



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. SUAT SEREN
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
NEDENİYLE ANATOMİK AKCİĞER REZEKSİYONU
UYGULANAN PATOLOJİK N1 TANILI HASTALARDA
CERRAHİ SONUÇLARIMIZ**

Dr. Güntuğ Batıhan



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. SUAT SEREN
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
NEDENİYLE ANATOMİK AKCİĞER REZEKSİYONU
UYGULANAN PATOLOJİK N1 TANILI HASTALARDA
CERRAHİ SONUÇLARIMIZ**

Dr. Güntuğ Batıhan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kenan Can Ceylan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.2 AKCİĞER KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.3 TANI.....	4
2.4 HİSTOLOJİK DOĞRULAMA.....	4
2.5 EVRELEME.....	5
2.6 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	12
4. BULGULAR.....	14
4.1 SAĞKALIMA AİT BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	47
5.1 N DIŞI DEĞİŞKENLER.....	48
6. SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	59

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama Merkezi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki eğitim sürem boyunca;

Bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşarak beni yetiştiren ve cerrahi disiplini özümseten saygıdeğer hocalarıma,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum ve her daim bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım uzman ağabey ve ablalarım,

Asistanlık süresi boyunca zorluklara beraber göğüs gerip mutluluklarımızı paylaştığımız tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire ve yardımcı personellere,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem, babam ve ağabeyime,

Asistanlığın cefasını benimle çeken ve hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen biricik eşim Gamze Batıhan' a

Sonsuz teşekkürler...

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBUS: Endobronşial Ultrasonografi

EUS: Endoskopik Ultrason

FDG: Fluoro-2- Deoxy-D-Glukoz

FEV1: Zorlu Ekspiratuar Volüm

FVC: Zorlu Vital Kapasite

HR: Hazard Ratio

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LPA: Lepidik Baskın Adenokarsinom

MIA: Minimal Invaziv Adenokarsinom

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPV: Negatif Prediktif Değer

NSCLC: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STS-GTSD: The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery
Database

SUV: Standartize Uptake Değeri

TBAB: Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi

TBIA: Transbronşiyal İğne Aspirasyon

TEMLA: Transservikal Ekstended Mediastinal Lenfadenektomi

TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

TTİİAB: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

USG: Ultrasonografi

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi



TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların yaşa göre dağılımı

Şekil 2. Hastaların genel sağkalım grafiği

Şekil 3. Hastaların hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 4. Yaş gruplarına göre sağkalım grafiği

Şekil 5. Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 6. Histolojik tiplere göre sağkalım grafiği

Şekil 7. Histolojik tiplere göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 8. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği

Şekil 9. Tümör lokalizasyonuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 10. Klinik N1 durumuna göre genel sağkalım grafiği

Şekil 11. Klinik N1 durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 12. Operasyon tipine göre genel sağkalım grafiği

Şekil 13. Operasyon tipine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 14. T evresine göre genel sağkalım grafiği

Şekil 15. T evresine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 16. Nodal metastaz istasyonlarına göre genel sağkalım grafiği

Şekil 17. Nodal metastaz istasyonlarına göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 18. N1 nodal metastaz istasyon sayılarına göre sağkalım grafiği.

Şekil 19. N1 nodal metastaz istasyon sayılarına göre hastalıksız sağkalım grafiği.

Şekil 20. Adjuvan tedavi durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 21. Adjuvan tedavi durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Tablo 1. T Faktörünün Değerlendirilmesi

Tablo 2. N Faktörünün Değerlendirilmesi

Tablo 3. M Faktörünün Değerlendirilmesi

Tablo 4. TNM Evrelendirme

Tablo 5. Hastaların karakteristik özellikleri.

Tablo 6. Hastaların komorbid durumları.

Tablo 7. Uygulanan rezeksiyon tiplerinin dağılımı izlenmekte.

Tablo 8. VATS ve torakotomi dağılımları.

Tablo 9. Hastaların histolojik subtiplere göre dağılımı.

Tablo 10. Tümör çapının histolojik subtiplere göre dağılımı.

Tablo 11. PET-BT’de histolojik subtiplere göre ortalama SUV değerlerinin dağılımı.

Tablo 12. Hiler ve interlober lenf nodlarına ait ortalama SUV değerlerinin histolojik subtiplere göre dağılımı.

Tablo 13. Olguların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı.

Tablo 14. Histolojik subtiplerin tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı.

Tablo 15. T evresine göre hastaların dağılımı.

Tablo 16. Nodal metastazların istasyonlara göre dağılımı.

Tablo 17. Operatif mortalite üzerinde etkisi olabilecek risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Tablo 18. Operatif mortalite üzerinde etkisi olabilecek risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Tablo 19. Genel ve hastalıksız sağkalım değerleri

Tablo 20. Yaş gruplarına göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 21. Yaş gruplarına göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 22. Adjuvan tedavi durumlarına göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 23. Histolojik tiplere göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 24. Tümör lokalizasyonuna göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 25. Tümör lokalizasyonuna göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 26. Klinik N1 varlığına göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 27. Klinik N1 varlığına göre 5 yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 28. Operasyon tiplerine göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 29. Operasyon tiplerine göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 30. T evresine göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 31. T evresine göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 32. Nodal metastaz istasyonlarına göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 33. Nodal metastaz istasyonlarına göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 34. N1 nodal metastaz tespit edilen istasyon sayılarına göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 35. N1 nodal metastaz tespit edilen istasyon sayılarına göre 5-yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları.

Tablo 36. Adjuvan tedavi durumuna göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Tablo 37. Histolojik subtiplere göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

Tablo 38. Sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli cox-regresyon analizi

Tablo 39. Hastalıksız sağkalıma etkili değişkenlerin çok değişkenli cox-regresyon analizi.

ÖZET

Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde nodal evre doğru tedavinin seçimi ve prognozun tespitinde önemli bir faktördür. N1 nodal metastaz heterojen bir grup olup sağkalım ve prognoza olan etkilerine ait verilerin sınırlı olduğu klinik N1, okült N1, tek N1, çoklu N1 gibi alt grupları içermektedir. Bu çalışma ile kliniğimizde erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanan patolojik N1 tanılı hastalardaki cerrahi sonuçlarımız analiz edilerek sağkalım ve prognoza ait özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde Ocak 2010 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KHDAK tanısı ile lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi operasyonu uygulanmış olan ve kati patoloji sonucu T1-T2 N1 olarak bildirilen hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verilerine hasta dosyaları ve hastane kayıtlarından ulaşılarak kaydedildi. Veriler retrospektif olarak değerlendirilerek hastaların karakteristik özellikleri, operasyona ait bilgiler, postoperatif komplikasyonlar ve sağkalım özellikleri ortaya kondu.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 255 hastanın 235 (%92,1) 'i erkek, 20 (%7,8)'si kadın idi. Yaş ortalaması $61,53 \pm 7,65$ olarak bulundu. Ortalama 39,8 aylık takipte hastaların ortalama genel sağkalımı $73,8 \pm 3,6$, ortalama hastalıksız sağkalımı ise $67,5 \pm 3,8$ olarak bulundu. 5 yıllık genel sağkalım oranı $\%55,6 \pm 3,7$ iken, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı $\%49,2 \pm 3,9$ idi. Yapılan çok değişkenli analizde yaş, histoloji ve N1 nodal metastaz durumu (okült/aşikâr) sağkalım üzerine etkili bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamız göstermiştir ki erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde N1 nodal metastaz heterojen bir hasta grubunu içermektedir ve nodal tutulum paternleri ve yaş, adjuvan tedavi durumu, tümör yerleşimi ve histolojik tip gibi bazı N-dışı faktörler genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer rezeksiyonu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, N1 nodal metastaz, prognoz.



