

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SUAM

KHDAK'DE TÜMÖR LOKALİZASYONUNA GÖRE DİSEKE
EDİLEN LENF BEZİ İSTASYONLARINDA METASTAZ
SAPTANMA ORANLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ÜNAL

2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR DR. SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SUAM

KHDAK'DE TÜMÖR LOKALİZASYONUNA GÖRE DİSEKE
EDİLEN LENF BEZİ İSTASYONLARINDA METASTAZ
SAPTANMA ORANLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ÜNAL

Danışman: Prof. Dr. Soner GÜRSOY

2017

ÖNSÖZ

Bu tezi yazarken bütün asistanlık anılarımın gözümün önünden bir film şeridi gibi geçmesinden daha doğal bir şey yoktur herhalde. Daha geçen gün değil miydi biri bebek olmak kaydıyla iki küçük çocuğu anneannelerine emanet ederek “Burayı kazandım ama acaba nasıl bir yerdir? Acaba Ankara’dan taşınmasak mı?” düşünceleri ile eşimle beraber hastane kapısından girişimiz? Evrak işlemlerini beklediğim sırada davet edildiğim sunumda Esra’nın heyecanı ve haklı gururunun yanında, sunum bitimindeki yemek organizasyonunda klinik şefimiz Soner Abi’nin asistanlarının hepsi oturmadan lokmasının boğazından geçmeyişi, doğru yere geldiğimi bana resmen bağıırıyordu.

Sonraki beş senenin nasıl geçtiğini bile anlayamadım. Kliniğin bir İsviçre saati gibi işleyen ritmi bedenlen ölümöl darbelere vurabilse de ruhen insanı yıpratmıyordu. Soner Abi’nin önderliğinde büyük-küçük herkesin sözünün dinlendiği cerrahi konseyler, daima asistan eğitiminin ön planda olduğu ameliyathalar, hayata dair sohbetler ve sadece hastane içinde değil, dışında da abi-abla-kardeş olduğumuzu vurgulayan dost tavsiyeleri, asistanlıkta da değerli bir varlık olabileceğimizi hissettiriyordu. Bunun için Soner Abime ne kadar teşekkür etsem azdır.

İtiraf etmeliyim ki en çok zorlandığım taraf Ahmet Abi idi. Onun iş ahlakı, bitmek tükenmek bilmeyen enerjisi, bize ve hastalara karşı daima sabırlı ve hoşgörölü tavırları, eski-yeni her hastanın her bilgisini sanki hastane bilgisayar sistemine bağlanıp okurmuşçasına söyleyivermesi biz asistanları sırf ona mahcup olmamak için harıl harıl çalışmak zorunda bırakıyordu. Yorulduk abi yeter diyemezdik ki. O hep bizden bir adım öndeydi. Ona hayatım boyunca borçlu kalacağım ve bu borç, ne mutludur ki, altında ezilecek değil insanı daima mesut edecek türdendir.

İki kişi daha var ki birer tane öz abim ve ablam olmasına rağmen birer tane daha seçme hakkım olsa onları seçerdim. Tüm adamlığı, sabrı, mesleki tecrübesi, yardımseverliği ve babalığı ile Serkan Abi ve bütün bu mesleki koşturmanın yanında akşam evde iki çocukla baş edip, üzerine etrafındaki herkesi ayrı ayrı düşünerek onlar için de bir şeyler yapma enerjisini bulabilen, kimseyi es geçmeyecek kadar zarif, başka birinin isteğini kendi isteklerinin önüne koyabilecek kadar alçakgönölölü, güzel insan, Banu Abla.

Kelimeleri çok dikkatli kullanmam gerektiğini ve “Önsöz” bölümünü mümkün olduğunca kısa tutmam gerektiğini biliyorum ama buradaki tüm abi, abla ve kardeşlerimden bahsetmem gerekiyor. Hepsinin bende yeri farklı. Öğrendiği her şeyi bana aktarmaya çalışan Esra’yı ya da ilk tanıştığımız günlerde elimden tutup iyi bir ev kiralayabilmem için didinen Metin Abi’yi es geçebilir miyim? Bütün şefkatine rağmen Figen Abla’yı ya da Yeliz Abla’yı? Nispeten kısa bir süre çalışmamıza rağmen hayata ve mesleğe dair çok şey öğrendiğim Özgür Abi’yi? Tüm insanlığı ile karşımda dikilen Ozan Abi’yi? Ya da Alper Abi’yi? Asistan arkadaşlarım ve dostlarım Tarık, Ezgi, Barış, Güntuğ ve Bengisu’yu? Doç. Dr. Şeyda ÖRS KAYA’yı, Kenan Abi’yi, Serpil ve Demet Ablalarımı, Şaban Abimi, Onur’u ve diğer asistan arkadaşlarımı farklı klinikte çalışsak da unutabilir miyim? Peki ya rotasyonda tanıdığım ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları Kliniği’nden Doç. Dr. Ayşe ÖZSÖZ, Atatürk EAH Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği’nden Prof. Dr. Ali GÜRBÜZ, Tepecik EAH Genel Cerrahi Kliniği’nden Prof. Dr. Cengiz AYDIN ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği’nden Prof. Dr. Pervin SUTAŞ Hocalarımı ve tüm klinik çalışanlarını? Hayır. Hiçbirini es geçemem.

Tüm ağabeylerimi saydığımı sanıyorsanız yanılıyorsunuz. Buraya geldiğimde bekleyemeyeceğim bir güzellikle daha karşılaşmıştım. Hastane yönetiminin olağanüstü işleyişi. Öncesinde hastane yöneticisi, sonrasında İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği’ne yükselen ve bunu her haliyle hak eden sevgili abim, Doç. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU, her zaman hastanede çalışan herkesin iletişim kurabileceği bir şekilde karşımızda duruyordu. Sonrasında hastane yöneticiliğine yerine gelen Enver Abimiz de aynı duruşu devam ettirdi. Başhekim yardımcılığına gelen Onur Abimiz ise hep bizden biriydi sanki. Bu sayede yönetim uzak bir yer olmaktan çıkıp her an uğrayıp her derdimize çare bulabileceğimiz bir yer oluyordu. Bu durum da doktoru, hemşiresi, personeliyle güler yüzlü ve çalışkan bir ekibin insan sağlığı için omuz omuza vermesine yol açıyordu.

Hastanede bütün bunlar olurken bizim bu tempomuza başka bir tarafından ayak uydurmak zorunda kalan üç kişi de evde bekliyordlardı. Bütün şirinlikleri ve çocukluklarıyla babalarını bekleyen sevgili kızlarım ve bütün güzelliği ve sevgisiyle evlilik hayatımızda on yılımızı doldurduğumuz can yoldaşım, sevgilim. Bu dönemde yanınızda daha fazla olabilmeyi canıgönülden isterdim ancak siz de biliyorsunuz ki meslek hayatımın önemli bir dönemeciye bu beş yıl. Sizleri çok seviyorum.

İzmir/2017

Mehmet ÜNAL

ÖZET

GİRİŞ:

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) kabul gören standart cerrahi tedavi yöntemi mediastinal lenf bezi diseksiyonu (MLBD) ile birlikte yapılan lobektomi ya da pnömonektomidir. Ancak anatomik rezeksiyon uygulanan hastalarda lenf bezi diseksiyon genişliğinde bir standart oluşturulamamıştır.

Bazı araştırmalar, lob-spesifik nodal diseksiyonunun (L-SND) sistematik MLBD ile benzer sağkalım, nüks, metastaz ve daha az komplikasyon oranları ile uygulanabilirliğini göstermişlerdir.

KONU, AMAÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmada, KHDAK nedeniyle lobektomi ile total (komplet) sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu (K-LBD) yapılmış hastalarda tümör lokalizasyonuna göre, diseke edilen lenf bezi istasyonlarında metastaz saptanma oranlarının retrospektif analizi amaçlanmış ve sonuçlarımızın L-SND önerileri ile karşılaştırması yapılmıştır.

Ocak 2010 ile Mayıs 2016 arasında kliniğimizde lobektomi ile opere edilen ve sağ taraf rezeksiyonlarında #2, #4, #7, #8 ve #9. istasyon, sol taraf rezeksiyonlarında ise #5, #6, #7, #8 ve #9. istasyon lenf bezlerinin tamamı diseke edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, sağkalım analizleri, loblara göre lenf bezi istasyonları ve zon metastaz oranları incelendi.

BULGULAR:

Yaş ortalaması 60,9 olan 567 hasta çalışmaya dahil edildi. Yetmişdokuz hastada (%13,9) mediastinal lenf bezi metastazı gözlemlendi. N2 metastazı saptadığımız hastalarda sağkalım oranlarımız anlamlı derecede düşük olmasına rağmen 5 yıllık sağkalım %24,5 idi. N1 tutulumu olmadan N2 varlığında N1+N2 metastazlarına göre anlamlı bir sağkalım avantajı gözlemlendi (5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %38,8 ve %10,9; p:<0,0005).

Skip metastaz N2 gözlenme oranımız %6,3 idi. N1 varlığının, N2 saptanma oranını, N1 metastazı olmayan gruba göre %7,8'den %40,2'ye yükselttiği gözlemlendi.

Sağ üst lobun üst zona, sol üst lobun AP zona, sol alt lobun alt zona, sağ alt lobun ise subkarinal ve alt zonlara en sık metastaz yaptığı saptandı. Herhangi bir

zonda metastaz saptanma durumunun diğer zonlarda da metastaz saptanma olasılığını tüm loblar için arttırdığı gözlemlendi.

Sağ üst lobda alt zonun, sağ alt lobda üst zonun, sol üst lobda ise alt zonun izole metastazına rastlanmadı. Ancak sol alt lob tümörlerinde, N1 metastazı saptanmayan 70 hastada dahi AP zonun izole metastazı %5,7 oranında gözlemlendi.

SONUÇ:

Loblara göre tanımlanan hiler ve mediastinal lenf bezlerinin intraoperatif frozen section incelemesinde metastaz saptanmaması durumunda L-SND'un sol alt lob tümörleri haricinde doğru evreleme için yeterli olduğu saptanmıştır. Sol alt lob tümörlerinde tanımlanan istasyonlar arasına AP zonun dahil edilerek K-LBD gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca sağ alt lob tümörleri için de #4. istasyon, lenf bezi diseksiyonuna dahil edilmeyebilir. Hiler veya mediastinal herhangi bir lenf bezinde metastaz varlığında, doğru bir evreleme için K-LBD yapılmalıdır.

İzole orta lobektomi vakaları için verimli bilgilerin elde edilebilmesi amacıyla daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER:

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), mediastinal lenf bezi diseksiyonu, lob spesifik nodal diseksiyon (L-SND), cerrahi tedavi

ABSTRACT

INTRODUCTION:

The standard surgical treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) is lobectomy or pneumonectomy combined with mediastinal lymph node dissection (MLND). However, in patients undergoing anatomical resection, any standard for the width of lymph node dissection has been established.

Some research has demonstrated the feasibility of lob-specific nodal dissection (L-SND) with similar survival, relapse, metastasis rates and less complication with systematic MLND.

SUBJECT, PURPOSE AND METHOD:

In this study, it is aimed to retrospectively analyze the rate of metastasis detected in lymph node stations, dissected according to tumour localization in patients who underwent complete systematic MLND via lobectomy due to NSCLC and the results are compared with L-SND offers.

The patients who were operated via lobectomy in our department between January 2010-May 2016 and underwent complete dissection of lymph node stations 2, 4, 7, 8, 9 in right side resections and 5, 6, 7, 8, 9 in left side resections were included in the study.

Patients' demographic characteristics, survival analysis, lymph node stations and zone metastasis rates were examined.

RESULTS:

In the study, 567 patients with a mean age of 60.9 were included. Mediastinal lymph node metastasis were observed in 79 (13,9%) patients. Although the survival rates in patients with N2 metastasis were significantly lower, the 5-year survival rate was 24,5%. There was a significant survival advantage over N1 + N2 metastases in the presence of N2 without N1 involvement (5-year survival rates are respectively 10,9% and 38,8%; $p < 0,0005$).

The rate of skip metastasis N2 was 6,3%. It was observed that the presence of N1 increased the detection rate of N2 from 7,8% to 40,2% compared to the group without N1 metastasis.

It was detected that right upper lobe metastasis most frequently to upper zone, left upper lobe to AP zone, left lower lobe to lower zone, and right lower lobe to subcarinal and lower zones. It was observed that detection of metastasis in any zone increased the possibility of metastasis detection for all lobes in other zones, as well.

Isolated metastasis of lower zone in right upper lobe, of upper zone in right lower lobe and of lower zone in left upper lobe was not found. However, in the left lower lobe tumours, the isolated metastasis rate of AP zone was 5,7% even in 70 patients without N1 metastasis.

CONCLUSION:

L-SND has been found to be sufficient for accurate staging except for the left lower lobe tumours in cases where metastases are not detected in the intraoperative frozen section examination of the hilar and mediastinal lymph nodes identified according to the lobes. We think that complete systematic MLND is required by including the AP zone between the stations identified in the left lower lobe tumours. Also for right lower lobe tumours station 4 may not be included in lymph node dissection. Complete systematic MLND (K-LBD) should be performed for accurate staging in the presence of metastasis in any hilar or mediastinal lymph node.

More extensive studies should be conducted in order to obtain efficient information for isolated middle lobectomy cases.

KEYWORDS:

Non-small cell lung cancer (NSCLC), mediastinal lymph node dissection, lob-specific nodal dissection (L-SND), surgical treatment

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. ARAŞTIRMANIN KONUSU, AMACI, YÖNTEMİ.....	2
3. GENEL BİLGİLER.....	4
3.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
3.2. KARSİNOGENEZ.....	4
3.3. AKCİĞER KANSERİ PATOJİSİ.....	9
3.4. TANI.....	17
3.5. EVRELEME.....	21
3.6. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ.....	30
3.7. MEDİASTİNAL LENF BEZİ DİSEKSİYONU.....	34
4. BULGULAR.....	40
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	40
4.2. N DURUMUNUN DEĞİŞKENLERE GÖRE ANALİZİ.....	43
4.3. MEDİASTİNAL LENF BEZLERİNİN LOBLARA GÖRE METASTAZ ORANLARI.....	46
4.4. ZON KAVRAMI ÜZERİNDEN LENF BEZİ METASTAZ DURUMLARININ ANALİZİ.....	54
4.5. N2 METASTAZ YAYGINLIĞININ LOBLARA GÖRE ANALİZİ.....	60
4.6. SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	64
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ.....	76
7. KAYNAKLAR.....	78

TABLÖLAR, ŞEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ

1. Tablo 1: IASLC / ATS / ERS Rezekte edilen spesimenlerde akciğer adenokarsinom sınıflaması.....	11
2. Tablo 2: “BAK” olarak belirtilmesi önerilen yeni adenokarsinom kategoriler.....	12
3. Tablo 3: İmmunohistokimyasal Belirleyiciler.....	14
4. Tablo 4: Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi.....	22
5. Tablo 5: Primer tümörün değerlendirilmesi.....	26
6. Resim 1: Lenf bezi haritalandırılması ve zon kavramı.....	37
7. Grafik 1: Hastaların yaşlara göre dağılımı.....	40
8. Tablo 6: Hastaların cinsiyet, yaş ve operasyon şekli dağılımları.....	41
9. Grafik 2: Lob rezeksiyon oranları.....	41
10. Grafik 3: Tümör boyutları.....	42
11. Grafik 4: Tanı dağılımları.....	42
12. Grafik 5: Loblara göre N durumu değerlendirmesi.....	43
13. Tablo 7: N1 durumuna ve loblara göre N2 saptanma oranları.....	44
14. Tablo 8: Boyuta göre N durum oranları.....	45
15. Tablo 9: Boyuta göre skip metastaz saptanma oranları.....	46
16. Tablo 10: #2. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	47
17. Tablo 11: #4. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	48
18. Tablo 12: #5. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	49
19. Tablo 13: #6. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	50
20. Tablo 14: #7. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	51
21. Tablo 15: #8. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	52
22. Tablo 16: #9. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları.....	53
23. Tablo 17: Subkarinal zon ile Üst Zon metastazı saptanma oranları.....	54
24. Tablo 18: Subkarinal zon ile AP Zon metastazı saptanma oranları.....	55
25. Tablo 19: Subkarinal zon ile Alt Zon metastazı saptanma oranları.....	56
26. Tablo 20: Üst Zon ile Subkarinal zon ve Alt zon metastazı saptanma oranları.....	57
27. Tablo 21: AP Zon ile Subkarinal zon ve Alt zon metastazı saptanma oranları.....	58

28. Tablo 22: Alt Zon ile Üst zon ve Subkarinal zon metastazı saptanma oranları.....	58
29. Tablo 23: Alt Zon ile AP zon ve Subkarinal zon metastazı saptanma oranları.....	59
30. Tablo 24: Multizon metastaz gözlenme oranı.....	60
31. Tablo 25: N1 pozitif hastalarda N2 metastaz yaygınlığının lob rezeksiyonlarına göre analizi.....	61
32. Tablo 26: N1 negatif hastalarda N2 metastaz yaygınlığının lob rezeksiyonlarına göre analizi.....	63
33. Grafik 6: Genel sağkalım grafiği.....	64
34. Grafik 7: Cinsiyete göre sağkalım grafiği.....	64
35. Grafik 8: Loblara göre sağkalım grafiği.....	64
36. Grafik 9: Histolojiye göre sağkalım grafiği.....	65
37. Grafik 10: Operasyon şekline göre sağkalım grafiği.....	65
38. Grafik 11: Bronkoplasti varlığına göre sağkalım grafiği.....	65
39. Grafik 12: Neoadjuvan tedavi varlığına göre sağkalım grafiği.....	65
40. Grafik 13: Satelit tümör varlığına göre sağkalım grafiği.....	65
41. Grafik 14: Yaş grubuna göre sağkalım grafiği.....	66
42. Grafik 15: T durumuna göre sağkalım grafiği.....	66
43. Grafik 16: N durumuna göre sağkalım grafiği.....	67
44. Grafik 17: Zon tutulum yaygınlığına göre sağkalım grafiği.....	68
45. Grafik 18: N durumunun skip metastaz varlığına göre sağkalım grafiği.....	68
46. Grafik 19: İnvazyon durumuna göre sağkalım grafiği.....	69
47. Grafik 20: Adjuvan tedavi varlığına göre sağkalım grafiği.....	69

KISALTMALAR

1. **AP:** Aortikopulmoner
2. **ATS:** American Thoracic Society
3. **BAK:** Bronkioloalveolar karsinom
4. **BT:** Bigisayarlı Tomografi
5. **DLCO:** Karbonmonoksit Diffüzyon Testi
6. **EBUS:** Endobronşial Ultrasonografi
7. **EGFR:** Epidermal Growth Factor Reseptör
8. **ETS:** European Respiratory Society
9. **EUS:** Endobronşial Ultrasonografi
10. **FOB:** Fiberoptik Bronkoskopi
11. **GGO:** Ground-glass Opacity
12. **GTP:** Guanozin Trifosfat
13. **IARC:** International Agency for Research on Cancer
14. **IASLC:** The International Association for the Lung Cancer
15. **KHAK:** Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
16. **KHDAK:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
17. **K-LBD:** Komplet (Total) Sistemik Mediastinal Lenf Bezi Diseksiyonu
18. **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
19. **KRT:** Kemoradyoterapi
20. **KT:** Kemoterapi
21. **LPA:** Lepidik Predominant Adenokarsinom
22. **L-SND:** Lob Spesifik Nodal Diseksiyon
23. **MIA:** Minimal İnvaziv Adenokarsinom
24. **MLBD:** Mediastinal Lenf Bezi Diseksiyonu
25. **MR:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
26. **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
27. **PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi
28. **RT:** Radyoterapi
29. **SFT:** Solunum Fonksiyon Testleri
30. **TBB:** Transbronşial Biyopsi
31. **TBİA:** Transbronşial İğne Aspirasyonu

- 32. TEMLA:** Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy
- 33. TKİ:** Tirozin Kinaz İnhibitör
- 34. TKR:** Tirozin Kinaz Reseptör
- 35. TTİİA:** Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu
- 36. TÜİK:** Türkiye İstatistik Kurumu
- 37. USG:** Ultrasonografi
- 38. VAMLA:** Video-assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy
- 39. VATS:** Video-assisted Thoracoscopic Surgery
- 40. VO2Max:** Maksimal Oksijen Tüketimi
- 41. WHO:** Dünya Sağlık Örgütü(World Health Organization)



GİRİŞ

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) kabul gören standart cerrahi tedavi yöntemi mediastinal lenf bezi diseksiyonu (MLBD) ile birlikte yapılan lobektomi ya da pnömonektomidir. Bu yöntemle hastalığın evrelemesi tam olarak yapılabilmektedir. Böylece prognoz ve ek tedavi ihtiyacı tam olarak belirlenebilmektedir.

Bazı araştırmalar, lob-spesifik nodal diseksiyonunun (L-SND) benzer sağkalım, nüks, metastaz ve daha az komplikasyon oranları ile uygulanabilirliğini göstermişlerdir. Üst lob tümörlerinin genellikle üst zon lenf bezlerine metastaz yaptığı, hiler veya üst zon lenf bezi metastazı olmadan subkarinal bölge lenf bezlerine metastazının oldukça nadir görülmesi ve alt lob tümörlerinde de bu durumun hiler veya subkarinal zon lenf bezi metastazı olmadan üst zon lenf nodlarına nadiren metastaz saptandığının gösterilmesi bu araştırmaların temel dayanağı olmuştur.

Yayınlanan akciğer kanserinin sekizinci evrelemesi üzerinde yapılan çalışmalar da göstermektedir ki skip N2 metastazı hiç de az rastlanılan bir durum değildir. Aynı zamanda skip metastaz varlığında, eşzamanlı hiler ve mediastinal lenf bezi metastazı saptanan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım oranlarının değiştiği, ancak bu durumun evreleme üzerinde şu an için bir parametre olarak belirlenemediği bildirilmiştir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu konu üzerine daha fazla durulacağı kanaatindeyiz. Bütün bu bilgiler ışığında akla şu sorular takılmaktadır: “L-SND yapıldığında beklenmedik skip metastazların belirlenememe ihtimali nedir?”, “Her hastaya K-LBD uygulamalı mıyız?”, “Skip metastazlar sadece beklenen lenfatik drenaj yönünde mi olmaktadır?”.

Bu çalışmada, merkezimizde Ocak 2010 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında KHDAK tanısı ile anatomik rezeksiyon uygulanan hastaların lenf bezi metastazlarının loblara göre dağılımlarının hesaplanması amaçlanmıştır. Bilobektomi ve pnömonektomi hastaları ile belirlenen lenf bezlerinin tümü diseke edilmemiş hastalar araştırma dışında bırakılmıştır.

ARAŞTIRMANIN KONUSU, AMACI, YÖNTEMİ

Her ne kadar KHDAK’nde kabul gören standart tedavi yöntemi lobektomi, ve daha geniş anatomik rezeksiyonlar ile birlikte MLBD olsa da anatomik rezeksiyon uygulanan hastalarda lenf nodu diseksiyon genişliğinde bir standart oluşturulamamıştır. Bu çalışmada, KHDAK nedeniyle lobektomi ile K-LBD yapılmış hastalarda tümör lokalizasyonuna göre diseke edilen lenf bezi istasyonlarında metastaz saptanma oranlarının retrospektif analizi amaçlanmıştır.

Merkezimizde, Ocak 2010 ile Mayıs 2016 arasında primer KHDAK nedeniyle lobektomi uygulanan ve sağda #2, #4, #7, #8, #9. istasyonların, solda ise #5, #6, #7, #8 ve #9. istasyonların tamamı diseke edilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilobektomi ve pnömonektomi uygulanan hastalar ile tüm lenf bezleri diseke edilmemiş hastalar araştırma dışında tutuldu.

Tüm hastalara preoperatif değerlendirmede Toraks BT, PET BT, Beyin BT veya Beyin MR, Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ve kan gazı tetkikleri yapıldı. SFT değerleri operabilite açısından şüpheli hastalara merdiven testi, VO2Max veya Karbonmonoksit Diffüzyon Testi (DLCO) ile kardiyopulmoner değerlendirme yapıldı. Görüntüleme yöntemlerinde şüpheli lenf bezi saptanan hastalar Konvansiyonel Transbronşial İğne Aspirasyonu (TBİA), Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) ve/veya servikal mediastinoskopi ile değerlendirildi. Radyolojik yüksek şüphe veya kanıtlanmış N2 varlığında hastalar cerrahi dışı tedavi yöntemlerine yönlendirildi ve neoadjuvan tedavi sonrası yeniden yapılan invaziv evrelemede N2 tutulumu gözlenmeyen hastalar operasyona alındı. Postoperatif dönemde mümkün olan her hastanın takibi polikliniğimizce yapıldı ve tüm hastaların son durumları Mernis üzerinden güncellendi.

Hastaların lenf nodu metastazlarının loblara göre dağılımı retrospektif olarak dökümanite edilmiş ve sonuçların istatistiksel analizi yapılmıştır. Ayrıca hasta popülasyonumuzda cinsiyet, yaş, neoadjuvan ve adjuvan tedavi varlığı, tümörün histopatolojisi, satellit tümör varlığı gibi değişkenlerin sağkalıma etkileri araştırılmıştır. Bu değişkenler ile 5 yıllık sağkalım, ortalama sağkalım ve takip süreleri arasındaki ilişki irdelenmiştir.

Retrospektif çalışmada SPSS 15.0 Paket Program kullanılmıştır. “Fisher’s Exact Test” ve “Pearson Chi-Square testi” ile grupların karşılaştırmalı analizleri yapıldı. Sağkalım analizlerinde “Kaplan-Meier” yöntemi kullanıldı. Gruplar arasında sağkalım karşılaştırmalarında “log-rank” yöntemi ile istatistiksel analizler yapıldı. $p<0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.



GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (World Health Organization=WHO) bağlı olarak kanser istatistiklerini düzenli olarak yayınlayan International Agency for Research on Cancer'in (IARC) 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri, 1 824 701 hasta insidansı ile en sık görülen (%13) ve 1 589 925 ölüm ile en çok öldüren (%19) kanser tipidir. Erkekler baz alındığında bu kötü ün daha da perçinlenirken sadece kadınlar baz alındığında her iki istatistikte de meme kanseri ön plana çıkmaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri insidansı (%8.8), meme (%25) ve kolorektal kanserler (%9.2) sonrasında üçüncü sıradayken, kansere bağlı ölümlerde meme kanseri sonrasında ikinci sırada olarak gösterilmiştir. 2010 ve 2012 verileri karşılaştırıldığında kadınlarda akciğer kanserinin insidansı serviks kanserini geçmiştir [1].

