncologic outcomes after robotic lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer versus video-assisted thoracoscopic and open thoracotomy approach." *Clinical lung cancer* 21.3 (2020): 214-224.
39. Travis, William D., et al. "The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification." *Journal of thoracic oncology* 10.9 (2015): 1243-1260.
40. Warth, Arne. "Spread through air spaces (STAS): a comprehensive update." *Translational lung cancer research* 6.5 (2017): 501.
41. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, 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;10:806-14.

42. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:793-801.
43. Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, et al. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:64- 72.e1.
44. Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:567-72.
45. Shih, Angela R., and Mari Mino-Kenudson. "Updates on spread through air spaces (STAS) in lung cancer." *Histopathology* 77.2 (2020): 173-180.
46. Uruga H, Fujii T, Fujimori S, et al. Semiquantitative Assessment of Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 2017;12:1046-51.
47. Dai C, Xie H, Su H, et al. Tumor Spread through Air Spaces Affects the Recurrence and Overall Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma >2 to 3 cm. *J Thorac Oncol* 2017;12:1052-60.
48. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M. Air space invasion in lung cancer. *Pathol. Int.* 2016; 66; 17.
49. Yagi Y, Aly RG, Tabata K et al. Three-dimension histologic, immunohistochemical, and multiplex immunofluorescence analysis of dynamic vessel co-option of spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15; 589–600.
50. Thunnissen E, Blaauwgeers H, de Cuba EM et al. Ex vivo artifacts and histopathologic pitfalls in the lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016; 140; 212–220.
51. Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A 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; 1226–1230.
52. Chen D, Mao Y, Wen J et al. Tumor spread through air spaces in non-small cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108; 945–954

53. Amin MB, Edge S, Greene F et al. AJCC cancer staging manual. vol. xvii. 8th ed. Basel, Switzerland: Springer International Publishing, 2017.
54. Lu S, Tan K, Kadota K et al. Spread through air spaces (STAS) is an independent predictor of recurrence and lung cancerspecific death in squamous cell carcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12; 223–234.
55. Aly RG, Rekhman N, Li X et al. Spread through air spaces (STAS) is prognostic in atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell carcinoma of the lung. *J. Thorac. Oncol.* 2019; 14; 1583–1593.
56. Chae, Mincheol, et al. "Poor Prognosis of Grade 2 Spread Through Air Spaces in Neuroendocrine Tumors." *Journal of Chest Surgery* 55.2 (2022): 101.
57. Tsutani, Yasuhiro, et al. "Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy." *Chest* 145.1 (2014): 66–71.
58. Zhang, Binglan, et al. "Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis." *Radiotherapy and Oncology* 112.2 (2014): 250-255.
59. Charlson, Mary E., et al. "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." *Journal of chronic diseases* 40.5 (1987): 373-383.
60. Li, Jialong, et al. "Meta-analysis of lobectomy and sublobar resection for stage i non-small cell lung cancer with spread through air spaces." *Clinical Lung Cancer* 23.3 (2022): 208-213.
61. Moreno, Juan Carlos Alvarez, et al. "Correlation between spread through air spaces (STAS) and other clinicopathological parameters in lung cancer." *Pathology-Research and Practice* 220 (2021): 153376.
62. Bao, Yi, et al. "Comprehensive study of neoadjuvant targeted therapy for resectable non-small cell lung cancer." *Annals of translational medicine* 9.6 (2021).

63. Han, Yeon Bi, et al. "Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer." *Modern Pathology* 34.3 (2021): 549-561.
64. Winckelmans, Thomas, et al. "Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 57.6 (2020): 1051-1060.
65. Eguchi, Takashi, et al. "Lobectomy is associated with better outcomes than sublobar resection in spread through air spaces (STAS)-positive T1 lung adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis." *Journal of thoracic oncology* 14.1 (2019): 87-98.
66. Ikeda, Toshihiro, et al. "Segmentectomy provides comparable outcomes to lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer with spread through air spaces." *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol. 35. No. 1. WB Saunders, 2023.
67. Walts, Ann E., and Alberto M. Marchevsky. "Current evidence does not warrant frozen section evaluation for the presence of tumor spread through alveolar spaces." *Archives of pathology & laboratory medicine* 142.1 (2018): 59-63.
68. Zhou, Fang, et al. "Assessment of the feasibility of frozen sections for the detection of spread through air spaces (STAS) in pulmonary adenocarcinoma." *Modern Pathology* 35.2 (2022): 210-217.
69. de Margerie-Mellon, Constance, et al. "CT manifestations of tumor spread through airspaces in pulmonary adenocarcinomas presenting as subsolid nodules." *Journal of Thoracic Imaging* 33.6 (2018): 402-408.
70. Nishimori, Miki, et al. "18F FDG-PET/CT analysis of spread through air spaces (STAS) in clinical stage I lung adenocarcinoma." *Annals of Nuclear Medicine* 36.10 (2022): 897-903.
71. Masai, Kyohei, et al. "Prognostic impact of margin distance and tumor spread through air spaces in limited resection for primary lung cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 12.12 (2017): 1788-1797.
72. Khalil, Hassan A., et al. "Analysis of recurrence in lung adenocarcinoma with spread through air spaces." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2023).

73. Liu, Huining, et al. "Prognostic impact of tumor spread through air spaces in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3564 patients." *Pathology & Oncology Research* 25.4 (2019): 1303-1310.
74. Weiss, Kathleen, and Matthew M. Rochefort. "Spread through air spaces-positive T1 lung adenocarcinoma: is lobectomy associated with better outcomes than sublobar resection?." *Annals of Translational Medicine* 7.Suppl 3 (2019).
75. Toki, Maria I., Kevin Harrington, and Konstantinos N. Syrigos. "The role of spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma prognosis and therapeutic decision making." *Lung Cancer* 146 (2020): 127-133.
76. Chen, Donglai, et al. "Could tumor spread through air spaces benefit from adjuvant chemotherapy in stage I lung adenocarcinoma? A multi-institutional study." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 12 (2020): 1758835920978147.
77. Lv, Yilv, et al. "Impact of surgery and adjuvant chemotherapy on the survival of stage I lung adenocarcinoma patients with tumor spread through air spaces." *Lung Cancer* (2023).
78. Jung, Woohyun, et al. "The differential prognostic impact of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma after lobectomy according to the pT descriptor." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 163.1 (2022): 277-284.
79. Huang, Liling, et al. "The prognostic significance of tumor spread through air space in stage I lung adenocarcinoma." *Thoracic Cancer* 13.7 (2022): 997-1005.