ABSTRACT

Aim: In non-small cell lung cancer, the nodal stage is an important factor in choosing the correct treatment and determining the prognosis. N1 nodal metastasis is a heterogeneous group and includes clinical subgroups such as N1, occult N1, single N1, multiple N1 for which data on survival and prognosis effects are limited. In this study, we aimed to investigate the survival and prognosis characteristics by analyzing our surgical results in patients with pathological N1 diagnosis who underwent anatomical lung resection for early stage non-small cell lung cancer in our clinic.

Materials and Methods: Patients who underwent lobectomy, bilobectomy or pneumonectomy with a diagnosis of NSCLC between January 2010 and December 2019 and who staged as T1-T2 N1 were included in our study. Preoperative, intraoperative and postoperative data of the patients were reviewed from patient files and hospital records. The data were evaluated retrospectively and the characteristics of the patients, information about the operation, postoperative complications and survival characteristics were analyzed.

Results: 255 patients included in the study. 235 (92.1%) were male and 20 (7.8%) were female. The mean age was 61.53 ± 7.65 .

The mean follow-up time was 39.8 months, the overall survival of the patients was $73,8 \pm 3,6$, and the disease-free survival was $67,5 \pm 3,8$ months. The 5-year survival rate was $\% 55,6 \pm 3,7$, while the 5-year disease-free survival rate was $\% 49,2 \pm 3,9$. In multivariate analysis, age, histologic subtype, and N1 nodal metastasis status (occult/obvious) were found as independent variables that affect survival.

Conclusion: Our study showed that N1 nodal metastasis in early stage non-small cell lung cancer involves a heterogeneous group of patients, and nodal metastasis patterns and some non-N factors such as age, adjuvant therapy status, tumor location, and histological type may have an impact on overall and disease-free survival.

Key Words: Lung resection, non-small cell lung cancer, N1 nodal metastasis, prognosis.



1. GİRİŞ-AMAÇ

Akciğer kanseri dünya genelinde kanser ilişkili ölümlerin en sık nedeni olma özelliğini korumaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri %85'lik oran ile en sık görülen akciğer kanseri grubu olup ana histolojik subtipler olan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomu içermektedir (1,2).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi hastalığın evresine göre şekillenen ve cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Bu nedenle preoperatif evreleme prognoz ve hayat kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Güncel veriler ışığında doğru olarak yapılmış olan klinik evreleme hasta için uygun tedavinin seçiminde yol gösterici olacak ve prognozu olumlu etkileyecektir (1-3).

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde altın standart tedavi halen cerrahi rezeksiyondur. Erken evrede saptanmış ve cerrahi rezeksiyon uygulanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hasta grubunda beklenen 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık olarak 70-90% aralığındadır. Fakat hastaların birçoğu (yaklaşık olarak 75%) ilk başvurularında ileri evre (evre III-IV) olarak tanı almaktadır (4-6).

Günümüzde akciğer kanseri evrelemesinde IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) tarafından önerilen ve 1.1.2017 tarihinde yürürlüğe girmiş 8. T (tümör) N (nod) M (metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemine kaynak oluşturan IASLC veri tabanından elde edilen sonuçlara göre klinik N0 hastalarda 5 yıllık sağkalım % 60, N1 hastalarda %37, N2 hastalarda % 23 ve N3 hastalarda % 9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar küçük hücreli dışı akciğer kanserinde nodal durumun önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermesi ve klinik nodal evrelemenin önemini ortaya koyması açısından dikkate değerdir (7-12).

Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS) kılavuzlarında, lenf nodu değerlendirmesi için farklı preoperatif evreleme yöntemlerinin tanınal doğruluğu karşılaştırılmıştır. Bilgisayarlı tomografi, düşük duyarlılığına (%55) ve özgüllüğüne (%81) rağmen dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PET-BT'nin mediastinal lenf nodu evrelemesinde BT'den üstün olduğu ve periferik tümörler için yüksek bir negatif prediktif değer (NPV) sergilediği bildirilmiştir. PET-BT'nin duyarlılığı %80-90 ve özgüllüğü %85-95'tir. Fakat, santral tümörlü ve şüpheli N1 metastazı olan hastalarda PET-BT'nin negatif prediktif değerinin azaldığı bildirilmiştir (13).

Yakın geçmişte, prognostik faktör olarak N2 nodal hastalık, N2 nodal metastaz tespiti ve tedavi seçimi konularında birçok çalışma gerçekleştirilmiş ve sonuçlar literatürde yerini almıştır. Fakat N1 nodal metastaz ile ilgili literatür verisi sınırlıdır (14-

16). N1 nodal metastaz heterojen bir grup olup sağkalım ve prognoza olan etkilerine ait verilerin sınırlı olduğu klinik N1, okült N1, tek N1, çoklu N1 gibi alt grupları içermektedir (17).

Bu çalışma ile kliniğimizde erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanan patolojik N1 tanılı hastalardaki cerrahi sonuçlarımızın analiz edilerek sağkalım ve prognoza ait özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Akcığer kanseri hem erkekler hem de kadınlar için mortalitesi en yüksek kanserler arasındadır. Ölüm oranı, en yaygın üç kanserin (kolon, meme ve pankreas) toplamını aşmaktadır. 5 yıllık ortalama sağkalım yaklaşık %17,8'dir ve akciğer kanseri teşhisi konan hastaların ne yazık ki yarısından fazlası tanıdan sonraki bir yıl içerisinde ölmektedir (1-4).

Akcığer kanserinin iki ana alt tipi bulunmaktadır, küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) ve bu iki tip sırasıyla tüm akciğer kanserlerinin %15 ve %85'ini oluşturur (4-7).

KHDAK ayrıca üç tipte sınıflandırılır: skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom (1-4).

Skuamöz hücreli karsinom, tüm akciğer kanseri vakalarının %25-30'unu oluşturur ve sigara içimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (4,5,18-20).

Son 10 yılda sıklığı giderek artan ve birçok seride en yaygın akciğer kanseri türü olarak bildirilen adenokarsinom; tüm akciğer kanserinin yaklaşık %40'ını oluşturur. Mukus ve diğer maddeleri salgılayan küçük hava yolu epiteli olan tip II alveolar hücrelerden kaynaklanır. Adenokarsinom, yaşı ne olursa olsun kadın ve erkeklerde sigara içen ve içmeyenlerde en sık görülen akciğer kanseri türüdür. Akciğer parankiminin periferinde meydana gelme eğilimindedir. Bu duruma sigaralara büyük partiküllerin akciğerlere girmesini engelleyen filtrelerin eklenmesinin neden oluyor olabileceği öne sürülen hipotezler arasındadır. Bu hipoteze göre, sigara filtreleri dumanının daha derin solunmasına neden olarak mikropartiküllerin akciğer periferinde karsinogenezisi tetiklemektedir. Diğer akciğer kanseri türleriyle karşılaştırıldığında, adenokarsinom daha yavaş büyüme eğilimindedir ve akciğer dışına yayılmadan önce bulunma şansı daha yüksektir (18-23).

Büyük hücreli karsinom, akciğer kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. Bu karsinom türü, skuamöz veya glandüler diferansiyasyon bulgusu göstermez ve sonuç olarak, genellikle diğer olasılıkların dışlanması yoluyla teşhis edilir. Büyük hücreli karsinom genellikle akciğerin orta kısmında, bazen yakındaki lenf düğümlerinde ve göğüs duvarı tutulumuyla ortaya çıkabilir. Büyük hücreli karsinom tümörleri sigara ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (1-4,18,19).

2.2 AKCİĞER KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara, akciğer kanseri için en önemli risk faktörüdür. Sigara 1900'lerde üretilen başlıca tütün ürünü haline geldiğinde akciğer kanseri daha yaygın hale gelmiştir. Yıl sayısının veya günde içilen paket sayısının artması akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalar sigara içiminin akciğer kanseri ölümlerinin en az %80'ine neden olduğunu göstermiştir (22,23).