Veriler Türkiye çapında incelendiğinde akciğer kanseri, 24 489 yeni vaka (%17) ile genel insidansta, 21 915 ölüm (%24) ile de mortalitede ilk sıradaki yerini korumakta olduğu gözlenmektedir. Erkeklerde sonuçlar Türkiye geneli ile uyumlu iken kadınlarda akciğer kanserinin görülme sıklığı; meme, tiroid, kolorektal, mide ve uterus kanserlerinden sonra 6. sırada görülmektedir. Mortalitede de meme (%16), mide (%11) ve kolorektal (%9.2) kanserler sonrasında 4. sıraya yerleşmektedir (%8.95) ancak mide, kolorektal ve akciğer kanserlerinin mortalite sayılarındaki yakınlık bize, geçen beş sene sonunda bu sıralamanın değişmiş olabileceğinin ipuçlarını vermektedir.

KARSİNOGENEZ

Artan yaşam süreleri ve maruz kalınan etyolojik ajanlar akciğer kanserini, XX. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi haline getirmiştir. Yapılan araştırmalarda, 2030 yılında dünyamızda 2 milyar kişinin sigara içicisi olacağı tahmin edilmektedir [2]. Sigara içen birinin hiç sigara içmeyen biri ile

karşılaştırıldığında, akciğer kanseri gelişme riskinin 20 kat fazla olduğu hesaplanmıştır.

Sigara içmeyenlerde risk faktörleri arasında pasif sigara maruziyeti, diğer karsinogenik maddelere maruziyet ve genetik faktörler sayılmaktadır. Yer altında kazı çalışmalarında sık görülen radon gazı, akciğer kanserinde sigaradan sonra ikinci sırada risk oluşturuıcı etken olarak kabul edilmektedir [3]. Diğer maddeler ise arsenik, asbest, kromatlar, klormetil eter, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve yanma sonucu oluşan ve dış ortam kirliliğine yol açan maddeler olarak sıralanmıştır [4]. Son yıllarda yüksek doz E vitamini alımı ve esrar kullanımının da akciğer kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir [5,6]. Bir esrar sigarasının 20 tütün sigarası kadar akciğer kanseri riski taşıdığı vurgulanmıştır [7].

Sigara

Günümüzde sigara dumanı en şiddetli sistemik mutojen olarak kabul edilmektedir [8]. İnsanda 11 organ bölgesinde sigara ile bağlantılı olarak kanser gelişebildiği bilinmektedir. Bu bölgeler; oral, nazal, özofagus, farenks, larenks, akciğer, pankreas, myeloid organlar, mesane, üreter ve serviks uteridir [8].

Sigara, akciğer kanseri ile ilişkisi en net şekilde ortaya konan etyolojik ajandır. Dünyada tütün kullanımı 5000-6000 yıl öncesine kadar uzandığı düşünülmektedir. Amerika kıtası yerlileri ilk kullanıcılar, Kristof Kolomb'un keşfinden sonra tütünün tohumları diğer kıtalara taşınmıştır. Bu sayede tütünün dünya genelinde tanınması XV. yüzyıl sonlarında gerçekleşmiştir. XVII. yüzyıl başlarında İngilizler tarafından Türkiye'ye getirilen tütün, bazı hastalıklara iyi geldiği fikri ile ülkemizde yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu anlayışın sonucu olarak tütün kullanımı açısından Avrupa'da üçüncü, dünyada yedinci sıradaki yerimizi aldığımız gösterilmiştir [9]. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 15 yaş üzerindeki bireyler üzerinde yaptığı araştırmada erkeklerde sigara içme oranı %47.9, kadınlarda %15.2 ve genelde %31.3 olarak saptanmıştır [10]. Bu çalışmada dikkati çeken bir diğer konu da 15 yaş altındaki çocukların 1/3'ünün sigarayı denemiş olmasıdır.

Fabrikasyon sigara üretimi başlaması ile sigara tüketiminin yaygınlaşması iyice hızlanmıştır. Katkı maddelerinin artması ile akciğer kanser insidansında artış olduğu düşünülmektedir. Birinci Dünya Savaşı'na denk gelen bu dönemden 2-3 dekad sonra akciğer kanserinin hızlı bir şekilde artması, insanlarda sigaranın zararlı olabileceği fikrini meydana çıkarmıştır. Nazi dönemi Almanya'sında ilk gözlemlerde Alman

bilim adamları akciğer kanserine yakalanan hastaların %90'ının sigara içtiğine dikkat etmişlerdir [11]. İngiltere ve ABD'de yapılan çalışmalarda 1950'li yılların başında sigara ile akciğer kanseri arasındaki güçlü ilişki ortaya konmuştur [4]. Amerika'da 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, yine bu ilişki vurgulanmakla birlikte, ilk kez pasif sigara içimi terimi ortaya atılmıştır [4].

Sigara dumanı, 4000'den fazla maddenin ayrıştırıldığı, gaz ve küçük parçacıklı maddelerin karışımından oluşur [12]. En çok bulunan maddeler arasında azot, oksijen ve karbondioksit bulunmaktadır [13]. Tütün bağımlılığını etkileyen en önemli faktör nikotindir. Ancak sigara dumanından su buharı ve nikotin uzaklaştırıldıktan sonraki bölüm olan ve küçük parçacıklardan oluşan katran, akciğer kanserinin temel risk faktörünü oluşturmaktadır.

IARC, sigara dumanında karsinojen olarak kabul edilen kimyasal maddeleri sınıflamıştır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve N-nitrozaminler başta olmak üzere; arenler, aldehytler ve organik/inorganik diğer maddeler başlıkları altında 82 adet karsinojen madde belirtilmiştir [4,7,10,12,13,14,15].

Sigara içicilerinde görüldüğü bilinen en önemli mutasyonlardan birisi k-ras onkogeninin aktivasyonu ile sonuçlanan mutasyondur. Ras genleri, hücre zarı üzerinde Guanozin Trifosfat (GTP) bağlayan proteinlerden oluşan bir topluluktur. Hücre büyümesi, diferansiasyonu ve apoptozis üzerinde düzenleyici rol oynamaktadır [16-17]. Mutasyon gerçekleşmesi halinde GTP-az aktivitesinde bozukluk meydana gelmektedir [18]. Kanserlerin yaklaşık 1/3'ünde ras mutasyonları bulunmaktadır. Akciğerin özellikle adenokanserlerinde karşımıza çıkmaktadır [19]. Sigara bırakılsa dahi k-ras onkogeninin aktivasyonunun devam edebildiği gösterilmiştir [20]. Akciğerin skuamöz hücreli karsinomunda da nadir olarak görülebilen bu mutasyon, çok nadir de olsa hiç sigara içmemiş bireylerde de görülebilir [18].

Yoğun sigara içimi ile yakın ilişkisi saptanmış bir diğer mutasyon ise p53 tümör supresör gen inaktivasyonu ile sonuçlanan mutasyondur [12]. Hücresel proliferasyon ve ölüm dengesinin sağlanmasında, hücre siklusunun kontrolünde, DNA sentez ve onarımında, hücre diferansiasyonu ve gen transkripsiyonunda, programlanmış hücre ölümünde p53 geni temel rol oynamaktadır [21]. Tüm organ kanserlerinin yaklaşık yarısında p53 gen mutasyonu gösterilmiştir [21]. KHDAK hastalarının %50'sinde, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarının

%70'inde p53 mutasyonu belirlenmiştir [22,23]. P16^{INK4a} bir tümör supresör gen olup KHDAK'inde büyük oranda inaktive olduğu gösterilmiştir [24].

Sigara dumanındaki serbest oksijen radikalleri oksidatif hasar ortaya çıkarmaktadır [25]. En yoğun olan serbest radikaller kinon-hidroksikinon kompleksidir. Redoks döngüsü ile reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu aşamasında DNA yapısında küçük gedikler oluşmaktadır.

Arilhidrokarbon hidroksilaz enzimi (AHH), suçlanmakta olan bir diğer genetik faktördür. Bu enzim, sigara dumanındaki polisiklik hidrokarbonları, karsinojenik epoksitlere çevirir. Bu yüzden enzimi kalıtsal olarak yüksek düzeyde olan bireylerde akciğer kanseri gelişme riski önemli derecede yüksektir [26]. Akciğer kanserine kalıtsal yatkınlık, çok genle ilişkili olup 18q21, 9p21, 17q, 11q23, 14q11-q24 sıklıkla delesyona uğramıştır.

Bir hipoteze göre, mutasyona uğramış onkogenler veya tümör baskılayıcı genler, karsinojen metabolizmasındaki değişkenlikler, DNA replikasyon veya onarımındaki anormallikler kişinin karsinojen etkiye meyilli olmasını sağlar [27].

Moleküler biyoloji ve genetik çalışmaları ile önümüzdeki yıllarda insan genomu üzerine bilgilerimize yenileri eklendikçe; kanser gelişim mekanizması, kanser proliferasyonu, tanı, evreleme, prognoz ve beklenen yaşam süreleri konularında daha fazla bilgiye sahip olabileceğimiz öngörülmektedir [28].

Akciğer Kanserinin Sigara Dışı Diğer Nedenleri

Önceden geçirilmiş akciğer hastalıklarına bağlı skar zemini, genetik faktörlerle beraber suçlanan nedenlerdendir [29]. Bu hastalıklar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, kronik akciğer enfeksiyonları, interstisyel fibrozis ile seyreden akciğer hastalıkları (idiyopatik pulmoner fibrozis, kriptojenik fibrozing alveolit, asbestozis, skleroderma) yer almaktadır.

Sigara haricinde çok sayıda ajan akciğer kanseri karsinogenezi için önem taşımaktadır. Özellikle bu maddelerin sigara ile birlikte maruziyeti karsinojenik etkiyi çok daha fazla arttırmaktadır. İritan gazlar, hava kirliliği, asbest, radon, nikel, silika, berilyum, kadmiyum, krom, vinil klorid, klormetil esterler, arsenik maruziyeti diğer çevresel ve mesleki karsinojenler olarak bilinmektedir.

Asfalt işçileri, boyacılar, fabrika ve maden çalışanları daha fazla karsinojene maruz kalma riski taşımaktadırlar.

Radon:

Madencilik, bilinen en eski mesleki akciğer kanseri nedenidir. Maden işçileri çalıştıkları ortamda pek çok etkene maruz kalsalar da temel olarak en önemli karsinojenler radon ve onun parçalanma ürünleri olan radyoaktif materyallerdir. Özellikle polonyum grubu radyoizotoplar dokulara yüksek derecede zarar veren alfa radyasyonunu çevreye yayarlar. Radon ve onun parçalanma ürünlerinin solunum yoluyla alınması, doku, hücre ve hücre içi genetik materyal hasarına yol açmaktadır.

Asbest:

Asbest madeni işçileri, asbestli tekstil sanayi işçileri, fren balata sanayi, çimento sanayi, yapı-inşaat işçileri, izolasyon malzemesi çalışanları, tersane işçileri asbest ile kronik olarak temas etmektedir. Mezotelyoma ile daha sıkı ilişkilendirilmiş olsa da akciğer kanserinde de suçlanan etkenler arasındadır.

Nikel:

Nikele maruziyet maden işçileri, rafineri çalışanları, paslanmaz ve ısıya dayanıklı çelik üretim işçileri, elektroliz ile kaplama yapımı işçilerinde mesleki olarak yaygın gözlenmektedir.

Arsenik:

İnsektisit üretiminde çalışanlar, madenciler ve maden işleme-eritme işlerinde çalışanlar, bakır, kurşun ve çinko işlenmesi ile uğraşanlarda yoğun maruziyet izlenmektedir.

Berilyum:

Roket ve güdümlü mermi donanımı sanayisinde çalışanlar, elektronik cihaz üretimi ile uğraşanlar ve bazı maden işçilerinde Berilyum maruziyetine daha sık rastlanmaktadır.

Silika:

Silika maruziyeti; seramik ve cam endüstrisi çalışanlarında, döküm işi ile uğraşanlar, metal veya metal işleminde çalışanlar, granit sanayisinde çalışanlar, maden ve taş ocağı çalışanlarında topluma göre daha fazla oranda görülmektedir.

Klormetil esterler:

Kimyasal madde sanayinde çalışanlarda topuma göre daha sık oranlarda maruziyet izlenmektedir.

Krom:

Krom ile elektroliz yöntemi ile kaplama yapılan ya da krom tuzları üretimi yapılan tesislerde çalışanlar, deri tabaklamasında çalışanlar, boya üretim sanayisi çalışanlarında maruziyet gözlenebilmektedir.

AKCİĞER KANSERİ PATOLOJİSİ

Akciğer kanserinin %90-95'i karsinomlar, %5'i bronşial karsinoidler ve %2-5'i mezenkimal tümörler ve diğerleridir. Bu sebeple "Akciğer Kanseri" terimi geçtiğinde karsinomlar aklımıza gelmektedir.

Akciğer kanserinin sınıflandırılmasında WHO'un 2004 histolojik klasifikasyonu uzun süre kullanılmış [30] ancak genetik, klinik ve radyolojik gelişmeler sonrasında 2011 yılında American Thoracic Society (ATS) / The International Association for the Lung Cancer (IASLC) / European Respiratory Society (ETS) tarafından revize edilmek zorunda kalmıştır. WHO tarafından 2015 yılında kabul edilmiştir. Genel olarak ışık mikroskopi altında hemotoksilen-eosin boyalı preparatlar 2004 klasifikasyonunda baz alınmıştır. İmmünohistokimyasal boyaların kullanımı ancak büyük hücreli nöroendokrin karsinom, sarkomatoid karsinom ve mezotelyomada sınırlı kalmıştır. Yeni sınıflamada ise immünohistokimyasal incelemelerin, eğer mümkünse, hem küçük biyopsiler ve sitoloji örneklerine hem de rezeksiyon materyallerine uygulanması önerilmiştir. Böylece solid adenokarsinom, non-keratinize skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler ve sarkomatoid karsinomlar gibi tümörlere kesin tanı konulabilmektedir.

Son dekadda ön plana çıkan kişiye özel kemoterapi uygulamaları göz önünde tutulduğunda, adenokarsinomlarda EGFR ve ALK mutasyonları tedavi şeklini değiştirmektedir. Bu yüzden adenokarsinom tanısı alan hastalarda genetik çalışmalar önerilmektedir. Ancak mevcut klasifikasyonda yer almamaktadır.

Prekürsör Lezyonlar

Üç tip prekürsör lezyon tanımlanmıştır. Bunlar:

1. Skuamöz metaplazi ve displazi: Skuamöz hücreli karsinomum öncül lezyonu olarak bilinmektedir.
2. Atipik adenomatöz hiperplazi: Adenokarsinoma in situ ve invaziv adenokarsinoma progrese olabilmektedir.
3. Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi: Karsinoid tümörlerin öncü lezyonu olarak tanımlanmıştır.

Bu histolojik değişikliklerin her zaman kansere dönüşmediği, lokalize kalabildiği hatta regrese olabildiği bilinmekle birlikte, lezyonun davranışını gösterecek kriterler elimizde bulunmamaktadır.

Skuamöz Hücreli Karsinom

Akciğer karsinomları arasında en sık saptanan ve sigara ile en fazla ilişki gösteren skuamöz hücreli karsinom, %90 sigara içenlerde görülür. Çoğu santral lezyonlar olarak karşımıza çıkar [30]. Büyük boyutlara ulaşp kavitasyon gösterebilir. Patolojik tanısı için keratinizasyon (tek hücre keratinizasyonu veya keratin incileri) ve/veya hücrelerarası köprülerin saptanması gerekir. Az diferansiye tümörlerde bu bulgular ancak fokal alanlarda saptanır. Papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazoloid varyantları vardır.

Adenokarsinom

Olguların çoğunda sigara içme öyküsü bulunmakla birlikte sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen tümör tipidir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserleri içinde en sık rastlanılan tümör tipidir [31]. Çoğunlukla periferik lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Plevra ve göğüs duvarı tutulumu olguların %15'inde saptanmaktadır [30]. 2004 yılında yapılan sınıflamada adenokarsinomlar dört ana grup altında toplanmış ve bunların yanında nadir görülen varyantlar tanımlanmıştır. Bu dört ana grup; asiner, papiller, bronkioloalveolar ve solid tip olup, genellikle bir arada bulunup adenokarsinomların büyük bir kısmını miks tip oluşturmaktadır[30]. 2011 yılında yeni sınıflama önerisi getirilmiş ve 2015 yılında WHO tarafından kabul edilmiştir [32]. Histolojik kriterler bu yeni sınıflamanın da temelini oluşturmaya

rağmen, bu sınıflama entegre multidisipliner işbirliğine dayanarak klinik olarak öne çıkan patolojik antiteleri de kapsayabilmektedir (Tablo 1).

Bu sınıflamadaki yeniliklerden bir tanesi, bronkioloalveolar karsinom (BAK) teriminin oldukça geniş bir tümör grubunu kapsaması nedeniyle artık kullanılmamasıdır. BAK, beş ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2). Yeni adlandırmalar kullanıldığında, beraberinde parantez içinde eski adıyla “BAK” olarak belirtilmesi önerilmektedir.

Yeni sınıflamada nodül boyutu ve nodül içerisinde gözlenen invazyon odağının boyutu önemlidir. Bu bilgilere göre tanımlamalar değişmektedir. Bu konu evreleme bölümünde ayrıntılandırılacaktır.

Tablo 1: IASLC / ATS / ERS Rezeke edilen spesimenlerde akciğer adenokarsinom sınıflaması

Preinvaziv lezyonlar • Atipik adenomatöz hiperplazi • Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm, lepidik patern, noninvaziv,BAK) 1. Non-müsinöz 2. Müsinöz 3. Mikst müsinöz, non-müsinöz
Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 3 cm, lepidik patern, ≤ 5 mm invazyon) • Non-müsinöz • Müsinöz • Mikst müsinöz, non-müsinöz
İnvaziv adenokarsinom • Lepidik predominant (non-müsinöz BAK, >5 mm invazyon) • Asiner predominant • Papiller predominant • Mikropapiller predominant • Müsin salgılayan solid predominant
İnvaziv adenokarsinom varyantları • İnvaziv müsinöz adenokarsinom (müsinöz BAK) • Kolloid • Fetal (düşük ve yüksek dereceli) • Enterik

Tablo 2: “BAK” olarak belirtilmesi önerilen yeni adenokarsinom kategorileri

Adenokarsinoma in situ
Minimal invaziv adenokarsinom
Lepidik predominant adenokarsinom
Adenokarsinom, non-müsinöz lepidik komponentli
İnvaziv müsinöz adenokarsinom (müsinöz BAK)

Bu sınıflamanın önemli sonuçlarından birisi de olguların çoğunu oluşturan mikst histolojik subtiplere pratik yeni yaklaşım getirmesidir. Buna göre başlıca invaziv adenokarsinom histolojik paternleri şöyledir:

- Lepidik patern; alveoller boyunca tip II pnömositlerin ve Clara hücrelerinin proliferasyonu,
- Asiner patern; fibroz stromayı invaze eden malign hücrelerin gland yapısı oluşturması,
- Papiller patern; fibrovasküler çekirdeği (core) olan, kübik ya da kolumnar hücrelerin oluşturduğu papiller yapılar,
- Mikropapiller patern; fibrovasküler core olmayan küçük papiller yapılar,
- Solid patern; nükleusları belirgin, çoğunlukla veziküler nükleuslu, geniş stoplazmalı hücrelerin tabakalar halinde büyüme paterni ile karakterizedir.

Bu yaklaşımda Lepidik patern gösteren tümörler “düşük”, Asiner ve Papiller patern gösterenler “orta”, Mikropapiller ve solid patern gösterenler “yüksek” dereceli olarak klasifiye edilmektedir.

Küçük biyopsiler tümörün bütününi örneklemeyiğinden alt sınıflama yapılması daha zordur. Ancak günümüzdeki tedavi gelişmeleri nedeniyle alt sınıflandırma gereksinimi doğmaktadır. Sadece KHDAK tanısı konulmasının yeterli olmadığı gibi, adenokarsinom tanılı hastalarda hedefe yönelik tedavilerin (tirozin kinaz inhibitörü, pemetrexed, bevacizumab) belirlenebilmesi için immünohistokimya için ayrılan dokular yanında moleküler testler için de doku saklanması önerilmektedir. Özellikle küçük biyopsilerde dokuların moleküler testler için saklanabilmesi amacıyla sınırlı immünohistokimya paneli (1 adenokarsinom + 1 skuamöz hücreli karsinom belirleyicisi) kullanılmalıdır [32,33].

Büyük Hücreli Karsinom

Yaklaşık olarak akciğer kanserinin %10'unu oluşturan, diferansiasyon göstermeyen andiferansiye tümörlerdir. Histopatolojik tanı için; skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom komponent varlığı ekarte edilmelidir. Erkeklerde daha sık rastlanır ve sigara ile ilişkilidir. Çoğunlukla periferik lezyon olarak izlenirler, plevra ve göğüs duvarı invazyonu gözlenebilir. Büyük veziküle belirgin nükleuslu, geniş sitoplazmalı hücrelerin tabakalar ya da gruplar oluşturması ile karakterizedir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve rabdoid fenotip gösteren büyük hücreli karsinom varyantları bulunmaktadır.

Adenoskuamöz Karsinom

Akciğer kanserlerinin %0,4-4'ünü oluşturur. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponentlerini bir arada bulunmakta ve her bir komponent tümörün en az %10'unu oluşturmaktadır. Bazı tümörler büyük hücreli karsinom komponenti içerebilir, bu tanıyı değiştirmez.

Sarkomatoid Karsinom

Sarkom ya da sarkom benzeri komponent içeren, az diferansiye, nadir görülen KHDAK grubudur. Beş alt grubu vardır:

1. Pleomorfik karsinom
2. Spindle (iğsi) hücreli karsinom
3. Dev hücreli karsinom
4. Karsinosarkom
5. Pulmoner blastom

Nöroendokrin Tümörler

Bir tümöre nöroendokrin tümör diyebilmek için, ışık mikroskopunda organoid yapı, palizatlanma, trabeküler patern ve rozet benzeri yapılar ile karakterize nöroendokrin morfoloji görülmelidir. Karsinoid tümör, atipik karsinoid tümör, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom olmak üzere dört ana

gruba ayrılmaktadır. Karsinoid tümörde 2 mm² (10 büyük büyütme alanında)'da 2'den az mitoz vardır, nekroz yoktur. Atipik karsinoidde 2 mm²'de 2-10 arası mitoz vardır ve/veya fokal nekroz görülebilir.

Küçük Hücreli Karsinom

Nöroendokrin tümörlerin alt grubuna dahil olsa da akciğer kanserlerinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Tümör davranışı nedeniyle akciğer kanserleri KHAK ve KHDAK olarak iki ana grupta değerlendirildiği için farklı bir başlık altında incelenmesi uygun olacaktır.

Tümör küçük hücrelerden oluşmuştur. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalıdır. Nükleolus belirgin değildir. Nükleer molding, yaygın nekroz, sık mitoz ve küçük biyopsilerde ezilme artefaktı tipiktir. Genellikle hiler ya da perihiler kitle ile birlikte mediastinal lenfadenopati şeklinde görülür. Nadir olarak (%5) periferik kitle olarak saptanır.

İmmünohistokimya

Az diferansiye tümörlerde ışık mikroskobu ile saptanamayan diferansiasyon bulguları, çeşitli antikorlar kullanılarak pek çok olguda kolayca ortaya konulabilmektedir. KHDAK'ları sınıflanırken Thyroid transcription factor-1 (TTF-1), Sitokeratin7 (CK7), Sitokeratin20 (CK20), Sitokeratin5/6 (CK5/6), p63, p40 vb. immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır. Adenokarsinomlarda TTF-1 ve CK7 pozitif, skuamöz hücreli karsinomlar ise p63 ve CK5/6 pozitifdir (Tablo 3). Yeni bir skuamöz hücre belirleyici olarak p40 da literatürde ve rutinde yerini almaya başlamıştır.

Sadece akciğer kanserinin sınıflaması değil, metastatik akciğer lezyonlarının primeri ve adenokarsinom/mezotelyoma ayrımı konusunda da immünohistokimyasal incelemeler değerli veriler sunar [34].

Tablo 3: İmmünohistokimyasal Belirleyiciler

	Adenokarsinom	Skuamöz Hücreli Karsinom
CK7	+	Nadir
TTF 1	%75-85	<%10
Napsin A	+	
p63	<%30	%98
CK 5/6	Nadir	+
34Be12	<%33	+

Akciğer Kanserinde Moleküler Alterasyonlar

Akciğer adenokarsinomlarında hala %50'den fazla olguda mutasyon durumu saptanamasa da yapılan çalışmalarla yaklaşık %20'sinde terapötik hedefler belirlenebilmektedir [35,36]. Akciğer kanserlerinde sarkomlar, lenfoma ve lösemilerde olduğu gibi spesifik histolojik-moleküler korelasyon mevcut değildir. Bilinen en spesifik korelasyon invaziv müsinöz adenokarsinom ile KRAS mutasyonu arasındadır. İnvaziv müsinöz adenokarsinomların büyük kısmında KRAS mutasyonu gözlenirken EGFR mutasyonu bu histolojik tipte saptanmamıştır [37,38].

EGFR (Epidermal Growth Factor Reseptor) ve EML4-ALK:

EGFR (Her-1/ErbB1) tirozin kinaz (TK) reseptörü ErbB ailesinin bir üyesidir. KHDAK olgularının %10-80'inde eksprese edilmektedir. İlk kez geçen dekadın başlarında, gefitinib ve erlotinib, küçük molekül EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile ileri evre akciğer kanseri hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, bir kısım hastaların yaşam sürelerini uzattığı kaydedilmiştir [36]. KHDAK tanısı alan seçilmemiş hastalarda gefitinib ve erlotinib tedavisine cevap oranı %8-9 ve ortalama yaşam süreleri 2,2-3 ay iken, aktive EGFR mutasyonu saptanan ileri evre KHDAK hastalarında cevap oranı %68, ortalama progresyonsuz yaşam süresi ise 12 ay olarak kaydedilmiştir [39].

EGFR mutasyonlarının akciğer kanserlerinde keşfedilmesinden 3 yıl sonra, 2007 yılında bir grup araştırmacı, kromozom 2p kolunda bir inversiyon ile karakterize EML4-ALK füzyon genini ortaya koymuşlardır[40]. EML4-ALK geni eksprese eden hücreler ALK kinaz aktivitesi inhibitörlerine duyarlıdır. Çalışmalar, prevalansının %2-7 olduğunu, adenokarsinomlarda gözlendiğini, sigara içmeyen ve hafif sigara içicilerde saptandığını ortaya koymuştur [40-42]. Alk inhibitörü crizotinib ile tedavi edilen ileri evre olgularda %57-72 cevap elde edilmiş ve progresyonsuz yaşam 6 ay ve üstü olarak bildirilmiştir [41].

ROS 1:

ROS1, insülin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptör (TKR) genidir ve KHDAK olgularının %2'sinde gösterilmiştir. Tirozin kinaz aktivitesine yol açtığı düşünülmektedir [43]. Bu olguların TKİ crizotinib'e duyarlılık gösterdikleri, tedavi ile bazı hastalarda hızlı ve bir kısmında tam yanıt alındığı gözlemlenmiştir. Genin,

adenokarsinom tanısı almış daha genç, genellikle beyaz ve Asya kökenli, sigara içmeyen şahıslarda görüldüğü bildirilmiştir [44].