Doğada bulunan bir kanserojen olan radon, akciğer kanseri ile bağlantılı risk faktörleri arasındadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 21.000 akciğer kanseri ölümü, radona maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir. Radon başlangıçta maden işçileriyle bağlantılı olmasına rağmen, uranyum yataklarına yakın bölgelerde iç mekân radonuna maruz kalmaya dair artan bir endişe mevcuttur. Kuzey Amerika, Avrupa ve Çin'den vaka kontrollü çalışmaların bir derlemesi, litre başına 2,7 pikokür (pCi / L) düzeylerinde konut radonuna maruz kalma ile bağlantılı akciğer kanseri insidans oranlarının arttığını göstermiştir (24,25).

Akciğer kanseri, mesleki maruziyetin neden olduğu en yaygın kanserlerden biri olarak kabul edilir. Endüstride veya imalatda asbest kullanımı, mezotelyoma ve akciğer kanseri insidansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (26-29). Ayrıca akciğer kanseri ve asbest lifi boyutları arasında da ilişki bulunmuştur. Akciğer kanseriyle bağlantılı diğer mesleki maruziyetler arasında arsenik ve arsenik bileşiklerinin (antifungal, dış mekân ahşap koruyucuları, böcek öldürücüler, herbisitler vb.) kullanımı, berilyum ve berilyum oksite maruz kalma (X-ışını ve radyasyon teknolojisi vb.) kadmiyum, silika, vinil klorür, nikel bileşikleri, krom bileşikleri, kömür ürünleri, hardal gazı ve klorometil esterler ve dizel egzozu bulunmaktadır (30).

Büyük şehirlerde ve trafik sıkışıklığı olan diğer bölgelerde, polisiklik aromatik hidrokarbonlardan oluşan emisyonlar da dahil olmak üzere uzun süreli ve birikmiş hava kirliliğine maruz kalma, akciğer kanseri risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Hava kirliliği, tüm nedenlere bağlı akciğer kanseri ölümleri riskinde %8 artışla ilişkilendirilmiştir (26-31).

Ortaya konmuş olan risk faktörlerinden bir diğeri de ailede akciğer kanseri öyküsüdür. Artmış akciğer kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiş bazı genler ve kromozomlar vardır. Bu konu ile ilgili yapılan 3 farklı genetik çalışmada 15. Kromozom

üzerinde yerleşim gösteren ve nikotinik asetilkolin reseptörü ile ilişkili olduğu gösterilen 3 adet gen üzerinde durulmuştur. Nikotin, hücre yüzeyinde bulunan ve bu genler üzerinden üretilen asetil kolin reseptörüne tutunduğunda neoplastik değişikliklerin meydana geldiği belirtilmiştir. Bu üç bağımsız çalışmanın sonuçlarına göre, bu genlerin bir kopyasına sahip kişilerde akciğer kanseri gelişme riski %30 artarken, iki kopyası olan kişilerde %70-80 oranında artış saptanmıştır (32-34).

2.3 TANI

Akciğer kanseri için tanısal girişimler, tanının histolojik olarak doğrulanmasını, tümörün ne kadar yayıldığıнын değerlendirilmesini (evreleme) ve tedavi olanakları açısından hastanın fonksiyonel durumunun analizini içermelidir. Tanısal çalışmaların kapsamı her zaman hastanın genel durumuna ve elde edilebilecek prognoza göre belirlenmelidir. Örneğin, zaten kapsamlı olarak doğrulanmış uzak metastazları olan bir hastada hassas nodal evreleme için karmaşık invaziv tanı prosedürlerine girişilmesine gerek bulunmamaktadır. Özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, tedavinin önemli yönleri doğru evrelemeye ve hastanın fonksiyonel durumunun doğru değerlendirilmesine bağlıdır. Hastalığın yaygınlığını ve hastanın fonksiyonel kapasitesini değerlendirme ile ilgili tetkikler bu nedenle daha çok küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile ilgilidir (35-37).

2.4 HİSTOLOJİK DOĞRULAMA

Akciğer kanserinde doğru tedavi planı için en önemli basamak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserini ayırt etmektir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin çeşitli alt tipleri arasında ayırım yapmak, belirli kemoterapötiklerin ve hedefe yönelik tedavilerin ruhsatlandırılmasındaki ve etkililiğindeki farklılıklar nedeniyle giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle, mümkünse her durumda histolojik doğrulama yapılmalıdır (38).

Genel bir kural olarak tanısal işlemler seçilirken en az invaziv olandan daha invaziv olan yönetime doğru bir sıralama tercih edilmelidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde balgam hastadan elde edilebilecek en kolay tanısal materyaldir. Balgam sitolojisinin tanı değeri tümörün lokalizasyonu ve elde edilen örneğin uygun koşullarda muhafaza edilmesi ile ilişkilidir. Periferik lezyonlarda duyarlılığı %50 iken santral lezyonlarda %80 civarındadır (36-38).

Akciğer kanserinin patolojik tanısında belki de en önemli yöntem bronkoskopik incelemedir. Bronkoskopi ile bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) gibi yöntemler ile tanısal materyal elde edilebilmektedir (39).

Bronkoskopinin duyarlılığı santral tümörler için %88, 2 cm'den küçük periferik tümörler için ise %30 civarındır. Bunun yanında N ve T faktörü için de bilgi sağlayabilir (37-39).

Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, flüoroskopi gibi görüntüleme yöntemleri eşliğinde transtorasik ince iğne veya tru-cut biyopsiler özellikle bronkoskopi ile tanı alınamayan periferik parankimal lezyonların tanısında çok değerlidir. Transtorasik ince iğne aspirasyon (TTİİA) yönteminin tanısal başarısı periferik malign lezyonlarda %75-100 iken benign lezyonlarda %25-90 arındadır (40,41).

Teşhisi doğrulamak amacıyla uygulanacak endobronşiyal veya özofagus ultrasonografisi istisnai durumlarda gereklidir, ancak mediastinal lenf nodu evrelemesi için yararlı olabilirler. Mümkün olduğunca, aşırı risk oluşturmadan, metastatik numune temelinde doğrulamaya akciğer örneğinden histolojik doğrulama tercih edilir (42,43).

2.5 EVRELEME

2.5.1 T Komponenti

BT, tümör boyutunun klinik ölçümünde en iyi teknik olmaya devam etmektedir. Tümörün boyutu, akciğer kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. TNM sınıflandırmasının sekizinci baskısında, yapılan analizler neticesinde 1 cm aralıklarda sağkalımın önemli ölçüde değiştiğinin belirlenmesi üzerine T faktörü revize edilmiştir (Tablo 1) (8-11).

Tablo 1. T Faktörünün Değerlendirilmesi

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²

	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		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

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

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

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

Klinik evrelemede, tümör boyutu akciğer penceresi kullanılarak inspiratuar BT ile ölçülmeli ve herhangi bir kesitteki en uzun çap kaydedilmelidir. Buzlu cam opasitesi içeren parsiyel solid pulmoner nodüllerin varlığında, solid bileşenin boyutu baz alınarak T faktörü hesaplanmalıdır. Ayrıca, buzlu cam bileşenin varlığı olumlu prognostik faktör olduğundan, prognostik sonuçları değerlendirmek için toplam boyutun (solid ve buzlu cam bileşenleri) kaydedilmesi önerilir. Non-müsinöz adenokarsinomlarda buzlu cam ve solid opasiteler, sırasıyla lepidik ve invazif histopatolojik paternlere karşılık gelme eğilimindedir. Bu radyolojik bulgular, adenokarsinoma in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) veya lepidik baskın adenokarsinom (LPA) tanımlarını düşündürür, ancak korelasyon kesin değildir ve rezeke edilen örneklerin histopatolojik değerlendirmesinden sonra revizyona tabi bir ön değerlendirme olarak kabul edilmelidir (11).

Genel olarak BT, büyük damarların veya mediastinal yapıların invazyonu hakkında yeterli bilgiyi verebilmektedir, fakat bazı durumlarda ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Transtorasik ultrason ve MRI, paryetal plevral ve göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesinde BT'den daha iyi sonuçlar sunmaktadır. Pancoast tümörlerinin preoperatif evrelemesi için MRG, BT'den daha iyi sonuçlar göstermiştir. Transtorasik ultrason, MRG ve PET-BT, akciğer kanseri ve obstrüktif atelektazi arasındaki ayırmada ek veri sağlayabilmektedir (35,37).