RET:

RET, nöral gelişim ve istikrar için gerekli bir TKR'ı kodlayan proto-onkogendir [45]. KHDAK hastalarında daha çok Asyalılarda (%2) gözlemlendiği bildirilmiş ancak sigarayla ilişkisi bulunmamıştır [43]. RET inhibitörü sorafenibin'in PTC-RET pozitif tiroid kanserli hastalarda başarılı olmasından yola çıkılarak RET kinaz inhibitörlerinin KHDAK hastalarında kullanılabileceği gündemdedir [46]. Ayrıca RET, cabozantinib (XL184) ile de hedeflenebilir [43].

MET:

Kromozom 7'de lokalize olan MET, doğal bağı hepatosit büyüme faktörü (HGF) olan bir TKR'ı kodlamaktadır[47]. Malignitelerde MET-HGF yolağı tümör büyümesi, yaşamını sürdürmesi, invazyon, angiogenezis ve metastaz için güçlü bir mediatör görevi görür[48,49]. Akciğerdeki onkogenezis için MET'in TKR ailesi içinde ana görevi gördüğü, EGFR sinyal yolağı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [50]. MET mutasyonlarına daha çok erkek ve sigara içicilerde rastlanmaktadır [51]. KHDAK hastalarında da nadiren MET mutasyonu görülebilir [51]. Japonya'da yapılan bir çalışmada %5,6 hastada MET geninde amplifikasyon da saptanmıştır [52]. Tivantinib, onartuzumab ve cobazantinib gibi hedefe yönelik ajanlar üzerinde çalışılmaktadır.

PIK3CA:

Hücresinin büyümesi, proliferasyonu, diferansiasyonu, motilitesi ve yaşamını sürdürebilmesi için gerekli lipid kinaz ailesi ile ilişkili p110 α 'yı kodlamaktadır. KHDAK'lerinin %1-3'ünde somatik mutasyon gösterilmiştir [53]. Skuamöz hücreli karsinomlarda da sık görülmekte ve EGFR TKI-rezistansı gösteren tümörlerde tekrarlanan biyopsilerde de saptanmıştır [54]. Üzerinde çalışılan PIK3CA inhibitörleri bu yüzden önem taşımaktadır.

LKB1 (STK11):

Bir tümör süpresör genidir. Beyaz ırkta %17-35, Asyalılarda %3-7 KHDAK olgusunda LKB1 mutasyonu mevcuttur [55]. Adenokarsinom histolojik tipinde

LKB1 mutasyonu %34, skuamöz hücreli karsinomda %19 oranında bildirilmiştir [56].

BRAF:

Serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesidir. Malign melanoma, KHDAK, over kanseri, papiller tiroid karsinomu ve kolorektal karsinom patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir [43]. KHDAK’inde genel olarak BRAF mutasyonu %1-3 olarak gözlenmektedir [57]. Tamamı beyaz olan olguların hiçbirinde EGFR, KRAS mutasyonları ve ALK translokasyonu ile birlikteliği görülmemiştir. Vemurafinib, malign melanomda görülen etkisi nedeniyle KHDAK olguları için de ümit vadetmektedir.

TANI

Dünya çapında en sık saptanan ve en çok öldüren kanser olan akciğer kanseri, erken evrede yakalandığında cerrahi tedavi ile uzun süreli yaşam %75 gibi yüksek orandadır [58]. Ne yazık ki günümüzde hala akciğer kanserinin tanısında kullanılan ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Akciğer grafisi ve konvansiyonel balgam sitolojisi gibi tekniklerin duyarlılığının yeterli olmadığı görülmüştür [59]. Erken dönemde balgam sitolojisinin duyarlılığını arttırmak için epitel hücrelerinde DNA dağılımı anormalliklerini saptamaya yönelik çalışmalar vardır [60]. Erken tanıda serum tümör belirleyicilerin yararı ise henüz gösterilememiştir. National Comprehensive Cancer Network’ün (NCCN) akciğer kanseri tarama rehberinde, 55-74 yaş arası, 30 paket/yıl üzerinde sigara öyküsü bulunan kişiler gibi yüksek riskli grup olarak değerlendirilen kişilerde düşük doz BT tarama testi olarak ön görülmektedir [61]. Ancak yakın tarihli çalışmalarda ne akciğer grafisi, ne de BT, tarama testi olarak önerilmemiştir [59,62]. Bu yüzden günlük pratikte kullanılan tanısal yöntemlerden söz edilecektir.

Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

Radyoloji:

Kanser tanısı, evrelemesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bu amaçla; konvansiyonel posteroanterior ve lateral akciğer grafileri,

konvansiyonel tomografi, bronkografi, anjiografi, venografi, lenfanjiografi, aortografi, özofagografi, bilgisayarlı tomografi (BT), spiral ve düşük doz spiral BT, manyetik rezonans görüntüleme (MR), radyoizotop incelemeler, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT, ultrasonografi (USG) ve endobronşial ultrasonografi (EBUS), ekokardiyografi kullanılabilir.

Balgam Sitolojisi:

İlk defa Menetriere tarafından 1866 yılında uygulanan bu yöntemde malign hücrelerin karıştığı bronş sekresyonlarının deneyimli sitopatologlar tarafından incelenmesi ile yüksek tanısal değere sahiptir [59,63]. Kuşkulu olgularda sabah balgamının en az 3 gün üst üste incelenmesi önerilir [59,63,64]. Bronkoskopik incelemenin hemen ardından, 2 saat sonrası ve ertesi gün balgamlarında malign hücre bulunma ihtimali yüksektir. Radyolojik bulguların negatif olduğu gizli (occult) olgularda dahi atipik hücreler saptanabilmektedir. Santral lezyonlarda duyarlılığı daha yüksektir.

Laboratuvar:

Anemi, eozinofili ve lökositoz sık rastlanmasına rağmen akciğer kanserine özgü bir laboratuvar tetkiki yoktur. Lökopeni, trombositopeni ve trombositoz kemik iliği metastazlarında ortaya çıkar. Karaciğer ve kemik metastazlarında kalsiyum, alkalen fosfataz, transaminaz ve bilirubin yüksekliği saptanabilir. Sıklıkla sodyum, glikoz ve albümin düşük saptanır.

Nükleer ve Genetik Çalışmalar:

Tanı, evrelemeve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, operasyon öncesi ve sonrası akciğer fonksiyonlarını belirlemede kantitatif perfüzyon sintigrafisi, Talyum 201, Galyum 67, Teknesyum-99m, sestamibi (MIBI), somatostatin analogları, Indium 111 (okteroitid) kullanılabilir.

Son yıllarda özellikle KHAK'de kromozom3'ün kısa kolunun bir kısmında 3p (14-23) eksiklik saptanmıştır. Retinoblastoma (Rb) geni ve proteinleri KHAK hastalarında KHDAK hastalarına oranla yüksek saptanmıştır. Önemli bir tümör süpresör gen olan p53 geninde eksiklik görülmüştür. Özellikle yaygın evre KHAK hastalarında L-myc ve N-myc onkogenlerinde anormallik saptanmıştır ve bu hastaların prognozları kötü, yaşam süreleri de kısa bulunmuştur. Ayrıca ras (H-ras,

K-ras ve N-ras) ve erb-B-1, erb-B-2 onkogenleri KHDAK hastalarında gösterilmiştir. Akciğer kanserli hastaların küçük bir kısmında C-myb ve jun gibi nükleer onkogenlerde anormallik saptanmıştır.

İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoscopi:

Başlıca tümörün tanısı, lokalizasyonu, yaygınlığı, operasyona uygunluğu, patolojik örneklemenin yapılması, evrelendirilmesi ve endobronşial tümör tedavisi için yapılabilir. Rijid ya da fiberoptik bronkoscopi (FOB) arasında yapılacak işleme ve beklentilere göre seçim yapılabilir.

Tümörü santral ve özellikle endobronşial olanların, balgam ve FOB ile forseps biyopsi örnekleri yardımıyla tamamına yakınına tanı konulabilmektedir. Periferik lezyonlarda ise tanı başarısı lavaj, fırçalama, transbronşial biyopsi (TBB), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) ve transtorasik ince iğne aspirasyonunun (TTİİA) biri ya da birden fazlasının eşlik etmesi ile artar [65]. Kanama, pnömotoraks, hipoksemi, aritmi, ateş, pnömoni ve çok ender olarak ölüm komplikasyonları görülebilir.

Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu (TTİİA):

Genellikle BT, ender olarak da periferik lezyonlarda USG eşliğinde uygulanır. Tanı oranı %80-95 olup işlem sırasında sitopatoloğun eşliği ile oranlar daha da yükseltilebilir[66]. En önemli komplikasyonları pnömotoraks ve hemotorakstır.

Fotodinamik Tanı (Floresan bronkoscopi):

İntravenöz hematoporfirin derivelerinin enjeksiyonu sonrası 3 saatte malign dokularda floresans oluşmaktadır. Karsinoma insitu, submukozal invazyon ve minimal invaziv lezyonların lokalizasyonu saptanabilmekte ve tanısı konulabilmektedir. Tanı başarısının %91'in üzerinde olmasına rağmen floresan ışık altında elde edilen görüntülerin tanımlanmasında net kriterler olmaması, yüksek yalancı pozitifliği ve maliyeti önemli dezavantajlarıdır.

Endobronşial Ultrasonografi (EBUS):

Periferik küçük lezyonlar, bronş mukozası ve bronş lümeni içinde veya dışında yer alan lezyonların pozisyonları, nitelikleri, derinlikleri, komşu damarlar ve lenf nodlarını değerlendirmede oldukça etkilidir. EBUS, mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve eş zamanlı biyopsi yapılabilmesi ile günümüzde mediastinoskopiye alternatif bir yöntem haline gelmiştir [67].

Servikal Mediastinoskopi:

İlk defa 1959 yılında Carlens, servikal insizyon ile servikal mediastinoskopiye uygulamıştır. Genel anestezi altında kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Akciğer kanserinde ipsilateral (N2) ve kontralateral (N3) üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, karinal lenf bezlerinin preoperatif değerlendirilmesi ve evreleme amacıyla yapılmaktadır. Videomediastinoskopi ile görüntü avantajı sağlanabilir. Video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) ile #2R, #2L, #3, #4R, #4L ve #7 numaralı lenf bezlerinin tamamı çıkarılabilir. Daha genişletilmiş bir yöntem olan transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) ile ise bunlara ek olarak 5 ve 6 numaralı lenf bezlerine ulaşılabilir.

Anterior Mediastinotomi:

Sağ ya da sol 2. interkostal aralıktan yapılan sınırlı torakotomi ile anterior mediasten tümörleri ve lenf bezi değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Özellikle aortikopulmoner (AP) lenf bezlerine (#5 ve #6. istasyon) yönelik değerlendirmede tercih edilir.

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS):

Plevra, akciğer lezyonları, mediastinal kitleler, AP pencere, sağ periazigos, subkarinal lenf bezlerinde %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Torakotomiye göre daha az invaziv olması, daha düşük maliyet ve morbidite ile tanısal işlemlerde daha fazla tercih edilen yöntemdir.

Torakotomi:

Akciğer kanseri düşünülen fakat kesin tanısı konulamamış hastalarda hem tanı, hem de rezeksiyon amacıyla tercih edilebilir. Tanı algoritmasında en son tercih edilecek yöntem olmalıdır.

Plevra Sıvısı Aspirasyonu ve Plevra Biyopsisi:

Akciğer kanserlerinde çeşitli nedenlerle %50-60 oranında plevral sıvı gözlemlenmektedir. Malign plevral effüzyonun tanısında en basit yöntem, torasentez ile plevral sıvının örneklenmesi ve sitopatolojik incelemenin yapılmasıdır. Torasenteze plevra biyopsisinin de eklenmesi ile tanı oranları artmaktadır. Loküle sıvılarda USG eşliğinde işlem önerilmektedir. Komplikasyon olarak nadiren pnömotoraks, hemotoraks, hava embolisi, hemoptizi, cilt altı tümör implantasyonu ve çok nadir olarak ölüm görülebilir.

Lenf Bezi Biyopsisi:

Supraklavikuler ve skalen bölgede palpabl lenf bezi varlığında yapılır. N3 tanısı konulabildiği için gereksiz operasyonu önleyebilir.

Diğerleri:

Kemik sintigrafisi şüpheli, serum alkalen fosfatazı yüksek, anemik ya da lökoeritroblastik olgularda ve tüm KHAK hastalarında kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Cilt altı nodül varlığında da mutlaka biyopsi alınmalıdır.

EVRELEME

Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflamasının 8. Versiyonu, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından organize edilen ve 19 ülke, 46 merkez tarafından incelenen 100 000'den fazla olgunun analizini sunan sonuçlar ışığında Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir [68] (Tablo 4).

Radikal değişiklikler T faktöründe olmakla birlikte, N ve M faktörlerinin tanımlandırılmasında öneriler sunulmuştur. Evreleme ise, T faktöründeki değişiklikler ön planda tutularak yeniden yapılandırılmıştır.

Tablo 4: Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi

	T	N	M
Okült 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	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	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

T Faktörünün Değerlendirilmesi

T faktörü, primer tümöre özgü özellikleri tanımlar. Bu kapsamda tümör boyutu, tümörün lokal invazyonu ve tümör ile ilişkili nodüller değerlendirilir.

Tümör Boyutu:

Tümör boyutu 5 cm'ye kadar olan tümörlerde, tümörün her bir cm'si için bir T tanımı yapılmıştır. En geniş çapına göre değerlendirildiğinde; ≤ 1 cm olan tümörler T1a, $1 < t_m \leq 2$ cm ise T1b, $2 < t_m \leq 3$ cm ise T1c grubuna alınmıştır. Üç ile 5 cm

arasındaki tümörler T2 olarak değerlendirilmiş olup, $3 < t_m \leq 4$ cm T2a ve $4 < t_m \leq 5$ cm olan tümörler T2b olarak tanımlanmıştır. Beş cm'den büyük ancak ≤ 7 cm olan tümörler T3, 7 cm'den büyük olan tümörler ise T4 olarak adlandırılmıştır [69].

Tümör boyutunun belirlenmesinde önemli bir sorun, tamamı solid olmayan ya da buzlu cam dansitesindeki tümörlerin değerlendirilmesidir. Bu tümörler genellikle adenokarsinomlardır. 2011 yılında ATS / IASLC / ETS tarafından tanımlanan ve 2015'te WHO tarafından kabul edilen değişikliklerden sonra, adenokarsinoma insitu (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve lepidik predominant adenokarsinom (LPA)'un nasıl evreleneceği konusunda IASLC yakın zamanda önerilerde bulunmuştur [32,70]. Buna göre 3 cm'nin altında adenokarsinomların evrelemesi şu şekilde yapılmaktadır:

-Tis (AIS):

- Klinik Tis: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır.
- Patolojik Tis: 3 cm veya altında olup, saf lepidik büyüme paterni gösterirler. İnvazyon izlenmez. Üç cm'den büyükse lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T1a olarak sınıflandırılır.

Tis kapsamında AIS'nun yanında skuamöz hücreli karsinoma in situ (SCIS)'nin da olabileceği unutulmamalıdır.

-T1mi:

- Klinik Tmi: MIA 0,5 cm veya altında solid komponenti olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.
- Patolojik Tmi: İnvaziv komponenti 0,5 cm veya altında olan, 3 cm veya altındaki lepidik predominant adenokarsinomu ifade eder. Aynı şekilde, solid ya da invaziv komponenti klinik ve patolojik MIA kriterlerini taşıyan ancak toplam büyüklüğü 3 cm'nin üzerinde olan tümörler cT1a veya pT1a olarak sınıflandırılır.

-T1a:

- Klinik T1a: Solid bileşeni 0,6-1 cm arasında olan, 3 cm veya altındaki, buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.

- Patolojik T1a: İnvaziv bileşeni 0,6-1 cm arasında olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

-T1b:

- Klinik T1b: Solid bileşeni 1,1-2 cm arasında olan, 3 cm veya altındaki, buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.
- Patolojik T1b: İnvaziv bileşeni 1,1-2 cm arasında olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

-T1c:

- Klinik T1c: Solid bileşeni 2 cm'nin üzerinde olan, 3 cm veya altındaki, buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.
- Patolojik T1c: İnvaziv bileşeni 2 cm'nin üzerinde olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir [71].

Ayrı Tümör Nodülleri:

Bir tane baskın “klasik” lezyon (solid veya spiküle) ve histolojik olarak aynı tümör olduğu bilinen veya kabul edilen, bir veya daha fazla, nodül veya nodüllerin olması anlaşılır.

Ayrı tümör nodülleri aynı lobda ise T3, aynı tarafta farklı lobda ise T4, karşı akciğerde ise M1a olarak sınıflandırılır. Tüm tümöral nodüller için tek bir N ve M kullanılır [72].

İki tümöral lezyonu bulunan hastalarda, eğer tümörlerin farklı histolojik tipte veya DNA dizilimlerinde farklılıklar olduğu gösterilmişse iki ayrı primer tümör olduğu söylenebilir. Bu hastalarda her bir tümör için ayrı TNM evrelemesi yapılır.

Buzlu cam/lepidik özellikler taşıyan birden fazla nodül bulunması durumunda T sınıflaması en büyük lezyona göre yapılır. Tümörün multifokal özelliğini belirtmek için parantez içinde tümör sayısı veya sadece m yazılır. Tüm lezyonlar için tek bir N ve M sınıflaması kullanılır [73]. (Ör. T1a(4)N0M0 veya T1b(m)N0M0)

Pnömotik tip tutulum varlığında eğer birden çok akciğer alanı etkilenmişse, metastatik nodüller gibi T sınıflaması yapılır. Tek bir N ve M sınıflaması kullanılır [73,74].

Tümör mikroembolilerinin hematojen yayılımını takiben damar duvarının invazyonu ile karakterize olan lenfanjitis karsinomatoza, perilenfatik interstisyumda neoplastik birikim ile sonuçlanan bir durumdur. BT’de interlobüler septa ve değişen büyüklükte pulmoner nodüller ile karakterizedir. Nasıl evreleneceği konusunda net bir öneri bulunmamaktadır.

Tümör İnvazyonu:

Visseral plevra tutulumu ve ana bronş tutulumu (karinaya olan uzaklığa bakılmaksızın) T2 olarak tanımlanmıştır. Aynı şekilde atelektazi veya postobstrüktif pnömoni varlığı da, kısmi ya da total olduğuna bakılmaksızın T2 sınıfına alınmıştır.

BT görüntülerinde ekstraplevral yağ planlarının silinmesi, tümörün plevra ile temasının 3 cm’den uzun olması, tümörün plevra ile geniş açı yapması, tümöre eşlik eden plevral kalınlaşma olması, göğüs duvarını tutan kitle görünümü ve kosta yıkımı göğüs duvarı tutulumunu işaret eden kriterler olarak değerlendirilir. Ancak BT’nin kosta tutulumu olmayan hastalarda göğüs duvarı invazyonunu belirlemedeki doğruluğu düşüktür. Burada bulgulardan biri de hastada göğüs ağrısı şikayetinin bulunmasıdır. BT kemik yıkımını göstermede daha üstün iken, MR brakial pleksus, subklavian damarlar ve nöral foramina tutulumunu göstermede daha ön plandadır. Parietal plevra tutulumu ve superior sulcus tümörlerini de içine alan göğüs duvarı tutulumu T3 olarak tanımlanır. Ancak superior sulcus tümörü C8 ve üzerini, brakial pleksusu, subklavian damarları, vertebra cismini, laminayı veya spinal kanalı tutuyorsa T4 olarak tanımlanır [69].

Frenik sinir ve parietal perikardium tutulumları T3 olarak adlandırılırken diafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, karina ve/veya trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus ve vertebral cisim invazyonları 8. Evrelemede T4 olarak tanımlanmıştır [69] (Tablo 5).

Tablo 5: Primer tümörün değerlendirilmesi

Tx		Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam yada bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom(=3cm)veya en geniş yerinde =5mm invazyon
T1		Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeyel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 5cm: - Karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu - Viseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)
	T2a	Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümör en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümör en geniş çapı >5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: Göğüs duvarı invazyonu (süperior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikardium, veya aynı lobda farklı nodül(ler)
T4		Tümör en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

N Faktörünün Değerlendirilmesi

Metastazı bulunmayan KHDAK hastalarının ameliyattan yarar görüp görmeyeceğini belirlemede, uygun tedaviyi seçimde ve prognozu göstermede mediastinal evreleme önemlidir [75,76]. Yalnızca ameliyat edilebilir hastalarda değil, ameliyat edilemeyen hastalarda da mediastinal lenf bezi tutulumu, uygun tedavi yönteminin seçiminde önemlidir. Birçok çalışmada, Evre IA ile IIIA (N1) arasındaki

hastaların cerrahi tedaviden yarar gördüğü, daha ileri evredeki hastalarda ise cerrahi tedavinin, onkolojik tedaviye üstünlüğünün bulunmadığı vurgulanmıştır [77].

Sekizinci evrelemede, yedinci evrelemede olduğu gibi IASLC'nin lenf bezi haritası kullanımı önerilmiş ve N tanımlamaları değişiklik olmaksızın aktarılmıştır. Ancak prognozu belirlemede skip metastaz varlığı ve tutulan istasyon sayısı önemli olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle cerrahi tedavi görmüş hastalarda, çıkarılan lenf bezlerinin incelenmesi sonucu N durumunun değerlendirilmesinde aşağıdaki değişiklikler önerilmiştir [78]:

- N1a: Tek istasyon N1
- N1b: Birden fazla istasyonda N1
- N2a1: N1 metastazı olmadan tek istasyonda N2
- N2a2: N1 tutulumu ile birlikte tek istasyonda N2
- N2b: Birden fazla istasyonda N2

Radyolojik olarak bu alt grupların saptanmasını mümkün kılacak bir metodoloji henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle değişiklikler sadece göğüs cerrahları için önerilmiştir.

Üç grup mediastinal evreleme yöntemi kullanılmaktadır.

- Görüntüleme Teknikleri
- Endoskopik Teknikler
- Cerrahi Teknikler

Görüntüleme Teknikleri:

Toraks BT'de mediastinal lenf bezinin kısa çapının 1 cm'den büyük olmasının duyarlılığı %55, özgüllüğünün ise %81 civarında kalması nedeniyle lenf bezi tutulumu açısından tek başına belirleyici kabul edilmesi mümkün değildir. PET-BT ise mediastinal lenf bezi pozitifliği açısından %40'lara, negatifliği açısından da %30'lara kadar yanılabilmektedir [79]. Bu nedenle BT ve PET-BT'de şüpheli mediastinal lenf bezi saptanmasa aşağıdaki kriterleri sağlamayan tümörlerde minimal invaziv ya da invaziv evreleme yapılması önerilmektedir:

- Tümörün 3 cm'den küçük olması
- Akciğer periferinde yerleşmiş olması
- Adenokarsinom dışı patoloji saptanmış olması
- PET-BT'de N1 saptanmamış olması [80].

Endoskopik Teknikler:

Konvansiyonel Transbronşial İğne Aspirasyonu(TBİA):

FOB ile uygulanan TBİA ile mediastinal lenf bezlerinden örnekler alınması amaçlanır. Hassasiyeti %78, yanlış negatiflik oranı %28 olduğu saptanmıştır. İşlemin başarılı olması için lenf bezinin genellikle 1,5 cm'den büyük olması gerekir.

EBUS ve Endoskopik USG (EUS) Eşliğinde TBİA:

EBUS ile #2R, #2L, #4R, #4L, #7, #10R ve #10L lenf bezi istasyonlarından örnekler alınabilir. EUS ile ise; #4L, #7, #8 ve #9. istasyon lenf bezleri örneklenebilir. EBUS ve EUS ile birlikte yapılmış mediastinal evrelemenin hassasiyeti %83-94 arasında bulunmuştur [81].

Cerrahi Teknikler:

Servikal Mediastinoskopi:

İlk olarak Carlens tarafından yapılan ve #2R, #2L, #4R, #4L ve #7. istasyon lenf bezlerinden biyopsi yapılmasına olanak sağlayan yöntem, mediastinal evrelemede altın standart olarak kabul edilmiştir. Daha sonra 1995 yılında Lerut tarafından video görüntüleme ünitesi eklenerek yapılmaya başlanmıştır. Doğruluğunun standart mediastinoskopiye göre farklı olmadığı bildirilmesine rağmen daha iyi görüntüleme sağlanması ve öğrenim aşamasında katkı sağlayan bir yöntem olması nedeniyle tercih edilir.

VAMLA:

İlk olarak Hürtgen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanan ve üst ve alt paratrakeal ve subkarinal lenf bezlerinin tamamına yakını çıkarılmasını sağlayan yöntemdir. Bu sayede daha yüksek doğruluğa ulaşılabilmektedir. Yanlış

negatiflik %2 civarındadır. Gereğinde #10R ve #10 L numaralı ve sağ paraözefageal (No:#8) lenf bezlerinden biyopsi alınmasına olanak sağlamaktadır.

TEMLA:

Daha geniş bir servikal insizyon ve özel bir sternum retraktörü gerektiren bu yöntem ilk olarak Kuzdzal ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Tüm mediastinal lenf bezlerinin çıkarılabildiği yöntem ile yanlış negatiflik %1'in altına indirilebilir.

Genişletilmiş Mediastinoskopi:

Bu yöntem ile mediastinoskopi insizyonundan 5 ve 6 numaralı lenf bezlerine ulaşmamızı sağlar.

VATS:

Sağ hemitorakstan yaklaşımla teknik olarak bilateral üst ve alt paratrakeal (#2R, #2L, #4R, #4L), prevasküler ve retrotrakeal (#3A, #3P), subkarinal (#7), paraözofageal (#8) ve inferior mediastinal (#9) lenf bezlerine ulaşılabilir. Gereğinde #10 ve #11. istasyon lenf bezleri örneklenebilir. Sol hemitorakstan yaklaşımda ise #2R, #2L ve #4R numaralı lenf bezlerine ulaşmak çok zordur. Teknik olarak zor olsa da #4L numaralı lenf bezinden biyopsi yapılabilir ancak genel olarak ulaşılması planlanan lenf bezleri; subaortik (#5), paraaortik (#6), subkarinal (#7), paraözofageal (#8) ve inferior mediastinal (#9) lenf bezleri olmaktadır. Yine #10 ve #11. istasyon lenf bezleri örneklenebilir.

Mediastinotomi:

Sol hemitoraks yerleşimli aortikopulmoner ve anterior mediastinal lenf bezlerinden biyopsi alınabilmesini sağlayan yöntemdir. Sol 2. kosta hizasından parasternal olarak 2-3 cm'lik bir insizyon ile anterior mediastinal bölgeye ulaşılabilir. Anterior mediastinal kitlelere de biyopsi yapılması mümkündür.