2.5.2 N Komponenti

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal evreleme hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi sağlaması nedeniyle doğru tedavi yönteminin seçiminde önemli bir yol göstericidir. Bu önemi dolayısıyla lenf nodlarının sınırları ve tespitine yönelik algoritmalar biriken ve güncellenen veriler ışığında belirli aralıklarla revize edilmiş ve edilmeye de devam etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. N Faktörünün Değerlendirilmesi

Nx	Bölgesel lenf bezi değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezine metastaz veya direk invazyon • N1a; Tek istasyon N1 • N1b; Çoklu istasyon N1
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz • N2a1; N1 olmadan tek istasyon N2 • N2a2; N1 tutulumu ile birlikte tek istasyon N2 • N2b; Birden fazla istasyon N2
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

2007'de Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği (ESTS) tarafından yayınlanan preoperatif mediastinal evreleme algoritması entegre görüntüleme yöntemlerini, endoskopik ve cerrahi yöntemleri kapsamaktadır. 2009 yılında IASLC akciğer ve mediasteninin yeni lenf bezi haritasını tanıtarak preoperatif mediastinal evreleme üzerine bir algoritma yayınlamıştır. Zaman içerisinde veri tabanlarından elde edilen güncel bilgiler ve kullanımı yaygınlaşan evreleme yöntemleri nedeniyle 2014 yılında ESTS küçük hücreli dışı akciğer kanserinde preoperatif mediastinal lenf bezi örnekleme ile ilgili klavuzu revize etmiştir (7-13).

Mediastinal lenf bezi evrelemesinde kullanılan yöntemler 3 başlık altında incelenmektedir:

1. Görüntüleme yöntemleri
2. Endoskopik yöntemler
3. Cerrahi yöntemler

1. Görüntüleme yöntemleri:

Günlük pratikte gerek T gerekse N faktörünün belirlenmesi için en sık kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Klasik olarak, BT ile ölçülen kısa eksen 10 mm'nin üzerinde olan lenf düğümleri patolojik olarak kabul edilir. Fakat bu klasik kriter çok az tanısıl doğruluğa sahiptir. BT'nin düşük duyarlılık (55 %) ve özgüllüğü (81 %) nedeniyle tek başına bu tekniğe güvenmek hata olacaktır (46).

BT'ye PET görüntülemesinin eklenmesi tek başına BT ya da PET'den daha doğru sonuçlar sunmaktadır. Nodal evrelemede PET-BT'nin duyarlılığı %80-90, özgüllüğü ise %85-95 aralığındadır. Fakat şüpheli N1 nodal metastaz, 3 cm'den büyük tümör ve santral kitle varlığında PET-BT'nin negatif prediktif değeri düşmektedir. Bu nedenle yukarıda sıralanan durumların varlığında PET-BT negatif dahi olsa ileri evreleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (47,48).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin, lenf nodlarının benign-malign ayrımının yapılmasında potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Wu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde difüzyon MRG'nin PET-CT'ye eşit duyarlılığa (%75'e karşı %72), ancak daha yüksek özgüllüğe (PET-CT %89'a karşı MRG %95) sahip olduğunu gösterilmiştir (49). Difüzyon ağırlıklı MRG bazı durumlarda PET-CT'ye alternatif olarak düşünülebilir, ancak akciğer kanserinin nodal evrelemesinde MRG'nin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2. Endoskopik yöntemler:

- a. Geleneksel transbronşiyal iğne aspirasyon yöntemi (TBİA):

Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi yeni bir yöntem olmayıp yaklaşık 30 yıldır kullanımdadır. Fakat başarısının lenf nodunun büyüklüğüne ve bronkoskopistin yeteneğine bağlı olması nedeniyle klinisyenler arasında yaygın kabul görmemiştir. Bir meta-analizde duyarlılığı 78 %, özgüllüğü 28 % olarak raporlanmıştır (38,39).

- b. Endoskopik ultrasonografi (EUS-ince iğne aspirasyon ve EBUS-TBİA):

Yüz güldürücü sonuçlarının görülmesi ile birlikte EBUS ve EUS mediastinal evreleme amacıyla yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. EBUS ile 2R/2L, 4R/4L, 7, 10, 11 ve 12. Lenf nodu istasyonları tespit edilip örneklenebilmektedir. EUS ise 4L, 7, 8 ve 9. Lenf nodu istasyonlarının örneklenmesinde kullanılmaktadır. Bazı tecrübeli merkezlerde EUS ile 5 ve 6. Lenf nodu istasyonlarının da örneklenebildiği belirtilmekle birlikte bu konu ile ilgili veri sınırlıdır. Bu yöntemler ile 5 mm'den büyük lenf nodları görülebilmekte ve örneklenebilmektedir. Yapılan meta-analizlerde EBUS ve EUS'un kombine veya tek başına kullanımında duyarlılıkları %83-94, özgüllükleri %92-100 arasında değişmektedir. EBUS ve EUS'un yaygınlık kazanması şüphesiz ki mediastinoskopiye olan gereksinimi azaltmıştır. Fakat unutulmamalıdır ki duyarlılığı %83-94 arasında değişen bu tekniklerin %6-17 arasında değişen yanlış negatiflik ihtimalleri bulunmaktadır. Bu nedenle nodal metastaz açısından riskli hastalarda EUS ve EBUS negatif bile olsa cerrahi evreleme önerilmektedir (42-45).

3. Cerrahi yöntemler:

a. Servikal mediastinoskopi:

Genel anestezi altında pretrakeal suprasternal insizyon ile yapılan bu işlem uzun yıllar boyunca invaziv evreleme için altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. 90'lı yılların sonunda teknolojik gelişmeler ile birlikte servikal mediastinoskopiye optik ve ışık kaynağı eklenerek video destekli hale getirilmiştir. Bu sayede mediasten daha magnifiye bir şekilde görüntülenebilmiş ve bu görüntü sadece operatör ile değil tüm cerrahi ekip ile paylaşılabilmiştir. Video-destekli ve konvansiyonel mediastinoskopiye karşılaştıran çalışmalarda duyarlılık ve negatif prediktif değerlerde anlamlı fark saptanmamıştır (50). Fakat günümüzde genel eğilim daha büyük ve net imaj sağlaması, görüntü paylaşımı ve kaydedilme olanağının olması gibi üstünlükleri nedeniyle video-destekli mediastinoskopinin daha sık tercih edilmesi şeklindedir (50-52).

b. VATS (Video-assisted thoracic surgery):

Video-destekli torakoskopik cerrahi (VATS) her ne kadar tüm mediastinal lenf nodlarına ulaşım olanağı sağlasa da servikal mediastinoskopiden daha invaziv bir yöntemdir. Ayrıca, plevral yapışıklık ihtimali, mediasteninin tek taraflı değerlendirilebilmesi ve hastanın çift lümenli tüp ile entübasyonunu gerekli kılması gibi dezavantajları mevcuttur. VATS'ın mediastinal evrelemede en sık kullanım alanı mediastinoskopi ve EBUS ile ulaşılması mümkün olmayan 5 ve 6. lenf nodu istasyonlarının örneklenmesidir. 5 ve 6. istasyonlarda PET pozitif lenf nodları mevcut olan hastalarda VATS mediastinal evreleme için ideal bir seçil olabilir (51).

c. VAMLA ve TEMPLA:

VAMAL ve TEMPLA mediasteninin daha ayrıntılı bir şekilde explore edilerek lenf nodlarının çevre yağlı dokularıyla birlikte komplet olarak çıkarılmasını amaçlayan invaziv evreleme yöntemleridir. VAMLA’da tüm prosedür videomediastinoskop kullanımı ile gerçekleştirilirken TEMPLA’da 5-8 cm’lik kolar insizyon yapılarak sternum askıya alınır. VAMLA ile standart mediastinoskopi ile benzer lenf nodu istasyonlarına ulaşılabilirken TEMPLA ile ek olarak prevasküler, paraaortik ve paraözofageal lenf nodları örneklenebilir ve komplet olarak eksize edilebilir. Fakat diğer invaziv evreleme yöntemlerine göre daha yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle tecrübeli merkezlerde kullanımı önerilmektedir (53-55).