M Faktörünün Değerlendirilmesi

Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezdir. Metastaz saptanmasında semptom odaklı değerlendirmeye ek olarak laboratuvar testleri uygun ve hızlı tanı koymayı sağlayabilir. Metastaz varlığında,

hasta Evre IV kabul edilir ancak tedavi yaklaşımı ve prognozu belirleyebilmek amacıyla M kavramı üç farklı kategoriye ayrılmıştır.

Sekizinci evreleme sistemine göre “M” tanımları şu şekildedir [82]:

- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Metastaz mevcut.
 - M1a:
 - Karşı akciğerde ayrı tümör nodül veya nodülleri
 - Plevral veya perikardial nodül veya nodüller
 - Malign plevral veya perikardial effüzyon varlığı
 - M1b:
 - Ekstratorasik tek metastaz (Bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazını da kapsar)
 - M1c:
 - Ekstratorasik tek ya da multipl organda multipl metastaz

M1a ve M1b yeni evrelemede Evre IVA'ya taşınmıştır. Bu iki grup arasında sağkalım oranı benzer olsa da, ilerde veri toplanması açısından yararlı olması, bazı oligometastatik hastaların sistemik tedaviye ilaveten daha yoğun lokal tedavileri de alabilmeleri amacıyla grupların ayrı kalmasının daha doğru olacağı düşünülmüştür.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

KHDAK'inde yalnızca %30 hasta tanı anında akciğere sınırlıdır ve cerrahi ile etkin tedavi sağlanabilmektedir. Yaklaşık %30 olgu lokal ileri evre ile multimodal tedavi gerektirmekte, geri kalan %40 olgu ise metastatik hastalıkla karşımıza çıkmaktadır.

Cerrahi tedavi akciğer kanserinin en önemli tedavi yöntemidir ve ancak bu şekilde uzun süreli sağkalım elde edilebilmektedir. Cerrahide hedef komplet (R0) rezeksiyon olup bunun için altın standart olarak kabul edilen minimal rezeksiyon tipi

lobektomidir [83]. Ancak son yıllarda seçilmiş hastalarda sublober rezeksiyonların yeterli olduğu bildirilmiştir[84]. Akciğer rezeksiyonu ile birlikte hiler ve mediastinal lenf bezlerinin tam ve doğru olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla da mediastinal sistemik lenf bezi diseksiyonu ve mediastinal sistemik lenf bezi örnekleme kabul edilen yöntemlerdir. Son yıllarda lob spesifik diseksiyonun da yeterli olduğunu bildiren çalışmalar vardır [85,86]. Cerrahi rezeksiyon amacıyla genellikle torakotomi tercih edilse de son yıllarda VATS ve robotik cerrahi gibi minimal invaziv yöntemlerle de amaca ulaşılabilirdiği gösterilmektedir [87].

Komplet (R0) rezeksiyon hedefine ulaşılabilirdiğini söyleyebilmek için; tüm cerrahi sınırların mikroskopik olarak tümörsüz olduğunun ve alınan en alt ve en üst lenf bezi istasyonlarında metastaz olmadığının gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla lobun lenfatik drenajına göre hiler ve biri 7 nolu istasyon olmak üzere en az 3 mediastinal lenf bezi istasyonundan en az 6 lenf bezi çıkarılmalıdır. Çıkarılan lenf bezlerinde ekstrakapsüler invazyon olmamalıdır [88].

Sublober rezeksiyonlarda, komşu lobun visseral plevra invazyonunda, intraoperatif plevral lavaj sitolojisinin pozitif olması ve bronş güdüğünde karsinoma in situ saptanması durumlarında komplet rezeksiyon kriterleri tam olarak tanımlanamaz. Bu konularda fikir birliği oluşmamıştır.

Cerrahi tedavinin temel prensiplerinden biri de yeterli lenf bezi değerlendirilmesinin yapılmasıdır. Çünkü bu, gerçek evreyi belirlemek için son fırsattır. Gerek duyulması halinde sistemik lenf bezi diseksiyonundan kaçınılmamalıdır.

Akciğer kanserinin cerrahi tedavisinde mediastinal lenf bezi diseksiyonunun eşlik ettiğı lobektomi, sleeve lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi ve modifikasyonları ve sublober rezeksiyonlar (segmentektomi, wedge rezeksiyon) uygulanmaktadır. Uygun yöntemin seçimi tümörün lokalizasyonuna, preoperatif fonksiyonel değerlendirmeye, hastanın medikal kondisyonuna ve yandaş hastalıklara göre belirlenir.

Evre I-II Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi

Standart tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. En sık kullanılan yöntem lobektomidir. Evre I olgularda sistematik lenf bezi diseksiyonu önerilmemekte, sistematik örnekleme veya lob spesifik lenf bezi diseksiyonu yeterli görülmektedir [89].

T1N0 olgularda yalnızca cerrahi tedavi sonrası %80 sağkalım oranlarına ulaşılmaktadır. Bu olgularda sublober rezeksiyonun yaygın olarak kabul edildiği gözlenmektedir. Kabul edilen sublober rezeksiyon segmentektomi ile birlikte lenf bezi diseksiyonudur. Wedge rezeksiyonda lokal nüks oranları belirgin olarak yüksektir ve yalnızca yüksek risk grubunda önerilmektedir. Güvenli cerrahi sınır için tümörden 2 cm uzaklık yeterli görülmektedir. Cerrahi sınırın 1 cm olduğu olgularda lokal nüks oranlarının oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir [88].

Yüksek riskli hastalarda uygulanan tarama programları ile ya da rastlantısal olarak saptanan buzlu cam dansitesinde nodüller (ground-glass opacity-GGO), adenokarsinom sınıflamasındaki değişikliklerden sonra göğüs cerrahlarının özel ilgi alanı haline almıştır. Komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranları AIS için %100, MIA için %100'e yakın olarak gözlenmiştir. Her ne kadar retrospektif ve randomize olmayan çalışmalar olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar bu hastalarda sublober rezeksiyonun yeterli olduğunu göstermektedir. Boyutu ≤ 2 cm ancak BT'de solid gözlenen tümörler genellikle invaziv tümörler olduğu için standart cerrahi yöntemi lobektomi ve lenf bezi diseksiyonudur.

Çevre Dokulara İnvazyon Durumunda Cerrahi Tedavi

Toraks Duvarı İnvazyonunda (T3) Cerrahi Tedavi:

Cerrahi tedavi uygulanan olguların %5'ini oluşturmaktadır. En-blok toraks duvarı ve akciğer rezeksiyonu uygulanır. Prognozu belirleyen en önemli faktörler komplet rezeksiyon ve lenf bezi tutulumu varlığıdır. N0 olgularda 5 yıllık sağkalım %40-50 olarak bulunmuştur.

Rekonstrüksiyon için en uygun materyaller; metil metakrilat, PTFE ve son yıllarda kullanıma giren titanyum bar ve plaklardır.

Diafragma İnvazyonunda (T4) Cerrahi Tedavi:

En-blok diafragma ve akciğer rezeksiyonu önerilen tedavi yöntemidir. Defekt primer kapatılabilir ya da daha büyük tutulumda meş veya PTFE gibi sentetik bir greftle rekonstrüksiyon gerekebilir. Prognoz göğüs duvarı tutulumuna göre belirgin olarak daha kötü olması nedeniyle son evreleme sisteminde T faktörü 3'ten 4'e yükseltilmiştir. 5 yıllık sağkalım %20 civarındadır.

Lokal İleri (Evre IIIA-N2) Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi

Noninvaziv ve invaziv evreleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen torakotomide beklenmedik N2 hastalık saptanma olasılığı halen %16'dır. Bu hastalarda %30 civarında 5 yıllık sağkalım gözleendiği için rezeksiyon tamamlanmalı ve sistematik lenf bezi diseksiyonu yapılmalıdır.

Öncesinde T3N2 ile T4N0 tümörler aynı evrede değerlendirilirken prognoz farkından dolayı T3N2 tümörler evre IIIB grubuna alınmıştır. Preoperatif N2 hastalık saptanan olgularda standart tedavi yöntemi, neoadjuvan KT sonrası evre gerilemesi kanıtlanan hastalarda cerrahi tedavidir [90,91]. Bulky N2 varlığında cerrahi tedavi düşünülmemelidir. Mediastinal evreleme amacıyla ilk etapta EBUS kullanılan hastalarda KT sonrası değerlendirme, bu konuda altın standart olan mediastinoskopi ile yapılmalıdır. Ancak mediastinoskopi ile N2 varlığı ispatlanmış ve KT sonrası regresyon gözlenen hastalarda re-mediastinoskopinin riskleri nedeniyle, her ne kadar altın standart olmasa da yüksek doğruluk oranı ile EBUS yeniden evrelemede kullanılabilir.

Neoadjuvan KT sonrası sağ pnömonektomi uygulanan olgularda sol pnömonektomiye göre mortalite oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle mümkünse lobektomi ya da bronkoplastik yöntemlerin ön planda tutulması önem arz etmektedir.

Lokal İleri (Evre IIIA-T4,N0-1) Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi

T4 tümörlerde cerrahi tedavi yalnızca dikkatle seçilmiş olgular için geçerlidir. Akciğer rezeksiyonu ile birlikte invazyon görülen yapıların en-blok rezeksiyonu amaçlanır. Trakea ve karina invazyonlu hastalar rezeksiyon planlanabilecek hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diafragma tutulumu da yeni evrelemede bu gruba alınmıştır. Kalpte özellikle ventriküler seviyede tutulum ve özofagus tutulumu mutlak unrezektabl olarak değerlendirilmektedir.

Evre IV Soliter Beyin Metastazında Cerrahi Tedavi

KHDAK'inde beyin metastazı görülme oranı %30-50'dir. Ancak soliter beyin metastazı ve akciğerdeki tümörün rezektabl olması nadir rastlanmaktadır. Tercih edilen tedavi yöntemi önce beyindeki metastazın çıkarılması, sonrasında akciğer rezeksiyonudur [92]. Cerrahi uygulanan olgularda 5 yıllık sağkalım %25 civarındadır.

Evre IV Soliter Adrenal Metastazında Cerrahi Tedavi

Eşzamanlı ya da ardışık adrenalektomi ve akciğer rezeksiyonu tercih edilen tedavi yöntemidir. Senkron metastazlarda sağkalım 12 ay, metakron metastazlarda ise 31 ay civarındadır. Aynı şekilde ipsilateral metastazlarda da kontralateral metastazlara göre belirgin olarak daha iyi prognoz izlenir.

Son yıllarda kemik metastazlarında olduğu gibi oligometastaz ve oligorekürrens kavramları ortaya atılmıştır. Cerrahi uygulanabilecek hastaların kombine tedavilerle yaşam süresinin uzatılması amaçlanmaktadır [93].

MEDİASTİNAL LENF BEZİ DİSEKSİYONU

Lenf bezi tutulumunun değerlendirilmesi, tedavi stratejisinin seçiminde en büyük rolü oynamasının yanında KHDAK'de en önemli prognostik faktördür [86]. Klinik evrelemede gelişmeler yaşansa da lenf bezinden alınan örnekler patolojik evreleme için gereklidir. Palpabl lenf bezi varlığında lokal anestezi ile eksizyon yapılabilirken, lenf bezinin konumuna göre EBUS, EUS, mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, VATS veya torakotomi kullanılabilir.

İpsilateral mediastinal lenf bezi tutulumu (N2) preoperatif dönemde saptanırsa neoadjuvan tedavilere yönlendirilirken, N2 hastalık intraoperatif saptanmışsa, hastaya pnömonektomi uygulanmayacaksa ve tutulu lenf bezi bir tane, bulky olmayan özellikte, prekarinal/subkarinal alanın dışında ise rezeksiyon yapılabilir [86].

Akciğerin Lenfatik Drenaj Anatomisi

Akciğerin anterior, mediastinal ve posterior (interkostal) lenfatik drenaj yolları klinik önem taşır. Segmental ve subplevral lenfatiklerin başka bir istasyona uğramadan paratrakeal ve supraklavikuler lenf bezlerine drene olabilmesi skip metastazları açıklar [94]. Bir çalışmada %25 skip metastaz saptanmış olup, özellikle sol alt lob tümörlerinin sağ paratrakeal lenf bezlerine metastaz yapma eğilimine vurgu yapılmıştır [95].

Naruke ve arkadaşlarının 1978 yılında yaptığı çalışmada, ilk defa anatomik tanımlamalar kullanılarak lenf bezi haritalandırması yapılmıştır [96]. Günümüze kadar birkaç kez revize edilerek 2009 yılında IASLC tarafından lenf bezi haritası son

halini almıştır [97]. Buna göre belirlenen istasyonların sınırları aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- #1. İstasyon (Supraklavikular); üstte krikoid kıkırdak alt kenarı, altta klavikular ve manubrium sterninin üst kenarı.
- #2. İstasyon (Üst paratrakeal);
 - Sağda (#2R), trakeanın sol kenarının sağında, üst sınır sağ akciğerin ve plevral boşluğun apeksi, ortada manubrium sterninin üst sınırı, alt sınır innominate venin trakeayı kestiği yerin üst sınırı.
 - Solda ise (#2L) trakeanın sol kenarının solunda olmak kaydıyla üst sınır sol akciğerin ve plevral boşluğun apeksi, ortada manubrium sterninin üst sınırı, alt sınır aort kavsinin üst sınırı.
- #3. İstasyon; üstte toraksın apeksi ve altta karina seviyesi arasında,
 - #3A (Prevasküler); sağda sternumun posterioru ve superior vena cavanın anterioru, solda ise yine sternum posterioru ve sol karotis arteri arasında.
 - #3P (Retrotrakeal); üst ve alt sınırı aynı olmak kaydıyla trakeanın posteriorunda kalan alan.
- #4. İstasyon (Alt paratrakeal);
 - #4R; sağ paratrakeal lenf bezleri ile trakeanın sol kenarına doğru uzanan pretrakeal lenf bezlerini içerir. Üst sınırını innominat ven ile trakeanın kesiştiği yerin kaudal kenarı, alt sınırını ise azigos veninin alt sınırı oluşturur.
 - #4L:Trakeanın sol kenarının solunda aort kavsinin üst sınırından 'ligamentum arteriosum'a kadar olan lenf bezlerini içerir. Alt sınırını sol ana pulmoner arterin üst sınırı belirler.
- #5. İstasyon (Subaortik); ligamentum arteriosum'un lateralinde ve üst sınırını aort kavsinin alt kenarı, alt sınırını ise sol ana pulmoner arterin üst kenarı oluşturan lenf bezleri.
- #6. İstasyon (Paraaortik); çıkan aorta ve aort kavsinin önünde ve lateralinde, üst sınırını aort kavsinin üst sınırından çekilen çizgi, alt sınırını ise aort kavsinin alt sınırının belirlediği lenf bezleri.
- #7. İstasyon (Subkarinal); ana karina altında, solda alt lob bronşunun, sağda ise intermedier bronşun üst kenarı ile belirlenmiş alandaki lenf bezleri.

- #8. İstasyon (Paraözofageal); üstte #7. istasyon lenf bezlerinin alt sınırından diafragma kadar uzanan, özofagus çevresindeki lenf bezleridir.
- #9. İstasyon (Pulmoner ligaman); inferior pulmoner ven ile diafragma arasında kalan alanda, pulmoner ligaman içinde kalan lenf bezleridir.
- #10. İstasyon (Hiler); Ana bronş bitişiğindeki ve pulmoner arter ile pulmoner venler dahil hiler yapıların etrafındaki, üst sınırını sağda azigos venin alt kenarı, solda pulmoner arterin üst kenarı ve alt sınırını bilateral olarak interlober bölge ile sınırlı alandaki lenf bezlerini tanımlar.

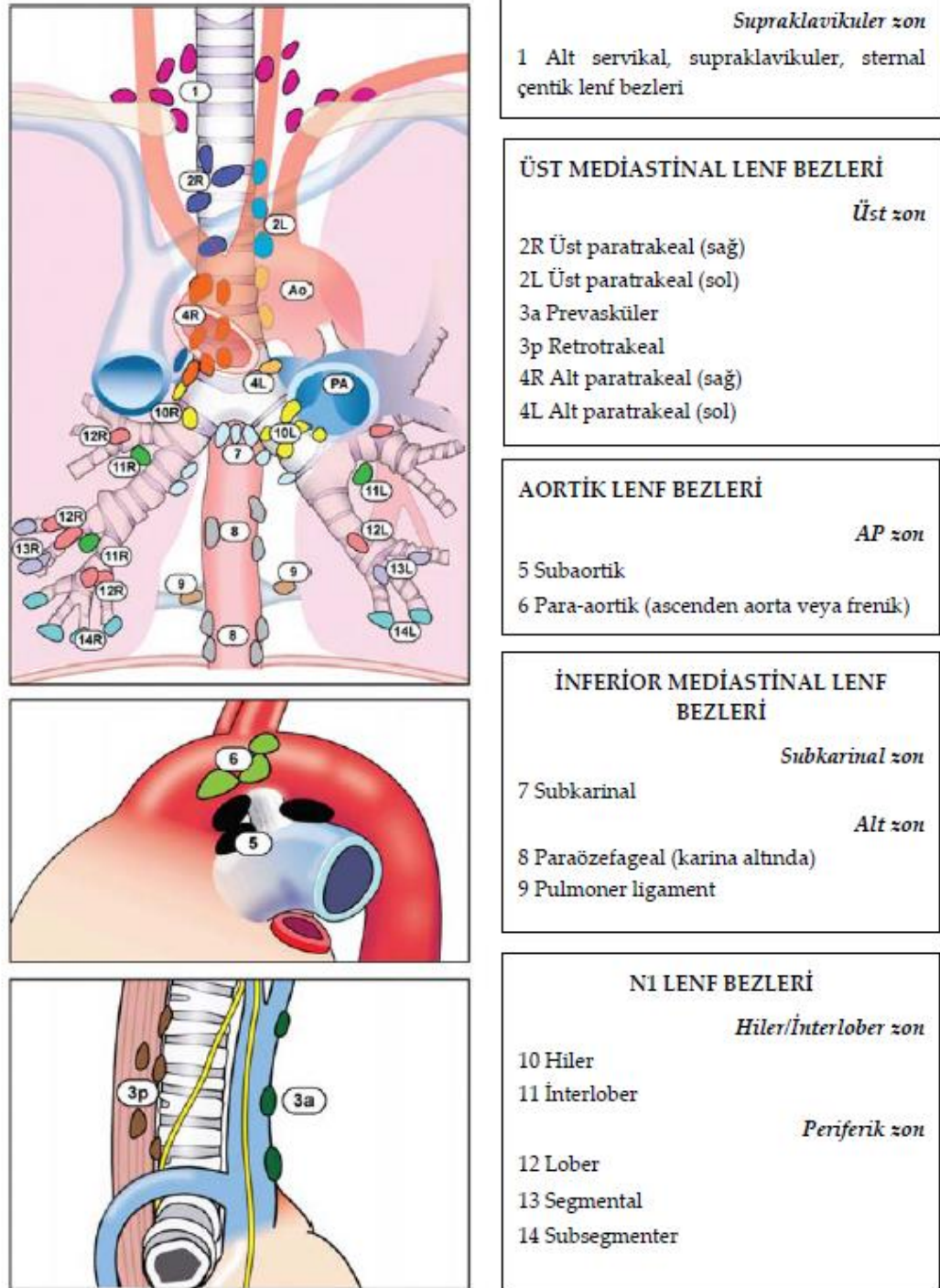
Bu sırada yapılan çalışmalarda kolaylık sağlanması amacıyla “zon” kavramı ortaya atılmıştır. Böylece lenf bezi haritalarında belirtilen gruplanması sağlanmıştır. Supraklavikular, sternal çentik ve alt servikal lenf bezleri “supraklavikular zon”u oluştururken, her iki taraf üst ve alt paratrakeal, prevasküler ve retrotrakeal lenf bezleri “üst zon” olarak gruplanmıştır. Sol tarafta “Aortikopulmoner (AP) zon” içine subaortik ve paraaortik lenf bezleri alınmıştır. Subkarinal lenf bezleri tek başına ayrı bir grup olarak sınıflanmış ve zon kavramı içerisinde “subkarinal zon”u oluşturmuştur. Mediastinal lenf bezleri içerisinde geri kalan iki lenf bezi istasyonu olan paraözofageal ve pulmoner ligaman lenf bezleri ise “alt zon” olarak belirtilmiştir.

Hiler ve parankimal lenf bezlerinde de aynı şekilde gruplama yapılmış ve hiler, interlober lenf bezleri “hiler/interlober zon” olarak adlandırılmıştır. Geri kalan parankimal lenf bezleri de “periferik zon” içine alınmıştır (Resim 1).

İntraoperatif Lenf Bezi İncelemesi

Birçok rehber intraoperatif lenf bezi incelemesinin gerekliliğinden bahsetmiştir [86]. Mümkün olduğunca doğru yapılması konusunda fikir birliği bulunsa da kapsamının genişliği konusunda netlik sağlanamamıştır. Makroskopik olarak patolojik gözlenen lenf bezlerini örneklemekten (Sampling), genişletilmiş bilateral lenf bezi diseksiyonuna kadar geniş bir yelpazede teknikler tercih edilmektedir. Bu teknikler arasında karşılaştırmalarda sistematik lenf bezi örneklemesi ya da diseksiyonunun seçilmiş lenf bezi örneklemesine göre, özellikle multipl N2 varlığının gösterilmesinde üstün olduğu gösterilmiştir [98,99].

Resim 1: Lenf bezi haritalandırılması ve zon kavramı



KHDAK hastaları üzerinde Izbicki ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize çalışmada en-blok sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu, sistematik lenf bezi örneklemesi ile karşılaştırılmış ve sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir [100]. Buna karşın başka bir çalışmada yine en-blok sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile sistematik lenf bezi örneklemesi karşılaştırılmış ve median

sağkalımda diseksiyonun anlamlı bir biçimde olumlu etki sağladığı bulunmuştur. Ancak bu olumlu etki sadece sağ akciğerinde tümör izlenen olgularla sınırlı kalmıştır [101].

Lenf Bezi İncelemesinde Tanımlamalar:

Seçilmiş lenf bezi biyopsisi

Rezeksiyon için uygun olmayan hastalarda N1 ve N2 varlığını patolojik olarak gösterebilmek amacıyla kullanılır. Lenf bezinin konumuna göre EBUS, EUS, mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, VATS veya torakotomi tercih edilebilir.

Örnekleme (Sampling)

Radyolojik veya intraoperatif bulguların ışığında şüpheli olduğu düşünülen lenf bezlerinin çıkarılmasıdır.

Sistematik örnekleme (sampling)

Önceden belirlenmiş anatomik alanlardan lenf bezlerinin cerrah tarafından tanımlanarak çıkartılmasıdır.

Sistematik lenf bezi diseksiyonu

Belirlenen anatomik işaretler göz önünde bulundurularak lenf bezlerini de içeren tüm mediastinal yapıların diseke edilerek çıkarılmasıdır. Biri subkarinal lenf bezi olmak üzere mediastinal, hiler ve intrapulmoner lenf bezlerinden en az 3 lenf bezi istasyonundan en az 6 adet lenf bezinin çıkarılması önerilir.

Lob spesifik sistematik lenf bezi diseksiyonu

Naruke ve arkadaşlarının çalışmasında 3 cm'den küçük (T1), periferik, skuamöz hücreli karsinomlarda lob spesifik lenf bezi diseksiyonunun kabul edilebilir olduğu vurgulanmıştır [102,103]. Skip metastaz varlığının bu hastalarda %5'in altında olduğu gösterilmiştir [104,105]. Bu çalışmalar baz alınarak, İspanyol Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Derneği Bronkojenik Karsinom İnceleme Grubu'nun yaptığı inceleme sonucu, diseksiyonla birbirini takip eden hiler ve interlober lenf bezlerinden en az 3 istasyonun çıkarılması ve frozen section incelemede tümör metastazının bulunmaması durumunda;

- Sağ üst ve orta lob tümörlerinde; #2R, #4R ve #7
- Sağ alt lob tümörlerinde; #4R, #7, #8 ve #9
- Sol üst lob tümörlerinde; #5, #6 ve #7
- Sol alt lob tümörlerinde; #7, #8 ve #9. istasyon lenf bezlerinin diseksiyonu
- Toplamda en az 6 lenf bezinin çıkarılması

önerileri ortaya konulmuştur [106].

Total (Komplet) sistematik lenf bezi diseksiyonu (K-LBD)

Rezeksiyon uygulanan hemitoraksta yer alan tüm lenf nodlarının çevre yağlı doku ile birlikte diseksiyonunu içermektedir. Sağ taraf rezeksiyonlarında #2, #4, #7, #8 ve #9. istasyon, solda ise #5, #6, #7, #8 ve #9. istasyon lenf bezlerinin tamamı diseke edilmiş hastalar bu grupta kabul edilmiştir.

Genişletilmiş (Ekstended) bilateral mediastinal lenf bezi diseksiyonu

Bilateral servikal ve mediastinal lenf bezlerine ulaşımı sağlayacak median sternotomi veya servikotomi yapılarak tüm servikal ve mediastinal lenf bezlerinin çıkarılması amaçlanır.

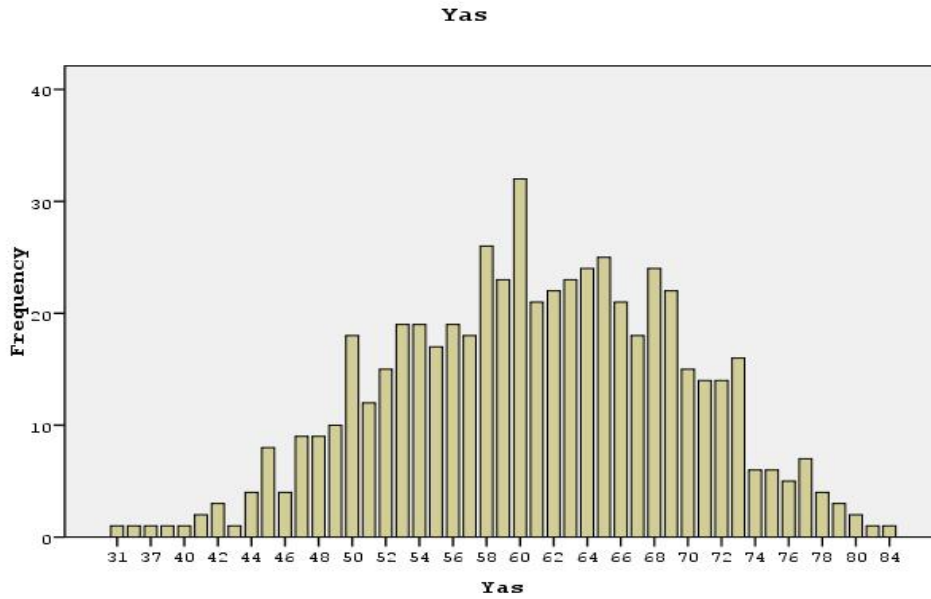
BULGULAR

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göğüs Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2010 ile Mayıs 2016 arasında primer KHDAK nedeniyle lobektomi ya da daha geniş anatomik rezeksiyon ile 1006 hasta opere edildi. Pnömonektomi ve bilobektomi uygulanan hastalar ile belirlenen lenf bezlerinin tamamı diseke edilmemiş 439 hasta araştırma dışında tutuldu. Lobektomi ve K-LBD uygulanan ve sağda #2, #4, #7, #8 ve #9. istasyonların, solda ise #5, #6, #7, #8 ve #9. istasyonların tamamı diseke edilen 567 hasta çalışmaya alındı.