2.5.3 M Komponenti

Akciğer kanserinde metastazlar intra ve ekstratorasik olabilmektedir ve 8. TNM evrelemesinde 3 farklı kategoriye ve 2 evreye ayrılmıştır (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3: M Faktörünün Değerlendirilmesi

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Akciğerdeki metastazlar klinik olarak BT ile tespit edilebilirken ekstratorasik metastazlar açısından en önemli radyolojik tetkiklerden biri PET-BT dir. Akciğer kanseri tanısı almış olan hastalarda olası ekstratorasik metastazların araştırılması ve ileri evreleme için PET-BT önerilmektedir (56).

Küratif tedavi planı olan her hastada uzak metastaz açısından beyin taraması yapılması gerektiğini savunan çalışmalar bulursa National Comprehensive Cancer (NSCLC) tarafından evre II ve üzeri hasta grubu için önerilmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki MR BT'ye kıyasla beyin metastazlarının tespitinde daha başarılıdır. PET-MRG ile yapılan çalışmalarda normal MR'a göre ek fayda tespit edilememiştir ve bu nedenle MR beyin metastazı tespitinde halen altın standart görüntüleme yöntemidir (35-38).

Tablo 4. TNM Evrelendirme

Okült (gizli) karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IA1	T1mi	N0	M0
	T1a		
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Evre IIIC	T3, T4	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.6 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi rezeksiyon erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde halen altın standart tedavi yöntemidir. Evre I ve II akciğer kanserinde komplet cerrahi rezeksiyon sonrası yüz güldürücü sağkalım sonuçları elde edilebilmektedir (5 yıllık sağkalım %50-90) (5,14,36).

Hiler ve mediastinal lenf nodlarının durumu prognozu ve tedavi seçimini etkileyen temel faktörlerden biridir. N1 nodal metastaz varlığı cerrahi rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte nodal metastaz paternine göre sağkalım verilerinin değişiklik gösterebildiği bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda hiler zon N1 pozitifliğinin periferik zon N1 pozitifliğine göre ve multiple N1 pozitifliğinin tek istasyon N1'e göre daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir (17,58,59).

Evre III hastalar için ise multidisipliner tedavi yaklaşımları gerekli olup cerrahi rezeksiyonun faydası sınırlıdır. Özellikle N2 pozitifliği olan hastalarda optimal tedavi yaklaşımının ne olması gerektiği halen tartışmalıdır. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri evre III hasta grubunun heterojen olmasıdır. Özellikle N2+ hasta grubu “sürpriz” N2, ekstrakapsüler invazyon gösteren N2, tek istasyon N2, multi istasyon N2 ve “bulky” N2 olarak sınıflandırılan hastalardan oluşmaktadır (60).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki N2 hastalık varlığında cerrahi rezeksiyon öncesi indüksiyon tedavisi uygulaması komplet rezeksiyon oranını arttırmakta ve prognozu olumlu etkilemektedir. Neticede bu hasta grubunda genel yaklaşım bimodal veya trimodal (indüksiyon kemoterapisi + cerrahi ± adjuvan kemoradyoterapi) tedavi şeklinde olmalıdır. İndüksiyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde PET-BT, EBUS ve/veya mediastinoskopi kullanılabilir. İndüksiyon tedavisine -tam ya da kısmi- yanıt alınamayan hastalarda komplet cerrahi ve sağkalım oranları düşüktür ve cerrahi rezeksiyon ancak seçilmiş olgularda düşünülebilir (14-16,60).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Merkezimizde Ocak 2010 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KHDAK tanısı ile lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi operasyonu uygulanmış olan ve kati patoloji sonucu T1-T2 N1 olarak bildirilen hastalar çalışmamıza dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan hastalar, tipik ve atipik karsinoid tümörler, sublober rezeksiyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara preoperatif dönemde, akciğer grafisi, toraks BT, PET-BT, beyin BT veya MR, solunum fonksiyon testi yapıldı ve fiberoptik bronkoskopi uygulandı. Solunum fonksiyon parametreleri sınırlı olan hastalarda efor testleri (6 dk yürüme testi veya merdiven testi), VO₂max ölçümü ve kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisi uygulandı.

Hastalar yaşlarına göre 60 yaş üzeri ve 60 yaş ve altı olmak üzere iki grupta incelendi.

Preoperatif mediastinal evreleme güncel ESTS ve NCCN klavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Preoperatif görüntüleme yöntemlerinde şüpheli mediastinal lenf bezi saptanan hastalar Transbronşial İğne Aspirasyonu (TBİA), Endobronşial Ultrasonografi (EBUS) ve/veya servikal mediastinoskopi ile değerlendirildi.

Toraks BT’de kısa aksı 1 cm’nin üzerindeki veya PET-BT’de artmış FDG tutulumu olan lenf bezleri patolojik olarak kabul edildi ve hastalar klinik N1 durumlarına göre okült N1 ve aşikâr N1 olarak iki gruba ayrıldı.

Bronkoskopik bulgulara göre primer tümör periferik ve santral olarak iki grupta incelendi. Santral yerleşim gösteren tümörler ise kendi içlerinde lokalizasyona göre ana bronş, lob bronşu ve segment bronşu olarak 3 alt gruba ayrıldı.

Hastaların operasyon sonrası ilk 30 günde ve hastaneden taburcu olmadan gözlenen mortaliteler operatif mortalite olarak kabul edildi.

Postoperatif dönemde hastalar ilk üç ay aylık, 3 yıla kadar 6 ayda bir, 3 yıldan sonra yıllık olarak kontrollere çağırıldı.

Hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verilerine hasta dosyaları ve hastane kayıtlarından ulaşılarak kaydedildi. Veriler retrospektif olarak değerlendirilerek hastaların karakteristik özellikleri, operasyona ait bilgiler, postoperatif komplikasyonlar ve sağkalım özellikleri ortaya kondu.

Tüm istatistiki veri analizleri SPSS 25.0 paket programı ile yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak, nümerik değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan veriler median (min-max) olarak değerlendirildi.

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student’s t-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İki den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise varyans analizleri kullanıldı.

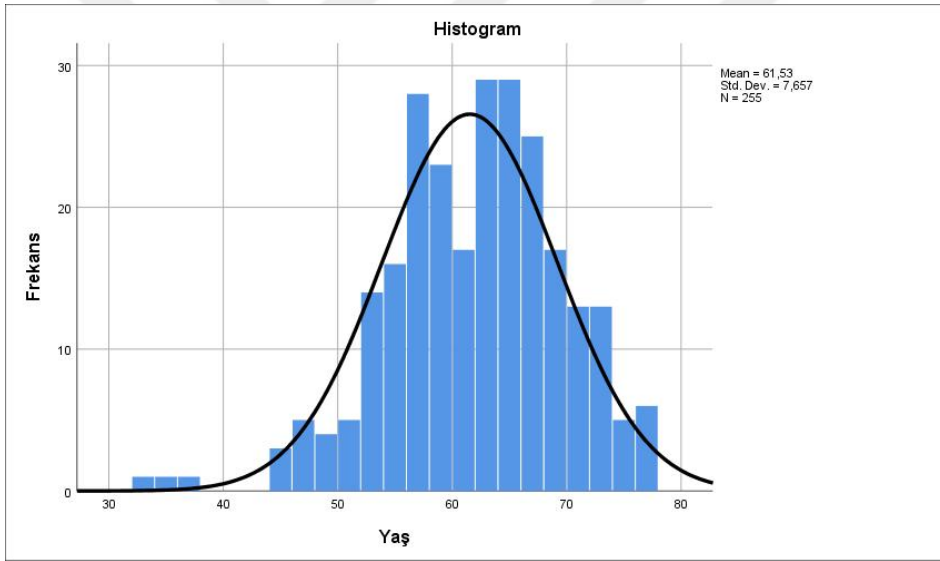
Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Gruplar arasında sağkalım karşılaştırmalarında “log-rank” testi kullanıldı. Sağkalıma etki eden faktörler ise Cox-regresyon analizi ile araştırıldı.