DEMOGRAFİK BULGULAR

Hastaların %88,4(501)'ü erkek, %11,6(66)'sı kadın idi. Yaş ortalaması $60,9 \pm 8,68$ (31-84 arası) olarak belirlendi (Grafik 1). Altmış yaş ve altında 273 hasta bulunurken 294 hasta 60 yaşın üzerindeydi. Hastaların çoğuna torakotomi ile yaklaşılrken, 23 hastaya (%4,1) VATS uygulanmıştı (Tablo 6).

Grafik 1: Hastaların yaşlara göre dağılımı

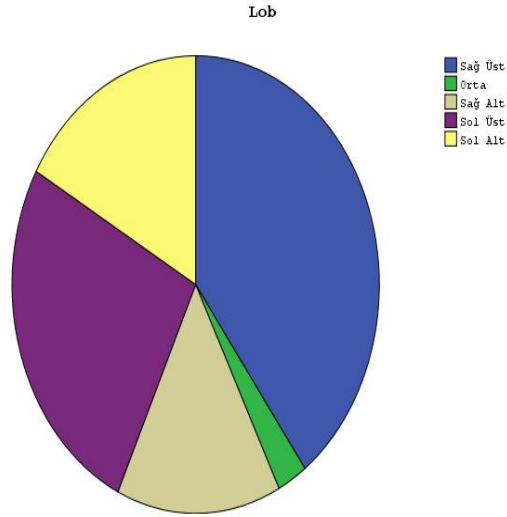


Tablo 6: Hastaların cinsiyet, yaş ve operasyon şekli dağılımları

		Hasta Sayısı	%
Cinsiyet	Erkek	501	88,4
	Kadın	66	11,6
Yaş Grup	≤60	273	48,1
	>60	294	51,9
Yaklaşım	Torakotomi	544	95,9
	VATS	23	4,1

En sık uygulanan operasyon 226 hasta (%39,9) ile sağ üst lobektomi idi. Bunu 149 hasta (%26,3) ile sol üst, sonrasında sırası ile sol alt, sağ alt ve orta lobektomi takip ediyordu (Grafik 2).

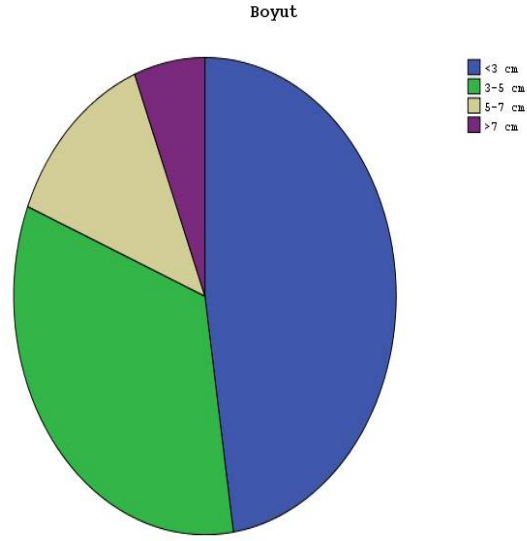
Grafik 2: Lob rezeksiyon oranları



Elli altı hastaya (%9,9) sleeve rezeksiyon uygulanmıştı. Göğüs duvarı tutulumu 44 hastada gözlenirken, 27 hastada perikard, 3 hastada da diafragma tutulumu izlendi. Satelit tümör varlığı oranı %2,1 idi.

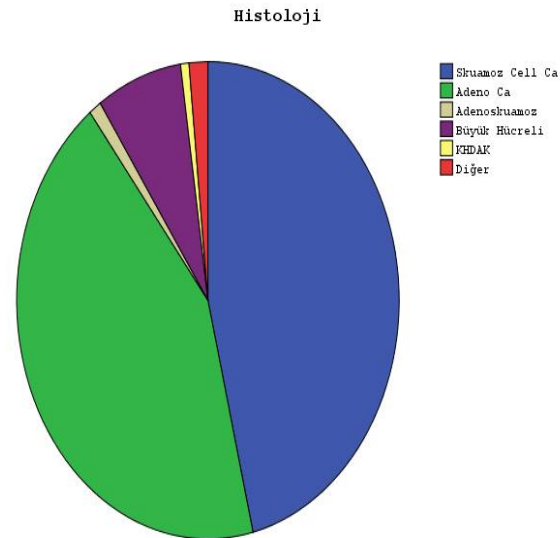
Patoloji sonuçları göz önüne alınarak T faktörü incelendi. Sonuçlar yeni evreleme sistemine uygun olarak revize edildi. Tümör boyutu 3 cm ve altındakiler T1, 3 cm < Tm ≤ 5 cm tümörler T2, 5 cm < Tm ≤ 7 cm tümörler T3 ve 7 cm'nin üzerindeki tümörler T4 olarak belirtildi. T1 evresinde opere edilen hasta sayısı 270 (%47,6) idi. Hastaların 190, 73 ve 34 tanesi sırası ile T2, T3 ve T4 evresinde olduğu raporlanmıştı (Grafik 3).

Grafik 3: Tümör boyutları



Patolojik inceleme sonucu 262 hastaya (%46,2) skuamöz hücreli karsinom tanısı konulurken, 245 hastaya (%43,2) adenokarsinom, 6 hastaya (%1,1) adenoskuamöz, 41 hastaya (%7,2) büyük hücreli karsinom tanıları konulmuştur. Raporları KHDAK ve diğer alt gruplarda sınıflanmış 13 hasta, %2,3'lük bir grubu oluşturuyordu (Grafik 4).

Grafik 4: Tanı dağılımları



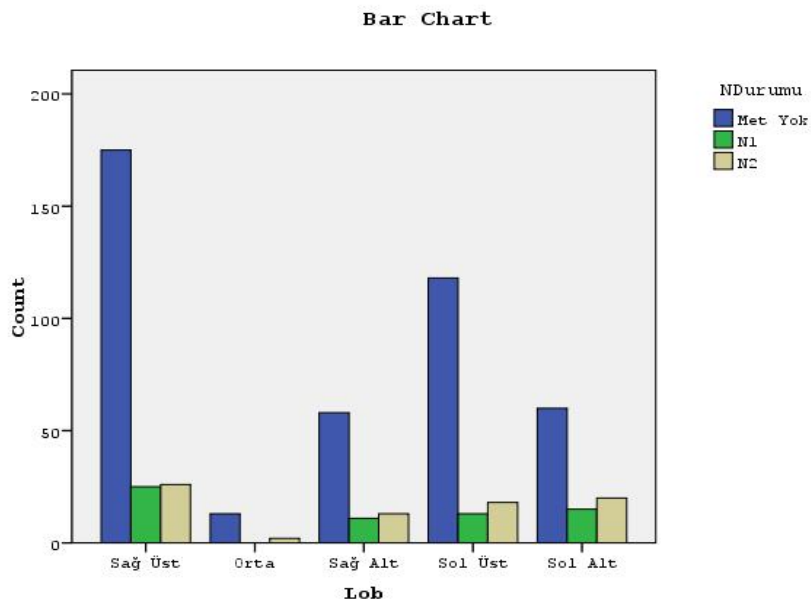
T ya da N durumu nedeniyle 88 (%15,6) hastaya operasyon öncesi neoadjuvan tedavi verildi. Bunlardan 73 (%12,9) hasta sadece KT almışken, 5 (%0,9) hasta RT, 10 (%1,8) hasta ise KRT sonrasında operasyona alınmıştı.

Cerrahi rezeksiyon sonrasında 215 (%37,9) hastaya ek tedavi uygulandı. 169 hastaya (%29,8) KT verilirken 35 hastaya (%6,2) KRT, 11 hastaya (%1,9) ise sadece RT uygulandı.

N DURUMUNUN DEĞİŞKENLERE GÖRE ANALİZİ

N durumu incelendiğinde çoğu hastada (%74,8) lenf bezi metastazı saptanmazken, 64 hastada (%11,3) hiler (N1), 79 hastada (%13,9) ise mediastinal (N2) lenf bezi metastazı izlendi. Sağ üst lobektomi uygulanan 226 hasta arasında 175 hasta (%77,4) N0, 25 hasta (%11,1) N1 ve 26 hasta (%11,5) N2 olarak raporlandı. Orta lobu rezeke edilen 15 hasta için bu oranlar N0 için %86,7 ve N2 için 2 hasta ile %13,3 idi. Orta lobda yalnızca N1 metastazı saptanan hastamız yoktu. Sağ alt lobektomi sonrasında toplam 82 hastanın 58'i (%70,7) N0, 11'i (%13,4) N1 ve 13'ü (%15,9) N2 olarak raporlandı. Sol üst lobektomi uygulanan 149 hastanın %79,2'si N0 iken 13 hasta (%8,7) N1, 18 hasta ise (%12,1) N2 olduğu görüldü. Sol alt lobektomi operasyonu yapılan hastalarda ise N0, N1 ve N2 için bu oranlar sırası ile 60, 15 ve 20 hasta ile %63,2 , %15,8 ve %21,1 idi (Grafik 5).

Grafik 5: Loblara göre N durumu değerlendirilmesi



N2 pozitif saptanan hastaların içinde 36 (%45,6) hastada N1 negatif olarak raporlandı. Loblara göre N2 pozitif fakat N1 negatif hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağ üst lobektomi yapılan 26 hastanın 12'sinde (%46,2), orta lobektomi yapılan 2 hastanın hiçbirisinde (%0), sağ alt lobektomi uygulanan 13 hastanın 6'sında (%46,2), sol üst lobu rezeke edilen 18 hastanın 8'inde (%44,4) ve sol alt lobektomi yapılan 20 hastanın 10'unda (%50) hiler lenf bezi metastazı saptanmadan mediastinal lenf bezi metastazı izlendi (Tablo 7).

Tablo 7: N1 durumuna ve loblara göre N2 saptanma oranları

N1			NDurumu			Total
			Met Yok	N1	N2	
Yok	Lob	Sağ Üst	175		12	187
			93,6%		6,4%	100,0%
		Orta	13		0	13
			100,0%		,0%	100,0%
		Sağ Alt	58		6	64
			90,6%		9,4%	100,0%
		Sol Üst	118		8	126
			93,7%		6,3%	100,0%
	Sol Alt	60		10	70	
		85,7%		14,3%	100,0%	
Total		424		36	460	
		92,2%		7,8%	100,0%	
Var	Lob	Sağ Üst		25	14	39
				64,1%	35,9%	100,0%
		Orta		0	2	2
				,0%	100,0%	100,0%
		Sağ Alt		11	7	18
				61,1%	38,9%	100,0%
		Sol Üst		13	10	23
				56,5%	43,5%	100,0%
	Sol Alt		15	10	25	
			60,0%	40,0%	100,0%	
Total		64	43	107		
			59,8%	40,2%	100,0%	

Mediastinal lenf bezi saptanma oranları loblara ve hiler lenf bezi metastazı bulunup bulunmamasına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Sağ üst lobektomi yapılan ve

hiler lenf bezi metastazı saptanmayan hastalarda mediastinal lenf bezi metastazı saptanma oranı %6,4 iken bu oran N1 pozitif hastalar için %35,9 idi. Orta lobektomi sonrası N1 negatif hastalarda mediastinal lenf bezi metastazı saptanmazken, hiler lenf bezi metastazı raporlanan 2 hastanın 2'sinde de N2 metastazı gözlemlendi. Sağ alt lobektomi uygulanan hastalar arasında hiler lenf bezi metastazı bulunup bulunmamasına göre mediastinal lenf bezi metastazı saptanma oranları sırası ile %9,4 ve %38,9 idi. Sol taraf rezeksiyonlarında; sol üst ve alt lobektomi sonrasında N1 metastazı saptanmayan hastalarda N2 metastazı görülme oranları sırası ile %6,3 ve %14,3 iken, N1 metastazı raporlanan hastalarda oranlar yine sırası ile %43,5 ve %40 idi (Tablo 7).

Tüm rezeksiyonlar bir arada değerlendirildiğinde, hiler lenf bezi metastazının mediastinal lenf bezi metastazı görülme oranını %7,8'den %40,2'ye yükselttiği gözlemlenmiştir.

Hastaların T faktörleri ile lenf bezi metastaz durumları karşılaştırıldığında, anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (p:0,34). T1 tümörlerde %13 mediastinal lenf bezi metastazı gözlenirken, T4 tümörlerde bu oran %14,7 idi (Tablo 8).

Tablo 8: Boyuta göre N durum oranları

		NDurumu			Total
		Met Yok	N1	N2	
Boyut	<3 cm	205	30	35	270
		75,9%	11,1%	13,0%	100,0%
	3-5 cm	134	28	28	190
		70,5%	14,7%	14,7%	100,0%
	5-7 cm	59	3	11	73
		80,8%	4,1%	15,1%	100,0%
	>7 cm	26	3	5	34
		76,5%	8,8%	14,7%	100,0%
Total		424	64	79	567
		74,8%	11,3%	13,9%	100,0%

Hastaların tümör boyutu ile skip metastaz saptanma oranları değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9: Boyuta göre skip metastaz saptanma oranları

		N Durum				Total
		Lenf Bezi Met Yok	N1	N2 (N1 Yok)	N1+N2	
Boyut	<3 cm	205	30	14	21	270
		75,9%	11,1%	5,2%	7,8%	100,0%
	3-5 cm	134	28	12	16	190
		70,5%	14,7%	6,3%	8,4%	100,0%
	5-7 cm	59	3	5	6	73
		80,8%	4,1%	6,8%	8,2%	100,0%
	>7 cm	26	3	5	0	34
		76,5%	8,8%	14,7%	,0%	100,0%
Total		424	64	36	43	567
		74,8%	11,3%	6,3%	7,6%	100,0%

T1 tümörlerde gözlenen skip metastaz gözlenme oranı %5,2 ile azımsanmayacak seviyede, tümör boyutu arttıkça bu oranın da artarak T4 tümörlerde %14,7 ye yükseldiği gözlemlendi. Ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,14).

MEDİASTİNAL LENF BEZLERİNİN LOBLARA GÖRE METASTAZ ORANLARI

Lenf bezi istasyonlarının rezeke edilen loblara göre metastaz oranları incelendi. İkinci istasyon lenf bezine sağdaki lobların üçünden de metastaz gözlemlendi. Sağ üst lobdan 2 (%0,9), orta lobdan 1 (%6,7) ve alt lobdan 2 (%2,4) hastada metastaz saptandı.

Patoloji raporları N1 negatif olarak sabitlenmiş hastalar kendi aralarında değerlendirildi. Sağ üst lobektomi yapılan ve N1 negatif olarak saptanan 187 hasta içinde 1 hastada (%0,5) #2. istasyon lenf bezinde metastaz gözlemlendi. N1 negatif saptanan ve sağ alt lobektomi uygulanan 64 hasta içinden 1 hastada da (%1,6) #2.

istasyon lenf bezinde metastaz saptanması dikkatten kaçmadı. N1 negatif 13 orta lobektomide ise #2. istasyon lenf bezinde metastaz gözlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10: #2. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#2			Total
				yok	neg	poz	
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	0	186	1	187
			%	0,0%	99,5%	0,5%	100,0%
		sağ orta	Count	0	13	0	13
			%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	0	63	1	64
			%	0,0%	98,4%	1,6%	100,0%
		sol üst	Count	126	0	0	126
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	70	0	0	70
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Count	196	262	2	460
			%	42,6%	57,0%	0,4%	100,0%
N1 var	Operas	sağ üst	Count	0	38	1	39
			%	0,0%	97,4%	2,6%	100,0%
		sağ orta	Count	0	1	1	2
			%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		sağ alt	Count	0	17	1	18
			%	0,0%	94,4%	5,6%	100,0%
		sol üst	Count	23	0	0	23
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	25	0	0	25
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Count	48	56	3	107
			%	44,9%	52,3%	2,8%	100,0%
Total	Operas	sağ üst	Count	0	224	2	226
			%	0,0%	99,1%	0,9%	100,0%
		sağ orta	Count	0	14	1	15
			%	0,0%	93,3%	6,7%	100,0%
		sağ alt	Count	0	80	2	82
			%	0,0%	97,6%	2,4%	100,0%
		sol üst	Count	149	0	0	149
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	95	0	0	95
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Count	244	318	5	567
			%	43,0%	56,1%	0,9%	100,0%

Yine üst mediastinal lenf bezleri içinde bulunan #4. istasyon lenf bezi metastaz oranları incelendiğinde daha yüksek oranlar hemen dikkati çekti. Sağ üst lobdan 24 (%10,6), orta lobdan 1 (%6,7) ve alt lobdan 4 (%4,9) hastada metastaz saptandı. Hiler lenf bezlerinde metastaz bulunmayan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde ise sağ üst lobektomi sonrası %6,4 ve alt lobektomi sonrası %1,6 oranında #4. istasyon lenf bezine metastaz saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: #4. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#4			Total
				0	1	2	
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	0	175	12	187
			%	0,0%	93,6%	6,4%	100,0%
		sağ orta	Count	0	13	0	13
			%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	0	63	1	6
			%	0,0%	98,4%	1,6%	100,0%
		sol üst	Count	126	0	0	126
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	70	0	0	70
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Count	196	251	13	460
			%	42,6%	54,6%	2,8%	100,0%
N1 var	Operas	sağ üst	Count	0	27	12	39
			%	0,0%	69,2%	30,8%	100,0%
		sağ orta	Count	0	1	1	2
			%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		sağ alt	Count	0	15	3	18
			%	0,0%	83,3%	16,7%	100,0%
		sol üst	Count	23	0	0	23
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	25	0	0	25
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Count	48	43	16	107
			%	44,9%	40,2%	15,0%	100,0%
Total	Operas	sağ üst	Count	0	202	24	226
			%	0,0%	89,4%	10,6%	100,0%
		sağ orta	Count	0	14	1	15
			%	0,0%	93,3%	6,7%	100,0%
		sağ alt	Count	0	78	4	82
			%	0,0%	95,1%	4,9%	100,0%
		sol üst	Count	149	0	0	149
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	95	0	0	95
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Count	244	294	29	567
			%	43,0%	51,9%	5,1%	100,0%

Sol taraf rezeksiyonlarında diseke edilen #5. istasyon lenf bezi sonuçlarında ise sol üst lobektomi yapılan 149 hasta arasından 12 (%8,1), sol alt lobektomi yapılan 95 hastadan ise 5 hastada (%5,3) metastaz saptandı. N1 pozitif hastalar arasında #5. istasyon metastazı sol üst ve alt lobektomi için sırasıyla %30,4 ve %4 iken N1 negatif hastalarda bu oranlar yine sırasıyla 126 hasta arasından 5 hasta ile %4 ve 70 hasta arasından 4 hasta ile %5,7 idi. Sol alt lobektomi için N1 negatif saptanan hastalarda N1 pozitiflerle karşılaştırıldığında orantısal olarak daha fazla #5. İstasyon lenf bezi metastazı saptanması ilginç bir detay olarak kaydedildi (Tablo 12).

Tablo 12: #5. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#5			Total	
				0	1	2		
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	187	0	0	187	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		sağ orta	Count	13	0	0	13	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		sağ alt	Count	64	0	0	64	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		sol üst	Count	0	121	5	126	
			%	0,0%	96,0%	4,0%	100,0%	
		sol alt	Count	0	66	4	70	
			%	0,0%	94,3%	5,7%	100,0%	
		Total		Count	264	187	9	460
				%	57,4%	40,7%	2,0%	100,0%
	N1 var	Operas	sağ üst	Count	39	0	0	39
				%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
sağ orta			Count	2	0	0	2	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
sağ alt			Count	18	0	0	18	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
sol üst			Count	0	16	7	23	
			%	0,0%	69,6%	30,4%	100,0%	
sol alt			Count	0	24	1	25	
			%	0,0%	96,0%	4,0%	100,0%	
Total			Count	59	40	8	107	
			%	55,1%	37,4%	7,5%	100,0%	
Total		Operas	sağ üst	Count	226	0	0	226
				%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	sağ orta		Count	15	0	0	15	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	sağ alt		Count	82	0	0	82	
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
	sol üst		Count	0	137	12	149	
			%	0,0%	91,9%	8,1%	100,0%	
	sol alt		Count	0	90	5	95	
			%	0,0%	94,7%	5,3%	100,0%	
	Total		Count	323	227	17	567	
			%	57,0%	40,0%	3,0%	100,0%	

Yine aortikopulmoner zon lenf bezleri içerisinde #6. istasyon lenf bezinde ise sol üst ve alt lobektomi için metastaz oranları sırasıyla %8,1 ve %3,2 olarak gözlemlendi. Sol üst lobektomi yapılan ve N1 pozitif 23 hasta arasında %26,1 oranında #6. istasyon lenf bezi metastazı saptanması oldukça dikkat çekici idi. Sol alt lobektomi için bu oran %4 olarak bulundu. N1 negatif grup kendi içinde incelendiğinde ise sol üst lobektomi yapılan 126 hastada %4,8 (6), sol alt lobektomi uygulanan 70 hastada ise %2,9 (2) oranında metastaz saptandı (Tablo 13).

Her iki taraf operasyonlarında da rezeke edilen #7. istasyon lenf bezinde en sık metastaz oranı 15 hasta arasından 2 hasta ile (%13,3) orta lobektomide gözlemlendi. Sağ üst lobektomi sonrası %2,7 ve sağ alt lobektomi sonrası %9,8 oranında metastaz saptandı. Sol taraf rezeksiyonlarında bu oranlar üst ve alt lobektomi için sırasıyla %0,7 ve %8,4 idi (Tablo 14).

Tablo 13: #6. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#6			Total
				0	1	2	
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	187	0	0	187
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sağ orta	Count	13	0	0	13
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	64	0	0	64
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol üst	Count	0	120	6	126
			%	0,0%	95,2%	4,8%	100,0%
		sol alt	Count	0	68	2	70
			%	0,0%	97,1%	2,9%	100,0%
	Total		Count	264	188	8	460
			%	57,4%	40,9%	1,7%	100,0%
N1 var	Operas	sağ üst	Count	39	0	0	39
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sağ orta	Count	2	0	0	2
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	18	0	0	18
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol üst	Count	0	17	6	23
			%	0,0%	73,9%	26,1%	100,0%
		sol alt	Count	0	24	1	25
			%	0,0%	96,0%	4,0%	100,0%
	Total		Count	59	41	7	107
			%	55,1%	38,3%	6,5%	100,0%
Total	Operas	sağ üst	Count	226	0	0	226
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sağ orta	Count	15	0	0	15
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	82	0	0	82
			%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		sol üst	Count	0	137	12	149
			%	0,0%	91,9%	8,1%	100,0%
		sol alt	Count	0	92	3	95
			%	0,0%	96,8%	3,2%	100,0%
	Total		Count	323	229	15	567
			%	57,0%	40,4%	2,6%	100,0%

N1 negatif hastalarda sol üst ve orta lob rezeksiyonlarında #7. istasyon lenf bezinde metastaz saptanmazken sağ üst lobektomi sonrası 187 hastadan sadece birinde (%0,5) metastaz gözlendi. Sağ alt lobektomi yapılan 64 hastanın 3'ünde (%4,7), sol alt lobektomi yapılan 70 hastanın ise 2'sinde (%2,9) #7. istasyon lenf bezinde metastaz saptandı.

N1 pozitif olan hastalarda genel olarak #7. istasyon lenf bezine %17,8 oranında metastaz gözlendi. N1 negatif hastalarda metastaz gözlenmeyen orta lobektomi olgularına rağmen N1 pozitif olduğu ispatlanan iki hastanın ikisinde de (%100) #7.

istasyon lenf bezine metastaz saptandı. Sağ üst ve alt lobektomilerde sırasıyla %12,8 ve %27,8 metastaz oranları gözlenmiş iken sol üst ve alt lobektomilerde yine sırasıyla %4,3 ve %24 oranları ile #7. istasyon lenf bezine metastaz gözlemlendi (Tablo 14).

Tablo 14: #7. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#7		Total
				1	2	
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	186	1	187
			%	99,5%	0,5%	100,0%
		sağ orta	Count	13	0	13
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	61	3	64
			%	95,3%	4,7%	100,0%
		sol üst	Count	126	0	126
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	68	2	70
			%	97,1%	2,9%	100,0%
	Total		Count	454	6	460
			%	98,7%	1,3%	100,0%
N1 var	Operas	sağ üst	Count	34	5	39
			%	87,2%	12,8%	100,0%
		sağ orta	Count	0	2	2
			%	0,0%	100,0%	100,0%
		sağ alt	Count	13	5	18
			%	72,2%	27,8%	100,0%
		sol üst	Count	22	1	23
			%	95,7%	4,3%	100,0%
		sol alt	Count	19	6	25
			%	76,0%	24,0%	100,0%
	Total		Count	88	19	107
			%	82,2%	17,8%	100,0%
Total	Operas	sağ üst	Count	220	6	226
			%	97,3%	2,7%	100,0%
		sağ orta	Count	13	2	15
			%	86,7%	13,3%	100,0%
		sağ alt	Count	74	8	82
			%	90,2%	9,8%	100,0%
		sol üst	Count	148	1	149
			%	99,3%	0,7%	100,0%
		sol alt	Count	87	8	95
			%	91,6%	8,4%	100,0%
	Total		Count	542	25	567
			%	95,6%	4,4%	100,0%

Tüm hastalar içinde #8. istasyon lenf bezine toplam 20 hastada (%3,5) metastaz gözlemlendi. Sağda üst, orta ve alt lobektomi sonrası sırasıyla %1,8 , %13,3 ve %9,8 oranlarında metastaz saptanırken sol üst lobektomi sonrası metastaz saptanmadı. Sol alt lobektomide genel toplamda %6,3 oranında #8. istasyon lenf bezine metastaz saptandı.

N1 negatif hastalarda metastaz oranları #7. istasyon ile aynı değerlerde saptandı. N1 pozitif hastalarda ise orta lobektomi ve sağ alt lobektomi uygulanan hastalarda yine aynı değerler (sırası ile %100 ve %27,8) saptanırken sağ üst lobektomi sonrasında %7,7 ve sol alt lobektomi sonrasında da %16 oranlarında #8. istasyon lenf bezine metastaz gözlendi (Tablo 15).