Tüm karşılaştırmalarda $p \leq 0,05$ olduğunda veriler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde Ocak 2010 Aralık 2019 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle lobektomi, bilobektomi ya da pnömonektomi operasyonu uygulanan hastalar arasından kati patoloji sonucu T1-2 N1 olarak raporlanan 255 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 235 (%92,1) 'i erkek, 20 (%7,8)'si kadın idi. Yaş ortalaması $61,53 \pm 7,65$ olarak bulundu. 60 yaş ve altı 97 (%38) hasta bulunurken 158 (%62) hasta 60 yaş üstüydü (Şekil 1) (Tablo 5).



Şekil 1. Hastaların yaşa göre dağılımı.

Tablo 5. Hastaların karakteristik özellikleri.

Karakteristik	N
Yaş	61,53 ± 7,65
Yaş grubu	
≤60	97 (38,0)
>60	158 (62,0)
Cinsiyet	
Erkek	235 (92,1)
Kadın	20 (7,8)
Sigara kullanımı	
Var	188 (73,7)
Yok	67 (26,2)
Sigara miktarı (paket/yıl)	34,0 ± 27,8
SFT	
FEV1 (lt)	2,18 ± 0,53
FEV1 (%)	73,96 ± 17,56

142 (%55,6) hastada hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve KOAH durumlarından bir ya da daha fazlası mevcutken 113 (%44,3) hastada komorbid duruma rastlanılmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların komorbid durumları.

Komormidite*	N	%
Var	142	55,6
Hipertansiyon	76	29,8
Diabetes mellitus	48	18,8
Koroner arter hastalığı	28	11,0
KOAH	26	10,2
Yok	113	44,3

*36 (%14,1) hastada birden fazla komorbid durum mevcuttu.

Bronkoskopik olarak hastaların 135 (%52,9)'inde tümör periferik yerleşimli iken 120 (%47,0) hastada santral idi.

Hastaların 150 (%58,8)'sine lobektomi, 27 (%10,6)'sine bilobektomi ve 78 (%30,6)'ine pnömonektomi operasyonu uygulandı. Hastaların 13 (%5,1)'üne bronşiyal sleeve rezeksiyon uygulandı (Tablo 7). 219 (%85,9) hastaya torakotomi 36 (%14,1) hastaya VATS uygulandı. VATS uygulanan 36 hastanın 4 (%11,1)'ünde torakotomiye geçilmesi gerekti (Tablo 8).

Tablo 7. Uygulanan rezeksiyon tiplerinin dağılımı izlenmekte.

Operasyon	N	%
Lobektomi	150	58,8
Sağ üst	55	21,6
Orta	1	0,4
Sağ alt	17	6,7
Sol üst	52	20,4
Sol alt	25	9,8
Bilobektomi	27	10,6
Üst	3	1,2
Alt	24	9,4
Pnöminektomi	78	30,6
Sağ	24	9,4
Sol	54	21,2
Sleeve lobektomi	13	5,1

Tablo 8. VATS ve torakotomi dağılımları.

Operasyon şekli	N	%
VATS	32	12,5
Torakotomiye dönen	4	1,6
Torakotomi	219	85,9

Olguların histopatolojik tanıları incelendiğinde 166 (%65,1) hastada skuamöz hücreli karsinom, 72 (%28,2) hastada adenokarsinom, 13(%5,1) hastada büyük hücreli karsinom 4 (%1,6) hastada ise diğer kanser subtipleri saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların histolojik subtiplere göre dağılımı.

Histoloji	N	%
Skuamöz hücreli karsinom	166	65,1
Adenokarsinom	72	28,2
Büyük hücreli karsinom	13	5,1
Diğer*	4	1,6

*2 hastada adenoskuamöz, diğer iki hastada ise sarkomatoid karsinom tespit edildi.

Ortalama tümör çapı $3,35 \pm 1,06$ idi ve histolojik tiplere göre tümör çapları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p:0,034$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tümör çapının histolojik subtiplere göre dağılımı.

Histoloji	N	Tümör çap	P:0,034
Skuamöz hücreli karsinom	132	$3,46 \pm 1,04$	
Adenokarsinom	53	$3,08 \pm 1,05$	
Büyük hücreli karsinom	8	$3,58 \pm 1,09$	
Toplam	251	$3,35 \pm 1,06$	

PET-BT’de primer tümörde ortalama SUV tutulumu $12,9 \pm 6,5$ olarak bulundu. Skuamöz hücreli karsinomda istatistiksel anlamlı olarak diğer histolojik tiplere göre daha fazla SUV tutulumu tespit edildi ($p:0,017$) (Tablo 11).

Tablo 11. PET-BT’de histolojik subtiplere göre ortalama SUV değerlerinin dağılımı.

Histoloji	N	Tümör ortalama SUV	P:0,017
Skvamöz hücreli karsinom	132	13,7±6,7	
Adenokarsinom	53	10,9±5,7	
Büyük hücreli karsinom	8	10,5±3,5	
Toplam	193	12,9±6,5	

Hiler ve interlober lenf nodlarında ise histolojik tipler arasında ortalama SUV açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,425) (Tablo 12).

Tablo 12. Hiler ve interlober lenf nodlarına ait ortalama SUV değerlerinin histolojik subtiplere göre dağılımı.

Histoloji	N	N1 LAP Ortalama SUV	P:0,425
Skvamöz hücreli karsinom	132	2,9±3,8	
Adenokarsinom	53	3,6±5,4	
Büyük hücreli karsinom	8	4,4±6,6	
Toplam	193	3,1±4,5	

Bronkoskopik değerlendirmeye göre yapılan grupta, hastaların %52,6’sında tümör periferik, %47,4’ünde santral yerleşimliydi (Tablo 13). İstatistiksel anlamlı olarak adenokarsinom diğer tümör tiplerine göre daha yüksek oranda periferik yerleşme eğilimdeydi (p:0,00) (Tablo 14).

Tablo 13. Olguların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı.

Hava yoluna yakınlık	N	%
Periferik	135	52,9
Santral	120	47
Ana bronş	45	17,6
Lob bronşu	60	23,5
Segment bronşu	15	5,9

Tablo 14. Histolojik subtiplerin tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı.

Histoloji	N	Periferik (%)	Santral (%)	P:0,00
Skvamöz hücreli karsinom	166	60 (36,1)	106 (63,9)	
Adenokarsinom	72	63 (87,5)	9 (12,5)	
Büyük hücreli karsinom	13	9 (69,2)	4 (30,8)	
Toplam	251	132 (52,6)	119 (47,4)	

120 (%47,1) hasta patolojik olarak T1, 135 (%52,9) hasta ise T2 olarak evrelendirildi (Tablo 15).

Tablo 15. T evresine göre hastaların dağılımı.

T	N	%
T1	120	47,1
a	3	1,2
b	38	14,9
c	79	31
T2	135	52,9
a	77	30,2
b	58	22,7

Nodal metastaz dağılımı incelendiğinde ise ek sık nodal tutulum izole 11. İstasyon metastazı şeklindeydi (%39,6). Toplamda 35 (%13,7) hastada N1 nodal metastaz çoklu istasyon şeklindeydi (Tablo 16).

Tablo 16. Nodal metastazların istasyonlara göre dağılımı.

Pozitif nodal istasyon (pN)	N	%
10	55	21,6
11	101	39,6
12	57	22,4
13	2	0,8
10+11	16	6,3
10+12	1	0,4
11+12	14	5,5
10+11+12	4	1,6

4.1 SAĞKALIMA AİT BULGULAR

Çalışma sonunda 135 (%54,9) hastanın sağ, 115 (%45,1) hastanın ölü olduğu saptandı.

Intraoperatif mortalite izlenmezken, 11(%4,3) olguda operatif mortalite tespit edildi. Yapılan tek değişkenli analizde komorbid durum varlığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek operatif mortalite oranı saptanmışken, çok değişkenli analizde ileri yaş ve komorbid durum varlığı operatif mortalite üzerinde etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Operatif mortalite üzerinde etkisi olabilecek risk faktörlerinin tek değişkenli analizi

Değişkenler	n	Operatif mortalite, n (%)	P değeri
Yaş			0,141
>60	158	9 (5,7)	
≤60	97	2 (2,1)	
Sigara kullanımı			0,320
Var	188	7 (3,7)	
Yok	64	4 (6,2)	
Operasyon türü			0,564
Lobektomi	177	8 (4,5)	
Pnöminektomi	78	3 (3,8)	
Komorbid durum			0,007
Var	142	10 (7,0)	
Yok	113	1 (0,9)	
Histoloji			0,356
Skvamöz hücreli karsinom	166	6 (3,6)	
Adenokarsinom	72	4 (5,6)	
Toplam	255	11 (4,3)	

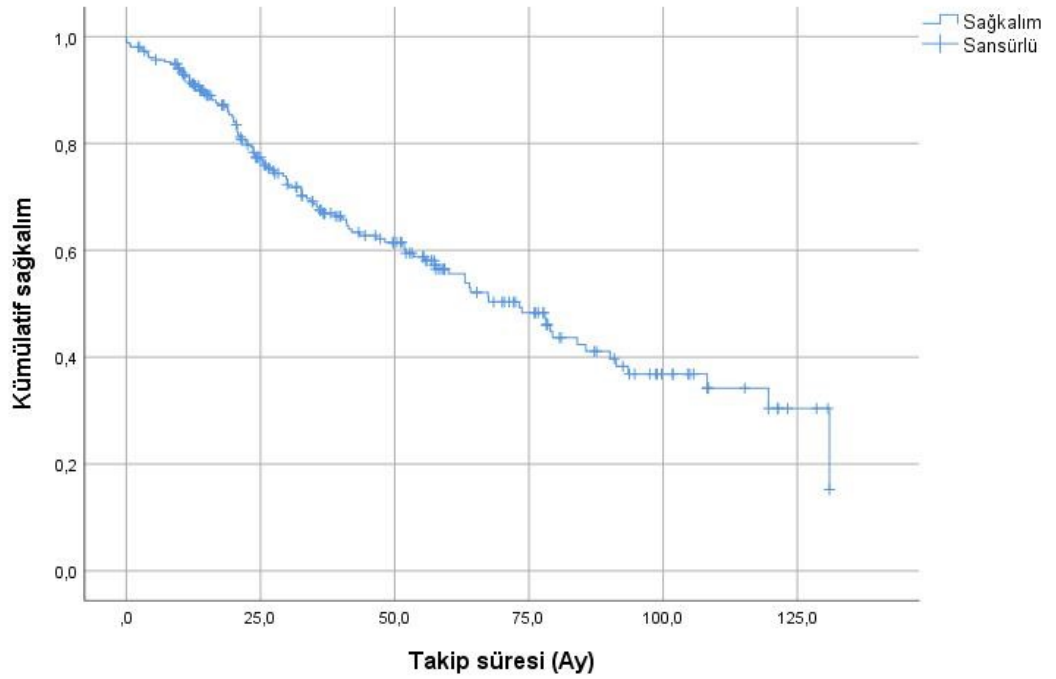
Tablo 18. Operatif mortalite üzerinde etkisi olabilecek risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Karakteristik	P değeri	Odds ratio	95% güven aralığı
Yaş	0,036	1,134	1,008-1,275
Sigara miktarı	0,388	0,988	0,961-1,016
Operasyon	0,737		
Lobektomi		Referans	Referans
Pnöminektomi		0,757	0,149-3,835
Lokalizasyon	0,400		
Periferik		Referans	Referans
Santral		0,782	0,441-1,386
Komorbidite	0,035		
Yok		Referans	Referans
Var		4,332	1,108-16,941
Tümör çapı	0,166	1,660	0,811-3,398
Histoloji	0,356		
Skumöz hücreli karsinom		Referans	Referans
Adenokarsinom		2,249	0,403-12,556

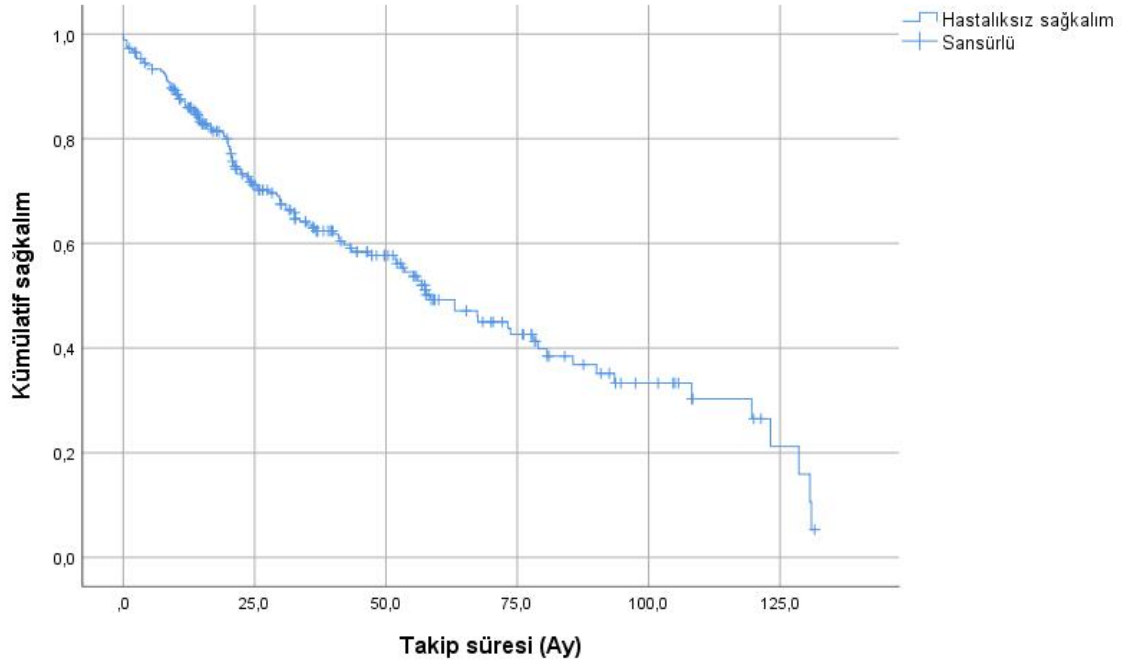
Ortalama 39,8 aylık takipte hastaların ortalama genel sağkalımı 73,8±3,6 ortalama hastalıksız sağkalımı ise 67,5±3,8 olarak bulundu. 5 yıllık genel sağkalım oranı %55,6±3,7 iken, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %49,2±3,9 idi (Tablo 19) (Şekil 2 ve şekil 3).