Tablo 15: #8. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#8		Total
				1	2	
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	186	1	187
			%	99,5%	0,5%	100,0%
		sağ orta	Count	13	0	13
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	61	3	64
			%	95,3%	4,7%	100,0%
		sol üst	Count	126	0	126
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	68	2	70
			%	97,1%	2,9%	100,0%
	Total		Count	454	6	460
			%	98,7%	1,3%	100,0%
N1 var	Operas	sağ üst	Count	36	3	39
			%	92,3%	7,7%	100,0%
		sağ orta	Count	0	2	2
			%	0,0%	100,0%	100,0%
		sağ alt	Count	13	5	18
			%	72,2%	27,8%	100,0%
		sol üst	Count	23	0	23
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	21	4	25
			%	84,0%	16,0%	100,0%
	Total		Count	93	14	107
			%	86,9%	13,1%	100,0%
Total	Operas	sağ üst	Count	222	4	226
			%	98,2%	1,8%	100,0%
		sağ orta	Count	13	2	15
			%	86,7%	13,3%	100,0%
		sağ alt	Count	74	8	82
			%	90,2%	9,8%	100,0%
		sol üst	Count	149	0	149
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	89	6	95
			%	93,7%	6,3%	100,0%
	Total		Count	547	20	567
			%	96,5%	3,5%	100,0%

Metastaz oranları #9. istasyon lenf bezi için irdelendiğinde toplamda 11 hastada (%1,9) pozitif bulundu. Sağ üst lobektomi uygulanan hastaların hiçbirinde #9. istasyona metastaz saptanmazken, sol üst lobektomi sonrasında 149 hastanın sadece 1'inde (%0,7) metastaz gözlendi. Bu hastanın N1 negatif saptanan hasta

grubunda bulunması ilginç bir detay olarak not edildi. Orta lobektomi sonrası #9. istasyon lenf bezine %6,7 oranında, sağ alt lobektomi sonrası %2,4 ve sol alt lobektomi sonrası %7,4 oranlarında metastaz gözlendi.

N1 negatif hasta grubunda sağ taraf rezeksiyonlarında metastaz saptanmazken sol üst lobda 1 (%0,8) ve sol alt lobda 3 (%4,3) hastada metastaz gözlendi. N1 pozitif hastalar arasında her iki taraf üst lobektomi sonrasında metastaz saptanmadı. Orta lob rezeksiyonlarında 1 (%50), sağ alt lobda 2 (%11,1) ve sol alt lobda 4 (%16) hastada metastaz gözlendi (Tablo 16).

Tablo 16: #9. istasyon lenf bezinde metastaz saptanma oranları

N1				#9		Total
				1	2	
N1 yok	Operas	sağ üst	Count	187	0	187
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ orta	Count	13	0	13
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ alt	Count	64	0	64
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sol üst	Count	125	1	126
			%	99,2%	0,8%	100,0%
		sol alt	Count	67	3	70
			%	95,7%	4,3%	100,0%
	Total		Count	456	4	460
			%	99,1%	0,9%	100,0%
N1 var	Operas	sağ üst	Count	39	0	39
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ orta	Count	1	1	2
			%	50,0%	50,0%	100,0%
		sağ alt	Count	16	2	18
			%	88,9%	11,1%	100,0%
		sol üst	Count	23	0	23
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sol alt	Count	21	4	25
			%	84,0%	16,0%	100,0%
	Total		Count	100	7	107
			%	93,5%	6,5%	100,0%
Total	Operas	sağ üst	Count	226	0	226
			%	100,0%	0,0%	100,0%
		sağ orta	Count	14	1	15
			%	93,3%	6,7%	100,0%
		sağ alt	Count	80	2	82
			%	97,6%	2,4%	100,0%
		sol üst	Count	148	1	149
			%	99,3%	0,7%	100,0%
		sol alt	Count	88	7	95
			%	92,6%	7,4%	100,0%
	Total		Count	556	11	567
			%	98,1%	1,9%	100,0%

ZON KAVRAMI ÜZERİNDEN LENF BEZİ METASTAZ DURUMLARININ ANALİZİ

Mevcut bulgular dahilinde lenf bezi istasyonlarının ayrı ayrı değerlendirilmesinin, sonuçların analizinde ve anlaşılabilirliğinde yaşatacağı güçlük göz önünde tutularak lenf bezi metastazlarının zon kavramı dahilinde değerlendirilmesi uygun görüldü.

IASLC'nin önerileri göz önünde tutularak üst ve alt paratrakeal lenf bezleri "üst zon" olarak gruplandı. Sol tarafta "aortikopulmoner (AP) zon" içine subaortik ve paraaortik lenf bezleri alındı. Subkarinal lenf bezleri tek başına ayrı bir grup olarak "subkarinal zon"u oluşturdu. Mediastinal lenf bezleri içerisinde geri kalan iki lenf bezi istasyonu olan paraözofageal ve pulmoner ligaman lenf bezleri ise "alt zon" olarak belirtildi. Rezeke edilen loblara göre zonların metastaz durumları birbirleri ile karşılaştırıldı.

Subkarinal zon lenf bezleri metastaz durumları üst zon ile loblar göz önünde tutularak karşılaştırıldı. Sağ üst lobektomi yapılan ve subkarinal lenf bezi pozitif saptanan 6 hasta içerisinde sadece 1 tanesinde üst zona metastaz saptanmadı. Geri kalan 5 hastada (%83,3) metastaz gözlemlendi. Subkarinal zonda metastaz saptanmayan 220 hastanın 20'sinde (%9,1) üst zonda metastaz saptanması ise dikkat çekici idi (Tablo 17).

Tablo 17: Subkarinal zon ile Üst Zon metastazı saptanma oranları

Lob			Üst Zon		Total
			Negatif	Pozitif	
Sağ Üst	Subkarinal	Negatif	200	20	220
			88,50%	8,80%	97,30%
		Pozitif	1	5	6
			0,40%	2,20%	2,70%
	Total		201	25	226
			88,90%	11,10%	100,00%
Orta	Subkarinal	Negatif	13	0	13
			86,70%	0,00%	86,70%
		Pozitif	1	1	2
			6,70%	6,70%	13,30%
	Total		14	1	15
			93,30%	6,70%	100,00%
Sağ Alt	Subkarinal	Negatif	74	0	74
			90,20%	0,00%	90,20%
		Pozitif	4	4	8
			4,90%	4,90%	9,80%
	Total		78	4	82
			95,10%	4,90%	100,00%

Orta lobektomi yapılan ve subkarinal zonda lenf bezi metastazı saptanan 2 hastanın 1'inde (%50) üst zon metastazı saptandı. Subkarinal zonda metastaz gözlenmemiş 13 hastada da aynı zamanda üst zonda da metastaz izlenmedi.

Sağ alt lobektomi uygulanan hastalarda oranlarımız orta lob ile benzer görünümdeydi. Subkarinal zon lenf bezi tutulumu gözlenen Sekiz hastanın 4'ünde (%50) aynı zamanda üst zonda metastaz vardı. Buna rağmen subkarinal zonda metastaz gözlenmeyen 74 hastanın aynı zamanda üst zonda da metastaz saptanmadı (Tablo 17).

Subkarinal zon, sol taraf tümörleri için AP zon ile karşılaştırıldı. Sol üst lob tümörlerinde subkarinal zonda metastaz saptanmayan hastaların %11,5'inde (148 hastanın 17'si) AP zonda metastaz saptandı. Subkarinal zon metastazı gözlenen tek hastada ise AP zonda metastaz gözlenmedi.

Sol alt lobektomi yapılan hastaların 87'sinde subkarinal zonda metastaz saptanmadı ancak bunlar arasından 5 hastada (%5,7) AP zonda metastaz gözlendi. Subkarinal zon metastazı izlenen 8 hastanın ise 2'sinde (%25) aynı zamanda AP zon tutulumu vardı (Tablo 18).

Tablo 18: Subkarinal zon ile AP Zon metastazı saptanma oranları

Lob			AP Zon		Total
			Negatif	Pozitif	
Sol Üst	Subkarinal	Negatif	131	17	148
			87,90%	11,40%	99,30%
		Pozitif	1	0	1
			0,70%	0,00%	0,70%
	Total		132	17	149
			88,60%	11,40%	100,00%
Sol Alt	Subkarinal	Negatif	82	5	87
			86,30%	5,30%	91,60%
		Pozitif	6	2	8
			6,30%	2,10%	8,40%
	Total		88	7	95
			92,60%	7,40%	100,00%

Her iki taraf için subkarinal zon metastazları alt zon metastazları ile karşılaştırıldı. Sağ üst lobektomi uygulanan ve subkarinal zonda metastaz saptanmayan 220 hastamız vardı. Bunlardan 1 tanesinde (%0,5) alt zonda metastaz saptanırken subkarinal zonda metastaz saptanmış 6 hastanın 3'ünde (%50) alt zon lenf bezi metastazı saptandı (Tablo 19).

Orta lobektomi uygulanan ve subkarinal alanda metastaz gözlenmemiş 13 hastada alt zon lenf bezlerinde de metastaz izlenmedi. Buna karşın subkarinal zonda metastaz saptanan 2 hastada da (%100) alt zon lenf bezlerinde metastaz vardı.

Sağ alt lobektomi uygulanmış 82 hastanın 74'ünde subkarinal lenf bezi negatif idi. Ancak bu hastaların 5 tanesinde (%6,8) alt zon tutulumu izlendi. Subkarinal zonda metastaz saptanan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) alt mediastinal zon tutulumu saptandı.

Tablo 19: Subkarinal zon ile Alt Zon metastazı saptanma oranları

Lob			Alt Zon		Total
			Negatif	Pozitif	
Sağ Üst	Subkarinal	Negatif	219	1	220
			96,90%	0,40%	97,30%
		Pozitif	3	3	6
			1,30%	1,30%	2,70%
	Total		222	4	226
			98,20%	1,80%	100,00%
Orta	Subkarinal	Negatif	13	0	13
			86,70%	0,00%	86,70%
		Pozitif	0	2	2
			0,00%	13,30%	13,30%
	Total		13	2	15
			86,70%	13,30%	100,00%
Sağ Alt	Subkarinal	Negatif	69	5	74
			84,10%	6,10%	90,20%
		Pozitif	5	3	8
			6,10%	3,70%	9,80%
	Total		74	8	82
			90,20%	9,80%	100,00%
Sol Üst	Subkarinal	Negatif	147	1	148
			98,70%	0,70%	99,30%
		Pozitif	1	0	1
			0,70%	0,00%	0,70%
	Total		148	1	149
			99,30%	0,70%	100,00%
Sol Alt	Subkarinal	Negatif	80	7	87
			84,20%	7,40%	91,60%
		Pozitif	4	4	8
			4,20%	4,20%	8,40%
	Total		84	11	95
			88,40%	11,60%	100,00%

Sol üst lobektomi sonrası saptanan rakamlar biraz daha farklı idi. Toplam 149 hasta içerisinde sadece 1 hastada (%0,7) subkarinal lenf bezi metastazı varken yine sadece 1 hastada (%0,7) alt zon metastazı gözlemlendi. Hem subkarinal hem de alt zon tutulumu birlikteliği gözlenmedi.

Sol alt lob rezeksiyonları sonrasında subkarinal bölgede yokken alt zonda metastaz gözlenen 7 hasta (%8) vardı. Subkarinal metastaz saptanan 8 hastanın yarısında aynı zamanda alt zon tutulumu vardı (Tablo 19).

Üst zon ile subkarinal zon ve alt zon metastaz durumlarının sağ taraf loblarına göre karşılaştırılmasında; üst lobektomi uygulanan ve üst zona metastaz saptanmamış 201 vakanın sadece 1'inde (Üst zon negatif vakalar değerlendirildiğinde %0,5) subkarinal zona metastaz gözlendi. Bu oran alt zon için de subkarinal zon ile aynı sonuçları gösterdi. Üst zonda metastaz saptanan hastalar arasında %20 (25 hastada 5 hasta) subkarinal zon metastazı saptanırken alt zonda metastaz saptanma oranı 3 hasta ile %12 idi (Tablo 20).

Orta lobektomi yapılan 15 hasta arasında üst zonda metastaz saptanmamış 14 hastanın 1'inde (%7,1) ve metastaz saptanmış 1 hastada (%100) subkarinal zonda metastaz gözlenmiştir. Aynı oranlar alt zon için de geçerli idi.

Tablo 20: Üst Zon ile Subkarinal zon ve Alt zon metastazı saptanma oranları

Lob			Subkarinal		Total	Alt Zon		Total
			Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif	
Sağ Üst	Üst Zon	Negatif	200	1	201	200	1	201
			88,50%	0,40%	88,90%	88,50%	0,40%	88,90%
	Pozitif		20	5	25	22	3	25
			8,80%	2,20%	11,10%	9,70%	1,30%	11,10%
	Total		220	6	226	222	4	226
			97,30%	2,70%	100,00%	98,20%	1,80%	100,00%
Orta	Üst Zon	Negatif	13	1	14	13	1	14
			86,70%	6,70%	93,30%	86,70%	6,70%	93,30%
	Pozitif		0	1	1	0	1	1
			0,00%	6,70%	6,70%	0,00%	6,70%	6,70%
	Total		13	2	15	13	2	15
			86,70%	13,30%	100,00%	86,70%	13,30%	100,00%
Sağ Alt	Üst Zon	Negatif	74	4	78	72	6	78
			90,20%	4,90%	95,10%	87,80%	7,30%	95,10%
	Pozitif		0	4	4	2	2	4
			0,00%	4,90%	4,90%	2,40%	2,40%	4,90%
	Total		74	8	82	74	8	82
			90,20%	9,80%	100,00%	90,20%	9,80%	100,00%

Alt lob rezeksiyonlarında üst zon pozitif saptanan 4 hastanın hepsinde (%100) subkarinal zonda metastaz saptanırken, üst zonda metastaz gözlenmeyen 78 hasta içerisinde 4 hastada (%5,1) subkarinal zonda metastaz gözlendi. Aynı karşılaştırma alt zon için yapıldığında üst zon metastazı saptanmayan 78 hastanın 6'sında (%7,7) ve saptanan 4 hastanın 2'sinde (%50) alt zonda metastaz gözlenmiştir (Tablo 20).

Sol taraf için aynı şekilde AP zon ile subkarinal zon ve alt zon karşılaştırması loblara göre değerlendirildi. Sol üst lobektomi için AP zonda metastaz saptanmayan 132 hastanın 1'inde (%0,8) subkarinal zonda metastaz saptanırken hiçbirinde alt zon

metastazı gözlenmedi. AP zon pozitif 17 hastanın ise hiçbirisinde subkarinal zon metastaz saptanmazken 1 hastada (%5,9) alt zon metastazı gözlemlendi.

Sol alt lobektomi yapılan ve AP zon negatif saptanan 88 hasta değerlendirildiğinde 6 hastada (%6,8) subkarinal, 10 hastada (%11,3) alt zon metastazı gözlemlendi. AP zon pozitif saptanan 7 hastada ise 2 hastada (%28,6) subkarinal, 1 hastada (14,3) ise alt zon metastazı gözlemlendi (Tablo 21).

Tablo 21: AP Zon ile Subkarinal zon ve Alt zon metastazı saptanma oranları

Lob			Subkarinal		Total	Alt Zon		Total
			Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif	
Sol Üst	AP Zon	Negatif	131	1	132	132	0	132
			87,90%	0,70%	88,60%	88,60%	0,00%	88,60%
		Pozitif	17	0	17	16	1	17
			11,40%	0,00%	11,40%	10,70%	0,70%	11,40%
	Total		148	1	149	148	1	149
			99,30%	0,70%	100,00%	99,30%	0,70%	100,00%
Sol Alt	AP Zon	Negatif	82	6	88	78	10	88
			86,30%	6,30%	92,60%	82,10%	10,50%	92,60%
		Pozitif	5	2	7	6	1	7
			5,30%	2,10%	7,40%	6,30%	1,10%	7,40%
	Total		87	8	95	84	11	95
			91,60%	8,40%	100,00%	88,40%	11,60%	100,00%

Alt zon metastaz oranları diğer zonlar ile loblara göre karşılaştırılmalı değerlendirildi. Sağ üst lobektomi sonrası alt zonda metastaz saptanan 4 hasta içerisinde 1 hastada (%25) üst zon lenf bezlerinde metastaz saptanmadı. Yine bu grup içinde başka bir hastada (%25) subkarinal zona metastaz gözlenmedi. Alt zon metastazı saptanmayan 222 hastadan ise 22 hastada (%9,7) üst zon metastazı, 3 hastada (%1,4) ise subkarinal zon metastazı gözlemlendi (Tablo 22).

Tablo 22: Alt Zon ile Üst zon ve Subkarinal zon metastazı saptanma oranları

Lob			Üst Zon		Total	Subkarinal		Total
			Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif	
Sağ Üst	Alt Zon	Negatif	200	22	222	219	3	222
			88,50%	9,70%	98,20%	96,90%	1,30%	98,20%
	Pozitif	1	3	4	1	3	4	
		0,40%	1,30%	1,80%	0,40%	1,30%	1,80%	
	Total		201	25	226	220	6	226
		88,90%	11,10%	100,00%	97,30%	2,70%	100,00%	
Orta	Alt Zon	Negatif	13	0	13	13	0	13
			86,70%	0,00%	86,70%	86,70%	0,00%	86,70%
	Pozitif	1	1	2	0	2	2	
		6,70%	6,70%	13,30%	0,00%	13,30%	13,30%	
	Total		14	1	15	13	2	15
		93,30%	6,70%	100,00%	86,70%	13,30%	100,00%	
Sağ Alt	Alt Zon	Negatif	72	2	74	69	5	74
			87,80%	2,40%	90,20%	84,10%	6,10%	90,20%
	Pozitif	6	2	8	5	3	8	
		7,30%	2,40%	9,80%	6,10%	3,70%	9,80%	
	Total		78	4	82	74	8	82
		95,10%	4,90%	100,00%	90,20%	9,80%	100,00%	

Orta lobektomi yapılan 15 hastanın alt zon metastazı 2 hastada gözlendi. Bu hastalarda aynı zamanda (%100) subkarinal zon metastazı saptandı. İki hastanın 1'inde (%50) ise üst zon lenf bezlerinde metastaz yoktu. Alt zon metastazı saptanmayan 13 hastada ise üst zon ve subkarinal lenf bezlerinde metastaz görülmedi.

Alt zon metastazı, sağ alt lobektomi uygulanan 82 hastanın 8'inde (%9,8) gözlendi. Bunların 2'sinde (%25) üst zon, 3'ünde (%37,5) de subkarinal metastazı gözlendi. Alt zon metastazı saptanmayan 74 hastanın ise 2'sinde (%2,7) üst zon, 5'inde (%6,8) ise subkarinal zon metastazı saptandı (Tablo 22).

Sol taraf tümörleri içinse sol üst lobektomi uygulanmış 149 hasta içerisinde alt zon metastazı saptanmış 1 (%0,7) hastada aynı zamanda AP zon metastazı saptanmışken subkarinal zona metastaz izlenmemiştir. Geriye kalan hastaların 16'sında (%10,8) AP, 1'inde (%0,7) ise subkarinal zon metastazı gözlendi.

Sol alt lobektomi yapılan 95 hastanın 11'inde alt zon metastazı izlendi. Bunların 4'ünde (%36,4) subkarinal, 1'inde (%9,1) de AP zon metastazı gözlendi. Alt zona metastaz raporlanmayan 84 hastanın ise 6'sında (%7,1) AP, 4'ünde (%4,8) ise subkarinal zon metastazı saptandı (Tablo 23).

Tablo 23: Alt Zon ile AP zon ve Subkarinal zon metastazı saptanma oranları

Lob			AP Zon		Total	Subkarinal		Total
			Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif	
Sol Üst	Alt Zon	Negatif	132	16	148	147	1	148
			88,60%	10,70%	99,30%	98,70%	0,70%	99,30%
		Pozitif	0	1	1	1	0	1
			0,00%	0,70%	0,70%	0,70%	0,00%	0,70%
	Total		132	17	149	148	1	149
			88,60%	11,40%	100,00%	99,30%	0,70%	100,00%
Sol Alt	Alt Zon	Negatif	78	6	84	80	4	84
			82,10%	6,30%	88,40%	84,20%	4,20%	88,40%
		Pozitif	10	1	11	7	4	11
			10,50%	1,10%	11,60%	7,40%	4,20%	11,60%
	Total		88	7	95	87	8	95
			92,60%	7,40%	100,00%	91,60%	8,40%	100,00%

N2 METASTAZ YAYGINLIĞININ LOBLARA GÖRE ANALİZİ:

Araştırmanın anlaşılabilirliğini arttırmak amacıyla dört zonun birbiri ile kombinasyonları N1 metastaz durumu göz önünde tutularak loblara göre karşılaştırıldı.

Kümülatif değerlendirmede 59 hastada (%10,4) tek zon metastazı gözlenirken, 20 hastada (%3,5) multizon mediastinal metastaz saptandı (Tablo 24).

Tablo 24: Multizon metastaz gözlenme oranı

Multizon Değerlendirme		
	Frequency	%
N0+N1	488	86,1
Tek Zon Met	59	10,4
Multizon Met	20	3,5
Total	567	100,0

N1 Metastazı Saptanan Hastaların N2 Metastaz Yaygınlığının Loblara Göre Analizi:

Patolojik inceleme sonucu N1 metastazı raporlanan 107 hasta içerisinde 43 hastada (%40,2) aynı zamanda mediastinal lenf bezi metastazı da gözlemlendi. Bu 43 hastada, loblara göre hangi zonlarda metastaz gözlemlendiği irdelendi. Sağ üst lobektomi yapılan ve N1 metastazı bulunan 39 hastanın 8'inde (%20,5) sadece üst zon metastazı saptanırken, 3'ünde (%7,7) üst zonla beraber subkarinal zonda, 1 (%2,6) hastada ise üst, subkarinal ve alt zonların üçünde birden metastaz saptandı. Bir (%2,6) hastada subkarinal, diğer 1 (%2,6) hastada ise üst zonda metastaz saptanmadan diğer iki zonda metastaz saptandı.

Orta lobektomi uygulanan N1 metastazlı 2 hastanın ikisinde de multipl zon tutulumu gözlemlendi. Bir hastada her üç zonda da metastaz görülürken, 1 hastada subkarinal zon metastazı olmaksızın üst ve alt zonda metastaz raporlandı (Tablo 25).

Sağ alt lob tümörlerinin 18'inde N1 tutulumu vardı. Bunların 11'inde N2 tutulumu gözlenmezken 7 (%38,9) hastada metastaz saptandı. Bu 7 hastanın 1'inde (%5,6) sadece subkarinal, 2'sinde (%11,1) sadece alt zon tutulumu gözlemlendi. Geri kalan 4 hastanın 2'sinde (%11,1) her üç zonda da metastaz gözlenirken, 1 (%5,6)

hastada üst zon ile birlikte subkarinal, 1 (%5,6) hastada ise subkarinal metastazı ile birlikte alt zon metastazı saptandı.

Tablo 25: N1 pozitif hastalarda N2 metastaz yaygınlığının lob rezeksiyonlarına göre analizi

N1			Lob					Total
			Sağ Üst	Orta	Sağ Alt	Sol Üst	Sol Alt	
Var	Zon Durumu	Metastaz Yok	25 64,10 %	0 0,00%	11 61,10 %	13 56,50 %	15 60,00 %	64 59,80%
		Üst Zon	8 20,50 %	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	8 7,50%
		AP Zon	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	9 39,10 %	1 4,00%	10 9,30%
		Subkarinal	0 0,00%	0 0,00%	1 5,60%	1 4,30%	3 12,00 %	5 4,70%
		Alt Zon	0 0,00%	0 0,00%	2 11,10 %	0 0,00%	3 12,00 %	5 4,70%
		Üst+ Subkarinal	3 7,70%	0 0,00%	1 5,60%	0 0,00%	0 0,00%	4 3,70%
		Üst+Alt	1 2,60%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 0,90%
		Subkarinal +Alt	1 2,60%	1 50,00 %	1 5,60%	0 0,00%	2 8,00%	5 4,70%
		Üst+ Subkarinal +Alt	1 2,60%	1 50,00 %	2 11,10 %	0 0,00%	0 0,00%	4 3,70%
		AP+ Subkarinal + Alt	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	1 4,00%	1 0,90%
		Total	39 100,00 %	2 100,00 %	18 100,00 %	23 100,00 %	25 100,00 %	107 100,00%

Sol üst lobektomi yapılan ve N1 metastazı saptanan hastaların 10'unda (%43,5) N2 metastazı gözlendi. Multipl zonda metastaz saptanmayan hastaların 9'unda (%39,1) AP zon, 1'inde (%4,3) ise subkarinal zonda metastaz saptandı.

Sol alt lobektomi yapılan hastaların 25'inde N1 metastazı vardı. Bunların 10'unda (%40) aynı zamanda N2 tutulumu da vardı. Sadece alt zon metastazı 3'ünde (%12), sadece subkarinal tutulum ise 3'ünde (%12) gözlendi. Diğer zonlarda tutulum olmaksızın sadece AP zonda metastaz gözlenen 1 (%4) hasta dikkat çekiciydi. Multipl zon tutulumu gözlenen hastaların 2'sinde (%8) subkarinal zonla beraber alt zon metastazı saptanırken, 1 (%4) hastada AP, subkarinal ve alt zonların hepsinde metastaz gözlendi (Tablo 25).

N1 Metastazı Olmayan Hastaların N2 Metastaz Yaygınlığının Loblara Göre Analizi:

Genel toplama bakıldığında N1 metastazı gözlenmeyen 460 hasta içinde 36 hasta ile %7,8 oranında mediastinal lenf bezlerine metastaz saptandı. Sağ üst lobektomi uygulanan ve hiler lenf bezi tutulumu olmayan hastaların 175 tanesinde mediastinal lenf bezi tutulumu gözlenmezken 12 (%6,4) hastada mediastinal lenf bezlerinde metastaz saptandı. Bu hasta grubunun çoğunda (%5,9) sadece üst zon tutulumu varken 1 (%0,5) hastada üst, subkarinal ve alt zonların herbirinde metastaz saptandı. Diğer zon kombinasyon gruplarında ise hasta yoktu.

Orta lobektomi yapılan hastaların 13'ünde hiler lenf bezi tutulumu tutulumu gözlenmedi. N1 tutulumu gözlenmeyen hastalarda aynı zamanda mediastinal lenf bezi metastazı da yoktu.

Sağ alt lobektomi uygulanan ve N1 lenf bezi tutulumu olmayan hastaların 3'ünde (%4,7) alt zon, 2'sinde (%3,1) subkarinal zon tutulumları tek başına görüldü. Tek başına üst zon tutulumu gözlenmezken 1 (%1,6) hastada alt zon tutulumu olmadan subkarinal ve üst zon tutulumu birlikte izlendi.

Sol taraf tümörlerinin değerlendirilmesinde, sol üst lobektomi sonrası 1 (%0,8) hastada N1 ve subkarinal zon metastazı olmadan AP ve alt zon metastazı gözlenmesi dikkat çekiciydi. Beklenildiği üzere geri kalan mediastinal lenf bezi metastazlarının hepsi, 7 (%5,6) hasta ile AP zonda görüldü (Tablo 26).

Sol alt lobektomi uygulanan ve N1 metastazı gözlenmeyen 70 hastanın 10'unda (%14,3) mediastinal lenf bezi metastazı vardı. Dört (%5,7) hastada sadece alt zon metastazı gözlenmişken 1 (%1,4) hastada alt zonla beraber subkarinal zon, 1 (%1,4) hastada ise alt zon metastazı olmaksızın subkarinal ve AP zon metastazı saptandı. Diğer zonlarda ve hiler lenf bezlerinde metastaz yokken sol alt lob tümörlerinin 4'ünde (%5,7) AP zon metastazı raporlandı (Tablo 26).

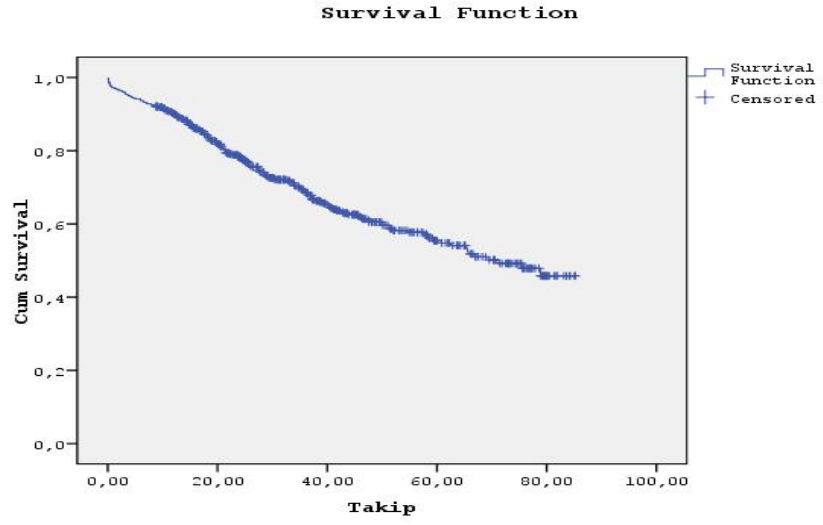
Tablo 26: N1 negatif hastalarda N2 metastaz yaygınlığının lob rezeksiyonlarına göre analizi

N1			Lob					Total
			Sağ Üst	Orta	Sağ Alt	Sol Üst	Sol Alt	
Yok	ZonDurumu	Med Met Yok	175	13	58	118	60	424
			93,60%	100,00%	90,60%	93,70%	85,70%	92,20%
		Üst Zon	11	0	0	0	0	11
			5,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,40%
		AP Zon	0	0	0	7	4	11
			0,00%	0,00%	0,00%	5,60%	5,70%	2,40%
		Subkarinal	0	0	2	0	0	2
			0,00%	0,00%	3,10%	0,00%	0,00%	0,40%
		Alt Zon	0	0	3	0	4	7
			0,00%	0,00%	4,70%	0,00%	5,70%	1,50%
		Üst+Subkarinal	0	0	1	0	0	1
			0,00%	0,00%	1,60%	0,00%	0,00%	0,20%
		Subkarinal+Alt	0	0	0	0	1	1
			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,40%	0,20%
		Üst+Subkarinal+Alt	1	0	0	0	0	1
			0,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,20%
		AP+Subkarinal	0	0	0	0	1	1
			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,40%	0,20%
		AP+Alt	0	0	0	1	0	1
			0,00%	0,00%	0,00%	0,80%	0,00%	0,20%
	Total		187	13	64	126	70	460
			100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

SAĞKALIM ANALİZLERİ

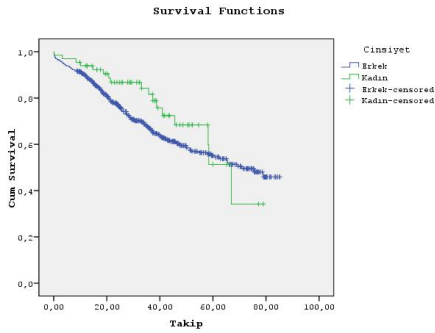
Ortalama takip süresi $34,43 \pm 21,82(0,00-85,20)$ ay olan hasta grubunda ortalama sağkalım $57,36 \pm 1,52(54,38-60,34)$ ay, median sağkalım ise 70,95 ay idi. Beş yıllık sağkalım oranı %55,4 olarak saptandı (Grafik 6).

Grafik 6: Genel sağkalım grafiği

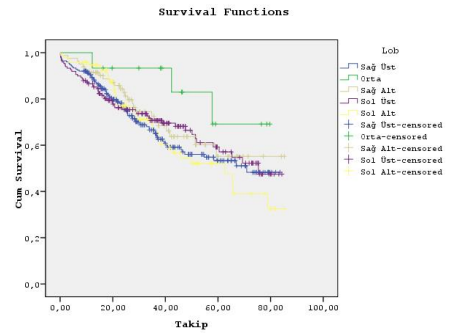


Hastaların belirlenen parametrelere göre sağkalım analizleri değerlendirildi. Cinsiyet, rezeke edilen lob, histoloji, operasyon şekli ve bronkoplasti, neoadjuvan tedavi, satelit tümör varlığının sağkalıma anlamlı bir etkisi saptanmadı (Grafik 7,8,9,10,11,12,13). Yaş grubu, T faktörü, N faktörü, invazyon ve adjuvan tedavi varlığı açısından ise sonuçlar anlamlı farklılıklar gösterdi.

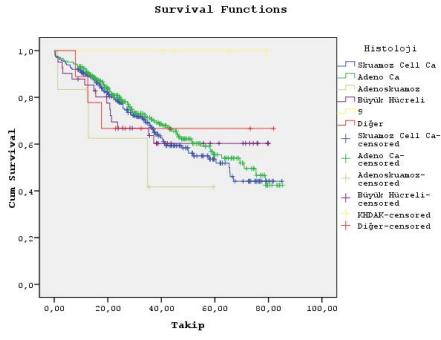
Grafik 7: Cinsiyete göre sağkalım grafiği



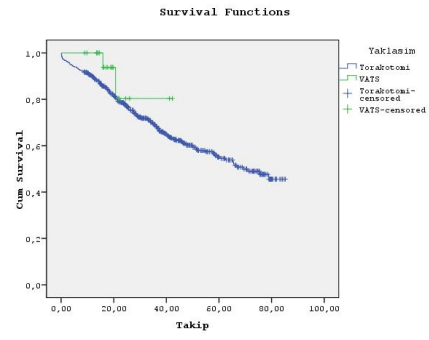
Grafik 8: Loblara göre sağkalım grafiği



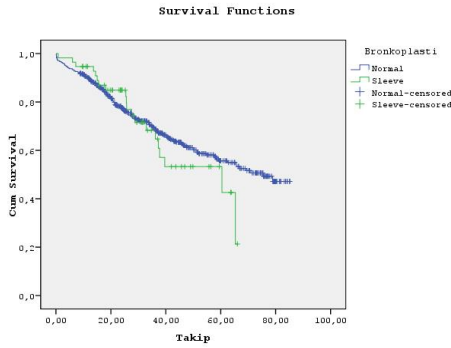
Grafik 9: Histolojiye göre sağkalım grafiği



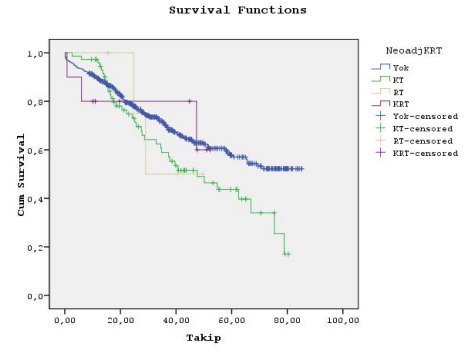
Grafik 10: Operasyon şekline göre sağkalım grafiği



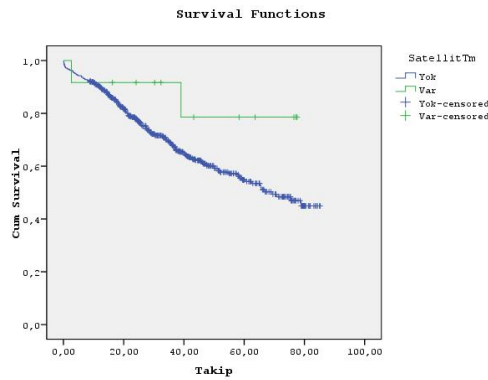
Grafik 11: Bronkoplasti varlığına göre sağkalım grafiği



Grafik 12: Neoadjuvan tedavi varlığına göre sağkalım grafiği

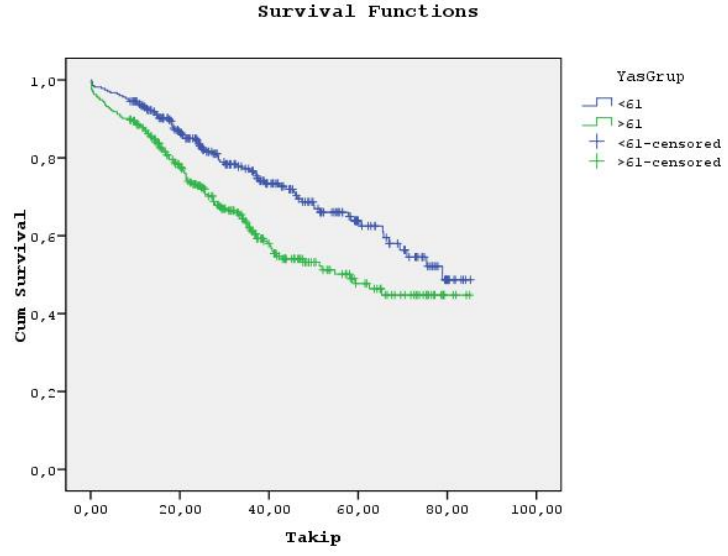


Grafik 13: Satellit tümör varlığına göre sağkalım grafiği



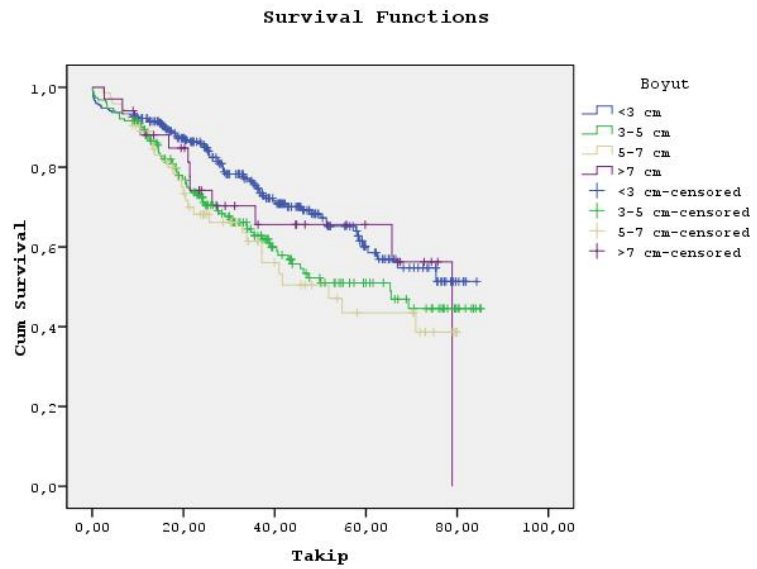
Hastaları 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü olarak iki gruba ayırdığımızda genç grupta 5 yıllık sağkalım %63,8 olarak saptanırken 60 yaş üzerindeki hastalarda bu oran %47,7 olarak gözlemlendi. Ortalama sağkalım süreleri sırası ile $62,32 \pm 2,06$ (58,27-66,36) ve $52,91 \pm 2,16$ (48,66-57,33) ay olarak hesaplandı. Median sağkalım süreleri ise yine sırası ile 78,91 ve 58,19 ay idi ($p:0,001$) (Grafik 14).

Grafik 14: Yaş grubuna göre sağkalım grafiği



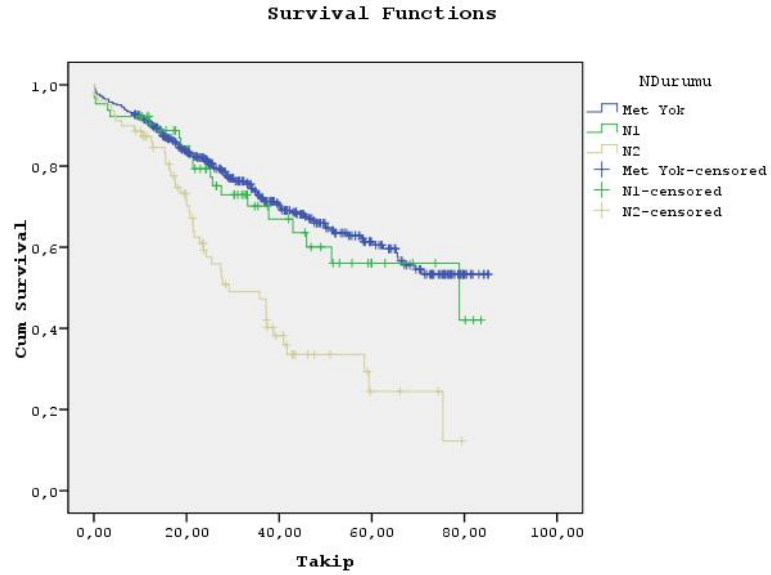
Üç cm ve daha küçük tümörlerde (T1) 5 yıllık sağkalım %60,1 idi. T2 ve T3 tümörlerde ise bu değer sırasıyla %51 ve %43,5 olarak izlendi. İlk 3 yıllık gözlemde hastaların %34,4'ünün öldüğü saptanan T4 grubunda ise bu dönemi aşan hastalarda uzun süreli takip sürelerine ulaşılmış ve 5 yıllık sağkalım değeri 3 yıllık sağkalıma eşit olarak %65,6 olarak gözlenmiştir. T1, T2, T3 ve T4 tümörler için ortalama sağkalım süreleri sırası ile $61,01 \pm 2,12$ ay, $53,67 \pm 2,65$ ay, $48,80 \pm 3,96$ ve $56,35 \pm 1,51$ ay olarak hesaplandı ($p:0,027$) (Grafik 15).

Grafik 15: T durumuna göre sağkalım grafiği



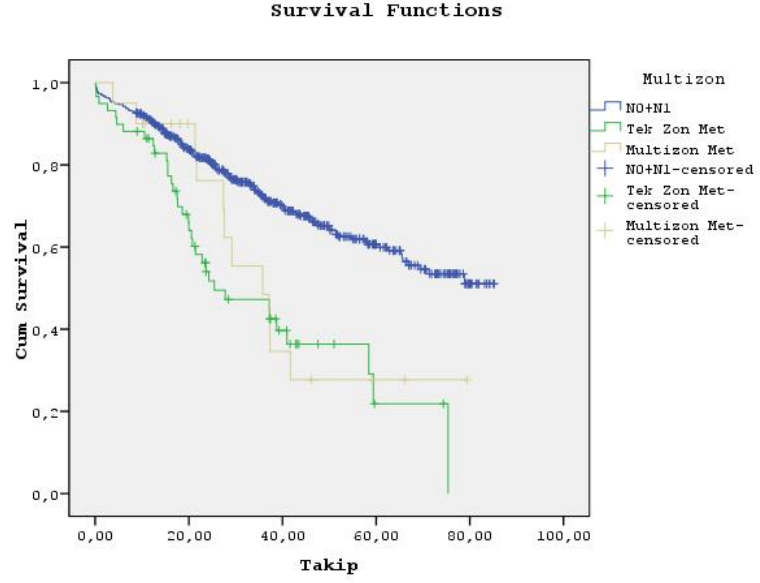
N durumunun sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde “ $p<0,0005$ ” ile anlamlı istatistiksel sonuçlar gözlemlendi. Lenf bezi metastazı gözlenmeyen hastalarda ortalama sağkalım $60,73\pm1,72(57,37-64,1)$ ay olarak saptanırken sadece hiler lenf bezi metastazı gözlenen hastalarda bu süre $57,56\pm4,43(48,87-66,24)$ ay idi. Hiler lenf bezi metastazının olup olmamasına bakılmaksızın mediastinal lenf bezi tutulumu gözlenen hastalarda ortalama sağkalım $38,77\pm3,39(32,12-45,41)$ ay iken median sağkalım 29,18 ay olarak gözlemlendi. Lenf bezi metastazı saptanmayan, hiler ve mediastinal lenf bezi metastazı raporlanan hastalarda 5 yıllık sağkalım değerleri sırası ile %61,4 , %56 ve %24,5 idi (Grafik 16).

Grafik 16: N durumuna göre sağkalım grafiği



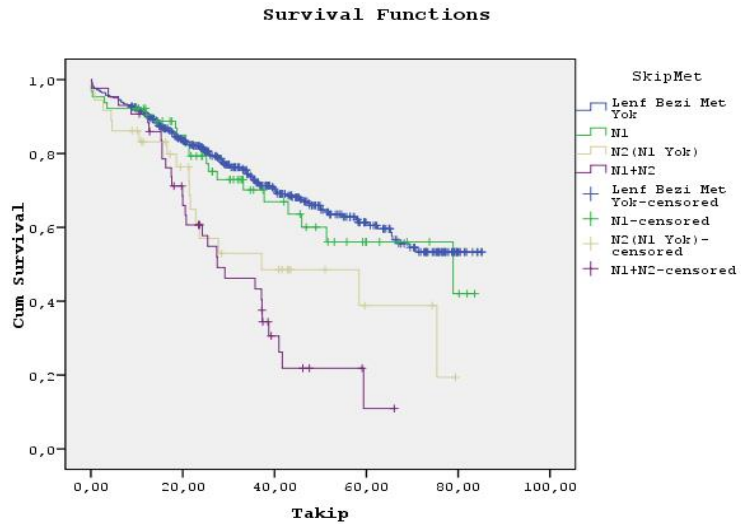
Bu değerlere multipl zon metastazının tek zon metastazına kıyasla anlamlı bir negatif etkisi gözlenmedi (Grafik 17).

Grafik 17: Zon tutulum yaygınlığına göre sağkalım grafiği



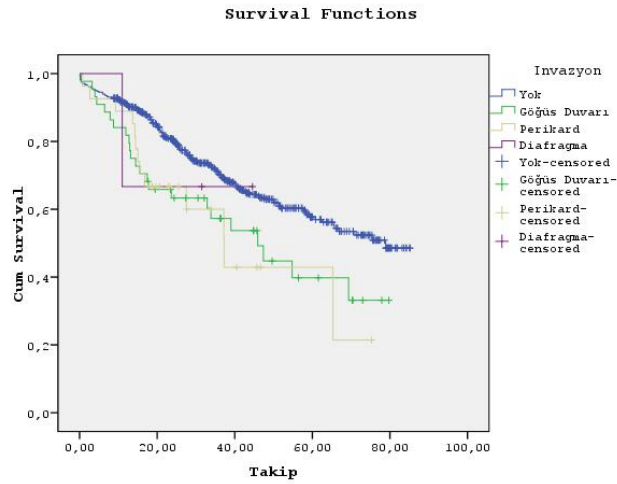
Mediastinal lenf bezi metastazı saptanan hastalar hiler lenf bezi metastazı bulunup bulunmamasına göre ikiye ayrıldığında skip metastaz gözlenmeyen hastalarda ortalama sağkalım $32,59 \pm 3,19$ (26,32-38,86) ay olarak izlenirken median sağkalım 27,53 ay olarak saptandı. Skip metastaz gözlenen hastalarda ise ortalama sağkalım $44,65 \pm 5,69$ (33,50-55,80) ve median sağkalım 37,20 ay idi. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %10,9 ve %38,8 olarak bulundu (Grafik 18). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,0005$)

Grafik 18: N durumunun skip metastaz varlığına göre sağkalım grafiği



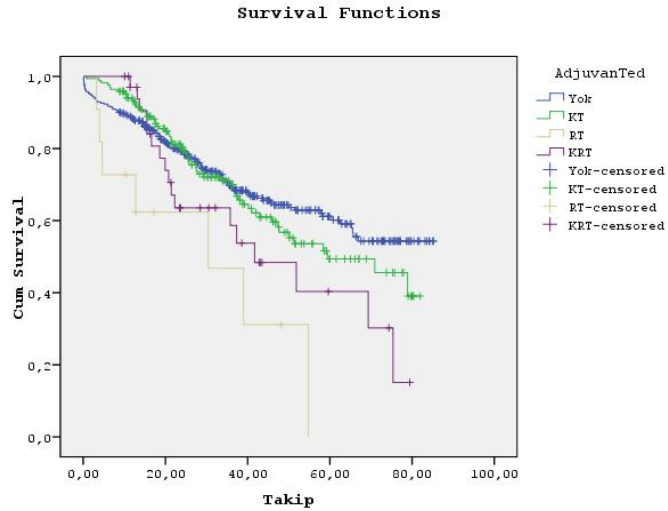
Göğüs duvarı, perikard ve diafragma gibi çevre dokulara invazyonun sağkalım üzerine anlamlı etkisi gözlemlendi. İnvazyon bulunmayan hastalarda $59,08 \pm 1,61(55,92-62,24)$ ay ortalama sağkalım gözlenirken bu değer göğüs duvarı invazyonunda $45,37 \pm 4,86(35,85-54,9)$, perikard invazyonunda $42,14 \pm 6,01(30,36-53,92)$ ve diafragma invazyonunda $33,37 \pm 9,14(15,46-51,29)$ olarak saptandı($p:0,01$) (Grafik 19).

Grafik 19: İnvazyon durumuna göre sağkalım grafiği



Neoadjuvan tedavi alan hastalarda daha düşük sağkalım değerleri saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,12$). Ancak rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi alan hastalar patolojik olarak daha ileri hasta grubunu oluşturduğu için sağkalım değerlerinin anlamlı şekilde ($p:0,005$) düşük gözlenmesi sürpriz olmadı (Grafik 20).

Grafik 20: Adjuvan tedavi varlığına göre sağkalım grafiği



TARTIŞMA

Merkezimizde, Ocak 2010 ile Mayıs 2016 arasında primer KHDAK nedeniyle opere edilen ve belirlenen kriterlere uyum gösteren hastalar değerlendirildiğinde, her ne kadar kadın popülasyonunda sıklık artsa da kadınlar grubumuzun %11,6'sını oluşturunuyordu. Bu değer IARC'nin 2012 yılında Türkiye için verdiği %13,5 oranı ile yakın idi [1]. Hastaların çoğunluğunu az farkla 60 yaşın üzerindeki hastalar oluştururken 281 hasta ile yaklaşık yarısı 58 ile 69 yaş arasında idi.

Kriterlerimize uyum sağlayan hasta popülasyonunda sağ üst lob, %39,9 ile en çok rezeke edilen lob olarak saptandı. Genellikle sağ üst ya da alt lob ile birlikte rezeke edilen orta lobun, bilobektomi operasyonları çalışma dışına alındığı için en az sayıda kalması, çalışmanın anlaşılabilirliği açısından belirlenen kriterlerin bir sonucu olarak değerlendirildi. Diğer loblarda değerlendirmeler 80'in üzerindeki hasta popülasyonu ile yapılmıştır.

Hastaların yarıya yakını T1 evresinde iken 34 tanesi T4 evresinde idi. Dünya geneli ile uyumlu olarak [30] en sık saptanan patolojik tanı %46,2 ile skuamöz hücreli karsinom iken gelişmiş ülkelerde ilk sırayı aldığı bildirilen [31] adenokarsinom %43,2 ile ikinci sıklıkta saptandı. Neoadjuvan tedaviyi 88 hasta alırken, 215 hastaya adjuvan tedavi verildi.

Lenf bezi metastazı (N1 ve/veya N2) %25,2'lik bir oranda saptandı. T1 tümörlerde de genel popülasyona benzer şekilde %24,1 oranında lenf bezi metastazı saptanmış olması, Watanabe ve arkadaşlarının 225 hasta üzerinden yaptığı ve 2 cm'nin altındaki tümörlerde %20'nin üzerinde lenf bezi metastazı gözlemlendiğini gösteren çalışması ile uyumluluk gösteriyordu [107]. Bu da, radyolojik yöntemlerle erken evre olduğu düşünülen hastalarda dahi dikkatli bir lenf bezi incelemesinin yapılması gerektiğini vurguluyordu.

Araştırmamızda asıl analiz etmeyi hedeflediğimiz mediastinal lenf bezi metastazları 79 hasta ile %13,9 oranında gözlemlendi. Okada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %18,6 olarak belirtilmişti [108]. Naruke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sentinal lenf bezi metastazı gözlenmeden mediastinal lenf bezi metastazının nadir gözlemlendiği saptanmış ve hiler/interlober lenf bezlerinde metastaz saptanmaması halinde T1 tümörlerde lenf bezi örneklemesinin yeterli olduğunu savunmuşlardır [102,103]. Ancak N1 metastazı olmadan N2 metastazı varlığını %20

ile %38 arasında bildiren çalışmalar da mevcuttur [107]. Bizim çalışmamızda skip metastaz N2 varlığı, N1 metastazı saptanmayan grupta %7,8 ve T1 tümörler özelinde %5,2 oranlarında saptanmıştır. N2 pozitifliği saptanan 79 hasta içinde 36 hasta ile %45,6 oranında hiler lenf bezi metastazı saptanmamış olması; her ne kadar hiler lenf bezi metastazı varlığı, mediastinal lenf bezi metastazı görülme olasılığını anlamlı olarak %7,8'den %40,2'ye çıkarsa da, operasyon sırasında mediastinal lenf bezi diseksiyonuna karar için hiler lenf bezi değerlendirilmesinin kriter olarak alınmaması yönünde bulgular sunmaktadır.

Loblara göre hiler lenf bezi metastazı saptanma durumu ile mediastinal lenf bezi saptanma oranları karşılaştırıldığında, genel sonuçlarımızdan anlamlı bir sapma gözlenmedi.

Mediastinal lenf bezi metastazı saptanma oranları, sağ taraf rezeksiyonları ve sol üst lobektomi sonrası %11,5 ile %15,9 arasında gözlenmekteyken sol alt lobektomi sonrası %21,1 oranında saptandı. #7. istasyon lenf bezi aracılığı ile karşı taraf paratrakeal lenf bezlerine metastaz yapma oranı daha yüksek olduğu bildirilen [95] bu lob için diseksiyonun daha dikkatli yapılması kanaatindeyiz.

Mediastinal lenf bezi metastaz oranları ile T faktörü karşılaştırıldığında %13,0 ile %15,1 arasında oranlarda metastaz sıklığı gözlemlendi. Mediastinal lenf bezi metastazı saptanma oranı T4 tümörlerde %14,7 iken T1 tümörlerde %13,0 idi. Aynı zamanda, yapılan tümör boyutu ile skip metastaz saptanma oranları karşılaştırmasında, her ne kadar tümör boyutunun artması ile skip metastaz gözlenme oranlarının arttığı gözlenirse de bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Erken evre akciğer kanserlerinde sistematik örneklemenin yeterli olduğu bildirilmekte ise de [89, 102], araştırmamızda T1 tümörlerde dahi skip metastaz saptanma oranı %5,2 gibi azımsanmayacak bir değerde olduğu gözlemlendi. Serimizdeki oranlar ve daha yüksek skip metastaz gözlenme oranları veren çalışmalar [106] gözönüne alındığında belirlenen zonlara yönelik diseksiyon yapılmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Lenf bezi istasyonlarındaki loblara göre metastaz görülme sıklıkları irdelendiğinde; sağ üst lobun (%10,6) #4. istasyon, sağ alt lobun (%9,8) #7. ve #8. istasyon, sol üst lobun (%8,1) #5. ve #6. istasyon ve sol alt lobun #7. istasyon lenf bezlerine en sık metastaz yaptığı gözlemlendi. Verilerimiz, literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında benzer oranlar gözlemlendi. Ancak sol üst lob tümörlerinde #8. istasyon lenf bezi metastazı saptanmamış olmamıza rağmen, bir çalışmada bu lob için

%4,5 oranında metastaz bildirilmesi ve bunların içinde çoğunun tek istasyon N2 olması dikkat çekiciydi [85].

Araştırmamızda verilerin anlaşılabilirliğini arttırmak, daha sade ve net sonuçlara ulaşmak amacıyla N2 metastaz durumları zon kavramı üzerinde yeniden değerlendirildi. Üst zon metastazı sağ üst lobektomi sonrasında %11,1 oranında, sağ alt lobektomi sonrasında %4,9 oranında gözlemlendi. AP zon metastazı sol üst ve alt lobektomi sonrasında sırası ile %11,4 ve %7,4 oranlarında izlendi. Subkarinal zona alt loblar ve orta lobdan %8,4 ile %13,3 arasında değişen oranlarda metastaz gözlenirken sağ üst lobdan %2,7 ve sol üst lobdan %0,7 gibi düşük oranlarda metastaz gözlenmesi dikkat çekiciydi. İncelenen diğer çalışmalarda da üst lobların subkarinal zona düşük metastaz yapma eğilimi vurgulanmıştı [85,102]. Alt zon metastazı yine her iki taraf alt loblar ve orta lobdan %9,8 ile %13,3 arasında gözlenirken sağ üst lobektomi sonrasında %1,8 ve sol üst lobektomi sonrasında %0,7 oranında izlenmiştir.

Herhangi bir zonda metastaz gözlenme durumunun diğer zonlardaki metastaz saptanma olasılığını artırıp arttırmadığını değerlendirmek amacıyla zon metastazları birbirleri ile karşılaştırıldı. Rezeke edilen lob ayrımı yapılmaksızın herhangi bir zonda metastaz varlığının diğer zonlarda da metastaz saptanma olasılığını arttırdığı saptandı.

Elimizdeki verilerin L-SND uygunluğunu irdeleyebilmek amacıyla mediastinal lenf bezi metastazı saptanan 79 vakanın hangi zonlara metastaz yaptığı ayrı ayrı not edildi. Toplamda 59 hastada tek zon metastazı gözlenirken 20 hastada ise multizon metastazı izlendi. N1 metastazı varlığına göre iki gruba ayrılarak incelendi. N1 metastazı raporlanan hastalar arasında %40,2 oranı ile 43 hastada mediastinal lenf bezi metastazı saptandı. N1 metastazı izlenmeyen 460 hastalık grupta ise %7,8 oranı ile 36 hastada mediastinal lenf bezi metastazı raporlandı.

Sağ üst lobektomi yapılan ve N1 metastazı bulunan 39 hastanın 8'inde (%20,5) sadece üst zon metastazı saptanırken, 3'ünde (%7,7) üst zonla beraber subkarinal zonda, 1 (%2,6) hastada ise üst, subkarinal ve alt zonların üçünde birden metastaz saptandı. Bir (%2,6) hastada subkarinal, diğer 1 (%2,6) hastada ise üst zonda metastaz saptanmadan diğer iki zonda metastaz saptandı. N1 metastazı saptanmayan 187 hastanın 12'sinde (%6,4) mediastinal lenf bezi metastazı izlendi. Bu grubun çoğunu %5,9 ile sadece üst zon metastazı oluştururken, 1 hastada (%0,5) her üç zonda da metastaz gözlemlendi.

Sağ üst lobektomi için L-SND önerileri [106] doğrultusunda bulgularımız irdelendiğinde, üst ve subkarinal zon lenf bezi metastazı bulunmadan izole alt zon metastazının görülmediği izlendi.

Orta lobektomi uygulanan N1 metastazlı 2 hastanın ikisinde de multipl zon tutulumu gözlemlendi. Bir hastada her üç zonda da metastaz görülürken, 1 hastada subkarinal zon metastazı olmaksızın üst ve alt zonda metastaz raporlandı. Hiler lenf bezi metastazı saptanmayan 13 hastada ise mediastinal lenf bezi tutulumu gözlenmedi.

Araştırmada belirlenen kriterlerin, orta lob rezeksiyonlarının hasta grubu içine dahil edilmesinde oluşturduğu dezavantaj nedeniyle verilerimizin orta lobektomi için diseksiyon genişliği konusunda yorum yapılması için yeterli olmadığı kanaatindeyiz.

Sağ alt lob rezeksiyonu yapılan ve N1 tutulumu gözlenen 18 hastanın %38,9'unda mediastinal lenf bezi tutulumu izlendi. Sadece alt zon metastazı %11,1 oranında görülürken sadece subkarinal zon metastazı %5,6 oranında saptandı. Subkarinal ve üst zon metastazı birlikteliği, subkarinal ve alt zon metastazı birlikteliğinde olduğu gibi %5,6 oranında gözlemlendi. Her üç zonda birden metastaz saptanma oranı ise %11,1 idi. N1 metastazı raporlanmayan hastalarda %9,4 oranında N2 metastazı izlendi. Hastaların %4,7'sinde sadece alt zon, %3,1'inde ise sadece subkarinal zon tutulumu gözlemlendi. Alt zon tutulumu olmaksızın subkarinal ve üst zon tutulumu %1,6 oranında raporlandı.

Bulgularımız L-SND önerileri [106] ile karşılaştırıldığında, sağ alt lobektomi için hem N1 metastazı gözlenen hem de gözlenmeyen hastalarda alt veya subkarinal zon metastazı olmaksızın üst zon tutulumu saptanmadı. Bu da öneriler doğrultusunda alınması gerektiği bildirilen #4R (üst zon) istasyonunun sağ alt lob tümörlerinde subkarinal ve alt zon metastazı izlenmeden alınmasının gereksiz olabileceği yönünde bilgiler sunmaktadır. Turna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sağ alt lob tümörlerinde izole üst zon (#2. ve #4. istasyon) tutulumu gözlenmemiştir [85].

Sol üst lobektomi sonrasında N1 metastazı saptanan hastalar arasında %43,5 oranında N2 metastazı gözlemlendi. Sadece AP zonda %39,1 oranında metastaz izlenirken, %4,3 oranında sadece subkarinal zon tutulumu saptandı. Multizon tutulumu ise gözlenmedi. N1 metastazı raporlanmayan 126 hastanın %6,4'ünde mediastinal lenf bezi tutulumu gözlemlendi. AP ve alt zon tutulumu birlikteliği %0,8 oranında saptanırken, sadece AP zon tutulumu %5,6 oranında izlendi.

Subkarinal ya da üst zon tutulumu olmaksızın alt zon metastazının sol üst lobektomi sonrasında raporlanmaması L-SND önerileri ile uyumlu olarak gözlemlendi.

Sol alt lobektomi uygulanan 95 hastanın 25'inde N1 metastazı vardı. Bu hastalar arasında %40 oranında N2 metastazı gözlemlendi. Sadece alt zon ve sadece subkarinal zon metastazı 3'er hasta ile %12 oranında saptanırken, %4 oranı ile 1 hastada yalnızca AP zon tutulumu raporlandı. Alt zonla birlikte subkarinal zon tutulumu %8 oranında izlenirken, %4 oranında her üç zon tutulumu birden saptandı. Hiler lenf bezi metastazı saptanmayan 70 hastada ise %14,3 oranında N2 metastazı gözlemlendi. Sadece alt zon metastazı %5,7 oranında görülürken alt zonla beraber subkarinal zon metastazı %1,4 oranında izlendi. Alt zon metastazı olmaksızın subkarinal zon ve AP zonda birlikte metastaz saptanma oranı yine %1,4 idi. Hem hiler lenf bezi metastazı hem de alt zon ve subkarinal zon metastazı saptanmayan 4 hastada (%5,7) ise sadece AP zon metastazı raporlandı.

Sol alt lob rezeksiyonlarında hem N1 metastazı gözlenen hem de gözlenmeyen hastalarda alt ve subkarinal zon metastazı gözlenmeden AP zon metastazının 5 hasta ile %5,3 oranında saptanmasının L-SND ile belirlenen kriterlere [106] uymadığı gözlemlendi.

Sağkalım analizleri yapıldığında; yaş grubu, T faktörü, N faktörü, invazyon ve adjuvan tedavi varlığı açısından sonuçlar anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Altmış yaş üzerindeki hastalarda median sağkalımda, 60 yaş ve altındaki hastalara göre yaklaşık 20 aylık bir düşüş saptandı. Literatürde yaş grupları arasında sağkalımda anlamsız farklar elde eden yayınlar olduğu gibi [109], anlamlı sonuçlar bildiren yayınlar da mevcuttu [110,111].

Tümör boyutu ile sağkalım oranları karşılaştırıldığında; T1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %60,1 iken, T2 ve T3 tümörlerde 5 yıllık sağkalım sırası ile %51 ve %43,5 idi. İlk 3 yılda hastaların %34,4'ü kaybedilen T4 grubunda ise bu dönem sonrasında 5 yıla kadar ölüm görülmemiş ve 5 yıllık sağkalım oranı T1 tümörlerden de yüksek olarak %65,6 olarak bulunmuştur. Cerrahi rezeksiyon uygulanan 2083 hasta ile yapılan bir çalışmada da T4 tümörlerin T3 tümörlerle sağkalım karşılaştırmasında olduğu gibi, Casali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da T faktörünün sağkalıma anlamlı bir etkisi saptanamamıştır [109,112]. Bu bulgu, R0 rezeksiyon sağlanması durumunda KHDAK'nde en önemli prognostik faktörün lenf bezi metastazı olduğunu vurgulamaktadır. Nitekim, N0 hastalarda 5 yıllık sağkalım %61,4 bulunurken, bu oran N1 hastalarda %56 ve N2 hastalarda %24,5 olarak saptanmıştır.

$p < 0,0005$ ile lenf bezi metastazının varlığının sağkalıma etkisi açık bir şekilde gözlenmiştir.

Hasta popülasyonumuzda lenf bezi metastazları ile ilgili dikkat çeken diğer nokta ise 8. Evreleme sisteminde de bahsedilmiş [78] fakat evreleme kriterleri arasına alınamamış skip metastaz varlığının sağkalıma olan etkisi olmuştur. Çalışmamızda tek zon ya da multizon metastazları arasında anlamlı bir fark bulunamazken, skip metastaz varlığında, N1+N2 pozitif hastalara oranla anlamlı ($p < 0,0005$) bir sağkalım avantajı gözlenmiştir. N1+N2 hastalarda median sağkalım 27,5 ay iken skip metastaz N2 varlığında bu süre 37,2 ay idi. Aynı şekilde 5 yıllık sağkalım oranları da sırası ile %10,9 ve %38,8 olarak saptanmıştır. Riquet ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı çalışmada skip metastaz N2 varlığında 5 yıllık sağkalım, çalışmamızla benzer bir şekilde %34,4 olarak belirtilmiş ve sağkalımın N1 ve N2 birlikteliğinde anlamlı bir şekilde düştüğü vurgulanmıştır. Aynı çalışmada bizim bulgularımızın aksine tek istasyon N2 varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi sağkalım değerlerine ulaşılmıştır [108]. Bulgularımızın tam aksi yönünde, sağkalım analizlerinde skip metastaz varlığında istatistiksel olarak anlamsız ancak multipl N2 varlığında anlamlı sonuçlar bildiren yayınlar da vardır [109, 111].

Çevre dokulara invazyonun sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde, göğüs duvarı ve perikard tutulumunun sağkalıma anlamlı düzeyde etkisi gözlenirken, yeni evreleme sisteminde T4 tümörler arasına alınan diafragma tutulumunda daha kötü sağkalım değerleri göze çarpmıştır. Rami-Porta ve arkadaşlarının yeni evreleme sistemi için T faktörü üzerine yaptığı çalışmada diafragma tutulumu gözlenmesi halinde diğer T4 tümörler ile benzer sağkalım değerlerine ulaşılmıştır [63]. Ancak bizim çalışmamızda diafragma tutulumunda ortalama sağkalım 33,37 ay ile diğer T4 tümörlerden (ortalama sağkalım 56,35 ay) bile daha düşüktü.

Neoadjuvan tedavinin sağkalıma anlamlı bir etkisi gözlenmezken, patolojik olarak ileri evre olduğu sabitlenmiş hastalara verilen adjuvan tedavi varlığında daha kötü sağkalım değerlerini elde etmiş olmamız sürpriz olmadı.

SONUÇ

Lobektomi ve K-LBD uygulanan 567 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda %13,9 oranında beklenmedik mediastinal lenf bezi metastazı gözlemlendi.

N2 metastazı saptadığımız hastalarda sağkalım oranlarımız anlamlı derecede düşük olmasına rağmen 5 yıllık sağkalım %24,5 idi. Tek zon ve multizon N2 varlığında anlamlı bir sağkalım avantajı saptanmamasına rağmen, N1 tutulumu olmadan N2 varlığında N1+N2 metastazlarına göre anlamlı bir sağkalım avantajı gözlemlendi. Skip metastaz N2 varlığında 5 yıllık sağkalım %38,8 olarak hesaplandı. Bu değer N1+N2 hastalarda %10,9 idi.

Sağ üst lob tümörlerinin üst zona, sol üst lob tümörlerinin ise AP zona en sık metastaz yaptığı saptandı. Sol alt lob tümörlerinin, istasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde #7. istasyon lenf bezine, zon kavramı içerisinde ise alt zona en sık metastaz yaptığı izlendi. Sağ alt lob tümörlerinin ise en sık olarak eşit oranlarda subkarinal ve alt zonlara metastaz yaptığı saptandı. Orta lobektomi uygulanan 15 hasta arasında N1 tutulumu gözlenen 2 hastada da multizon lenf bezi metastazı vardı. İzole orta lobektomi vakaları için verimli bilgilerin elde edilebilmesi amacıyla daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Tümör yerleşimine göre uzak zon olarak değerlendirilebilecek zonlara metastaz oranları değerlendirildi. Sağ üst lobun %1,8 oranında alt zona, sol üst lobun %0,7 oranında alt zona, sağ alt lobun %4,9 oranında üst zona ve sol alt lobun %7,4 oranında AP zona metastaz yaptığı saptandı. Sonuçlarımız göz önüne alındığında K-LBD'nun doğru evreleme açısından önem arz ettiği kanaati ön plana çıkmıştır.

Skip metastaz N2 saptanma oranımız genel hasta grubunda %6,3 ve N1 negatif hastalar içerisinde %7,8 idi. N1 metastazı varlığının, N2 metastazı saptanma olasılığını %40,2'ye çıkardığı hesaplandı. Ancak N1 negatif hastaların, N2 pozitif hasta grubunun yarıya yakınına oluşturması nedeniyle mediastinal lenf bezi diseksiyon genişliğini belirlemede N1 tutulumunun T1 hastalarda dahi bir kriter olamayacağı kanaatindeyiz.

Loblara göre tanımlanan hiler ve mediastinal lenf bezlerinin intraoperatif frozen section incelemesinde metastaz saptanmaması durumunda L-SND'un sol alt lob tümörleri haricinde doğru evreleme için yeterli olduğu saptanmıştır. Sol alt lob tümörlerinde tanımlanan istasyonlar arasına AP zonun dahil edilmesi gerektiğini

düşünüyoruz. Ayrıca sağ alt lob tümörleri için de #4. istasyon, lenf bezi diseksiyonuna dahil edilmeyebilir.

Hiler veya mediastinal herhangi bir lenf bezinde metastaz varlığında, diğer zonlarda metastaz saptanma olasılığı artmaktadır. L-SND kriterlerine uygun diseksiyon sonrasında intraoperatif frozen section inceleme ile lenf bezi metastazı saptanmış olgularda K-LBD yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory (İnternet sitesi). Cancer today, Globocan 2012. Web adresi: (<http://gco.iarc.fr/>).
2. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. WHO. Part One 6. Cigarette Consumption, 2002: 30-1.
3. United States Environmental Protection Agency (EPA) (İnternet sitesi). Health Risk of Radon. Web adresi: (<https://www.epa.gov/radon>). Erişim tarihi: Ocak 2017.
4. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3 Suppl):29S-55S.
5. Slatore CG, Littman AJ, Au DH, et al. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E and folate does not reduce the risk of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 524-30.
6. Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. Eur Respir J 2008; 31:280-6.
7. Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer 2008. Am J Respir Crit Care Med 2009; 15:179(10):860-8.
8. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. Mutat Res 2004; 567(2-3): 447-74.
9. Kocabaş A, Erdiñ E, Polatlı M ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ). İç: Metintaş M, ed. Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri, Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2010: 27-42.
10. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2008. TUİK TC Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2009:73.
11. Proctor R. The Nazi war on cancer. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1999.
12. Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In Shields TW ed. General Thoracic Surgery. Sixth edition. Philadelphia: Willams and Wilkins, 2005: 1425-41.

13. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 21; 91(14):1194-210.
14. Köksel O: Akciğer Kanseri ve Epidemiyolojisi ve Karsinogenez. İç: Ökten İ, Kavukçu HŞ, ed. Göğüs Cerrahisi, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013: 1029-44.
15. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food and Chemical Toxicology* 2003; 41: 807-17.
16. Downward J. Signal transduction. New exchange, new target. *Nature* 1998; 396:416-7.
17. Vojtek A, Der C. Increasing complexity of the ras signaling pathway. *J Biol Chem* 1998; 273:19925-8.
18. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 15:6(2):201-5
19. Forbes S, Clements J, Dawson E, et al. Cosmic 2005. *Br J Cancer* 2006; 94:318-22.
20. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical Significance of K-ras Oncogene Activation in Human Lung Cancer. *Cancer Res* 1992; 52:2668.
21. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and moleküler pathogenezis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
22. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21: 229-39.
23. Mao L. Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications. *Lung Cancer* 2001; 34(Suppl 2): 27-34.
24. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11891-6.
25. International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoking. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol 38. Lyon, France: IARC; 1986; 37-375.
26. Aydılek R, Işıtmangil G. Akciğer kanserinde ailesel yatkınlık. Hastürk S, Yüksel M, ed. Akciğer Kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup, 2000: 385-90.

27. Greenblatt MS, Reddel RR, Harris CC. Carcinogenesis and cellular and molecular biology of lung cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, ed. Thoracic Oncology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 5.
28. Santos ES, Blaya M, Raez LE. Gene expression profiling and non-small-cell lung cancer: where are we now? Clin Lung Cancer 2009; 10(3): 168-73.
29. Ergün D, Savaş İ, Ergün R, ve ark. Akciğer kanseri ve ailesel kanser hikayesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009; 57(3): 251-8.
30. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press; 2004
31. Jamal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
32. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6: 244-85.
33. Van Schil PE, Asamura H, Rush VW, Mitsudomi T, Tsuboi M, Brambilla E, Travis WD. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. Eur Respir J 2012; 39:478-86.
34. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. Hum Pathol. 2007; 38(1):1-16.
35. Chirieac LR, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. Surgical Pathology Clinics; Current Concepts in Pulmonary Pathology 2010; 3(1): 71-82.
36. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature 2008; 455(7216): 1069-75.
37. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology; Implications of the 2011 IASLC/ATC/ERS Classification. Arch Pathol Lab Med 2013; 137:668-84.
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in resected specimens; Implications of the 2011 IASLC/ATC/ERS Classification. Arch Pathol Lab Med 2013; 137:685-705.

39. Garassino MC, Borgonovo K, Rossi A, Mancuso A, Martelli O, Tinazzi A, et al. Biological and clinical features in predicting efficacy of epidermal growth factor reseptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2009; 29(7): 2691-701.
40. Soda M, Choi YL, Enemoto M. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7): 561-66.
41. Kwak EL, Bank YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1693-703.
42. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Moleculer testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK thyrosine kinase inhibitors. Guideline from the Collage of American Pathologists, International Association fort he Study of Lung Cancer and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Onkol* 2013; 8(7): 823-59.
43. El-Telbany A, Ma PC. Cancer genes in lung cancer: Racial disparities: Are there any? *Genes and Cancer* 2012; 3(7-8): 467-80.
44. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 863-70.
45. Knowless PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *J Biol Chem* 2006; 281: 33577-87.
46. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012; 18: 382-4.
47. Ma PC, Maulik G, Christensen J, Salgia R. C-met: structure, functions and potensial for therapeutic inhibition. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 309-25.
48. Wojta J, Nakamura T, Fabry A, Hufnagl P, Beckmann R, McGrath K, Binder RR. Hepatocyte growth factor stimulates expression of plasminogen activator inhibitör type 1 and tissue factor in HepG2 cells. *Blood* 1994; 84: 151-7.
49. Dunsmore SE, Rubin JS, Kovacs SO, Chedid M, Parks WC, Welgus HG. Mechanisms of hepetocyte growth factor stimulation of keratinocyte metalloproteinase production. *J Biol Chem* 1996; 271: 24576-82.

50. Guo A, Villén J, Kornhauser J, Lee KA, Stokes MP, Rikova K, et al. Signaling networks assembled by oncogenic EGFR and c-Met. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 692-7.
51. Gravel CR, DeGroot JD, Sigler RE, Vande Wouke GF. Germline met mutations in mice reveal mutation-and background-associated differences in tumor profiles. *Plos One* 2010; 5: e13586.
52. Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 2280-5.
53. Kawano O, Sasaki H, Endo K, Suzuki E, Haneda H, Yukiue H, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 54: 209-15.
54. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancer acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26.
55. Koivunen JP, Kim J, Lee J, Rogers AM, Park JO, Zhao X, et al. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. *Br J Cancer* 2008; 99: 245-52.
56. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448:807-10.
57. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2046-51.
58. International Association For The Study Of Lung Cancer, Staging Handbook in Thoracic Oncology. Goldstraw P executive ed. Editorial Rx Press Orange Park, FL, USA, 2009.
59. Fontano SR, Senderson DR, Taylor WF, Woolner LB, et al. Early lung cancer detection: results of the initial, (prevalance) radiologic and cytologic screening in Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561-5.
60. Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer? *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 788-90.
61. Lung Cancer Screening, version 1.2012, Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org

62. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva K, McGuinness G, et al. CT screening for LC: frequency and significance of part-solid and non-solid nodules. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 1053-7.
63. Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. Sputum cytology in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 69-85.
64. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of LC. ACCP evidence-based clinical practice guidelines 2nd ed. *Chest* 2007; 132: 1315-1485.
65. Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 87-98.
66. Gardner D, van Sounenberg E, D'agastino HB. Ct guided transthoracic needle biopsy. *Cardiovasc Inter Radiol* 1991; 14: 16-23.
67. Shannon JJ et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Med* 1996; 153: 1424-30.
68. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, 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. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
69. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003.
70. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60.
71. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1204-23.
72. Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the classification of lung cancer with separate tumor nodules in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 681-92.

73. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 666-80.
74. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Summary of proposals for revisions of the classification of lung cancers with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 639-50.
75. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143: 211-50.
76. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143: 278-313.
77. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Aug 1; 374(9687): 379-86.
78. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste JF. Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 Sep 23. pii: S1556-0864(16)31071-1. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.121.
79. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 26-9.
80. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(5): 787-98.

81. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1860-7.
82. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of M descriptors in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1515-1122.
83. Mc Closkey P, Balduyck B, Van Schil PE, Faivre-Finn C, O'Brien M. Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *Eur J Cancer* 2013; 1555-64.
84. Yendamuri S, Sharma R, Demmy M, et al. Temporal trends in outcomes following sublobar and lobar resections for small (<2 cm) non-small cell lung cancers-a surveillance epidemiology and results database analysis. *J Surg Research* 2013; 183: 27-32.
85. Turna A, Solak O, Kılıçgün A, Metin M, Sayar A, Gürses A. Is lobe-specific lymph node dissection appropriate in lung cancer patients undergoing routine mediastinoscopy? *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:112-9.
86. Ladinois D, Deleyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2006; 30: 787-92.
87. D'Amico TA, Niland J, Mamet R, Zornosa C, Dexter EU, Onaitis MW. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 226-32.
88. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25-33.
89. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1028-33.
90. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: Who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 912-20.
91. Yanagawa J, Rusch VW. Current surgical therapy for Stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. *Semin Thoracic Surg* 2011; 23: 291-6.

92. Yüksel C, Bozkurt M, Yenigün BM, Enön S, Özkan M, Köse SK, Cangır AK. The outcome of bifocal surgical resection in non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases: Results of a single center retrospective study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 1-8.
93. Gürsoy S. Oligometastatik Hastalığın Cerrahi Tedavisi (Derleme). *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013; 1(3): 91-96.
94. Riguet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 623-32.
95. Hata E, Hayakawa K, Miyomoto H, Hayashida R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. *Theor Surg* 1990; 5: 19-25.
96. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-9.
97. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009 Jul; 136(1): 260-71.
98. Izbicke JR, Passlick B, Karg O, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 209-14.
99. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA NSCLC. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 358-66.
100. Izbicke R, Thetter O, Habkost M, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small-cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994; 81: 229-35.
101. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 358-65.
102. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: s17-24.
103. Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. Japanese Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 803-8.

104. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT-scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 706-12.
105. Verhagen A, Bootsma G, Tjan-Heijnen V, et al. FDG-PET in staging lung cancer. How does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004; 44: 175-81.
106. GCCB-S (Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica) Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Concensus report. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
107. Watanabe S, Oda M, Go T, et al. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur j Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1007-11.
108. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for Reasonable Mediastinal Lymphadenectomy in Bronchogenic Carcinomas: Role of Subcarinal Nodes in Selective Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116(6): 949-53.
109. Casali C, Stefani A, Natali P, et al. Prognostic Factors in Surgically Resected N2 Non-Small Cell Lung Cancer: The Importance of Patterns of Mediastinal Lymph Nodes Metastases. *Eur j Cardiothorac Surg* 2005; 28(1): 33-38.
110. Roth K, Nilsen T, Hatlen E, et al. Predictors of Long Time Survival After Lung Cancer Surgery: A retrospective Cohort Study. *BMC Pulmonary Medicine* 2008; 8: 22.
111. Lee JG, Lee CY, Park IK, et al. The Prognostic Significance of Multipl Station N2 in Patients With Surgically Resected Stage IIIA N2 Non-Small Cell Lung Cancer. *J Korean Med Sci* 2008; 23(4): 604-608.
112. Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, et al. Prognostic Assessment After Surgical Resection for Non-Small Cell Lung Cancer: Experiences in 2083 Patients. *Lung Cancer* 2007; 55(3): 371-77.
113. Riquet M, Assouad J, Bagan P, et al. Skip Mediastinal Lymph Node Metastasis and Lung Cancer: A Particular N2 Subgroup With a Better Prognosis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 225-33.