Tablo 19. Genel ve hastalıksız sağkalım değerleri

Sağkalım	Ortalama (Ay)	Ortanca (Ay)	5 yıllık (%)
Genel sağkalım	73,8±3,6	73,2 (59,4-86,9)	55,6±3,7
Hastalıksız sağkalım	67,5±3,8	58,4 (47,6-69,1)	49,2±3,9



Şekil 2. Hastaların genel sağkalım grafiği



Şekil 3. Hastaların hastaliksız sağkalım grafiği

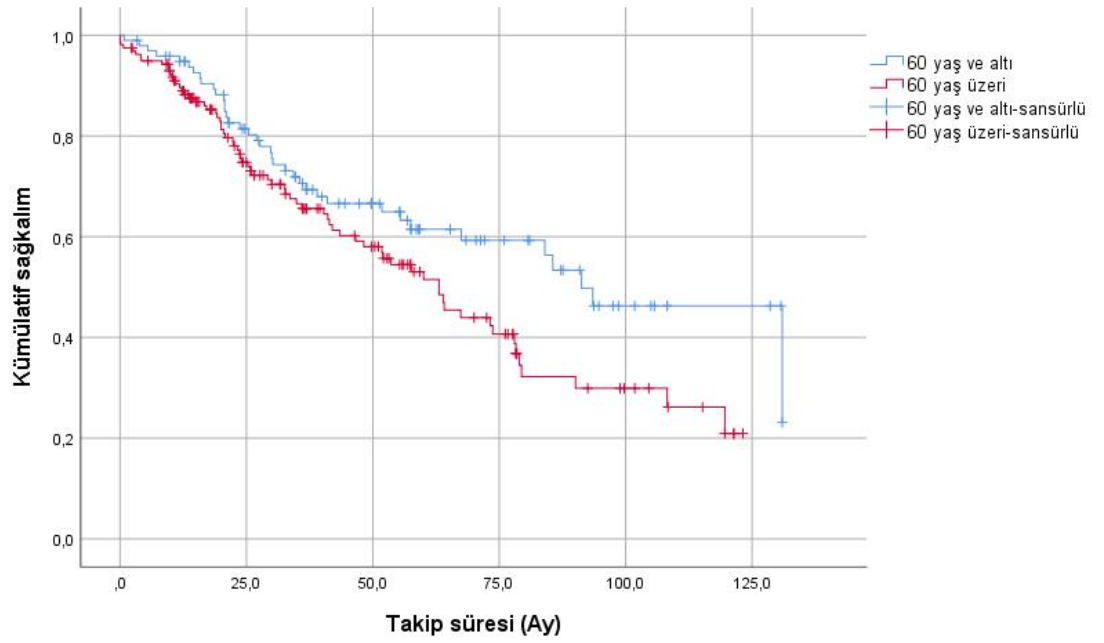
60 yaş altı hastalarda 60 yaş üstüne göre daha yüksek 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları izlendi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,05$) (Tablo 20 ve 21) (Şekil 4 ve 5).

Tablo 20. Yaş gruplarına göre ortalama genel ve hastaliksız sağkalım değerleri.

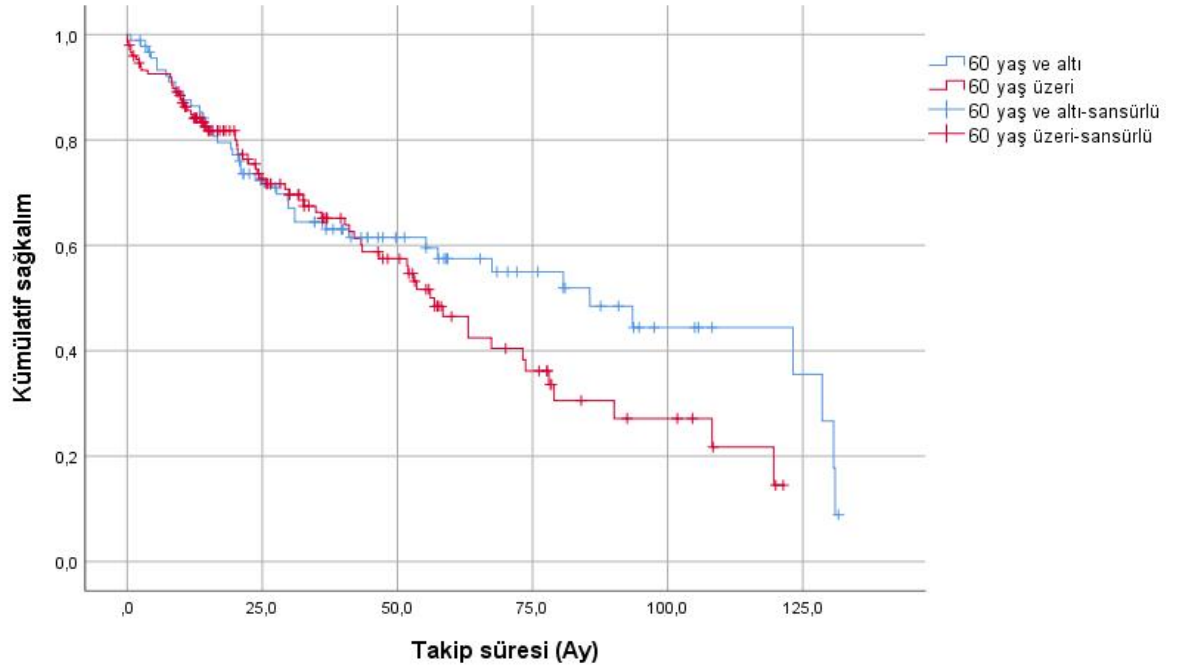
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastaliksız sağkalım (Ay)	P değeri
Yaş grubu		0,035		0,045
≤ 60	84,1±5,8		77,1±6,0	
> 60	65,3±4,2		59,4±4,3	

Tablo 21. Yaş gruplarına göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
Yaş grubu		0,035		0,045
≤ 60	61,5±5,5		57,1±5,7	
> 60	53,0±4,9		43,2±5,8	



Şekil 4. Yaş gruplarına göre sağkalım grafiği



Şekil 5. Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım grafiği

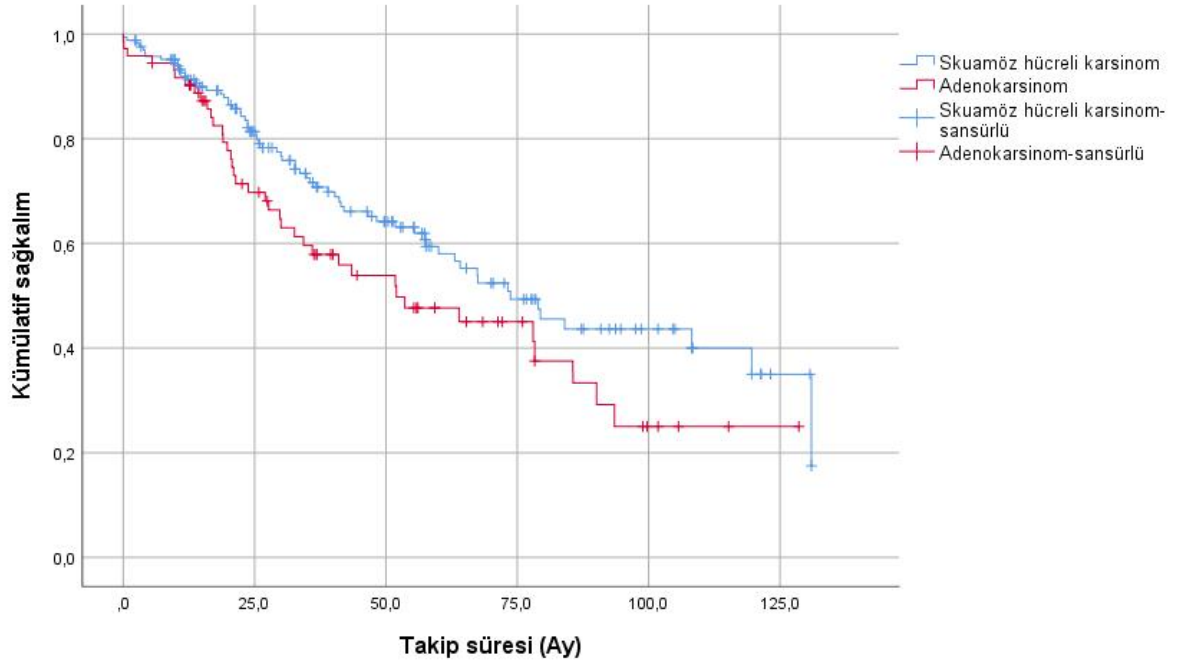
Skumöz hücreli karsinom tanılı hastalarda adenokarsinom tanılı hastalara göre ve tümörü santral yerleşimli olan hastalarda periferik yerleşimli olanlara göre daha yüksek 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları izlendi. Bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 22-25) (Şekil 6-9).

Tablo 22. Histolojik subtiplere göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

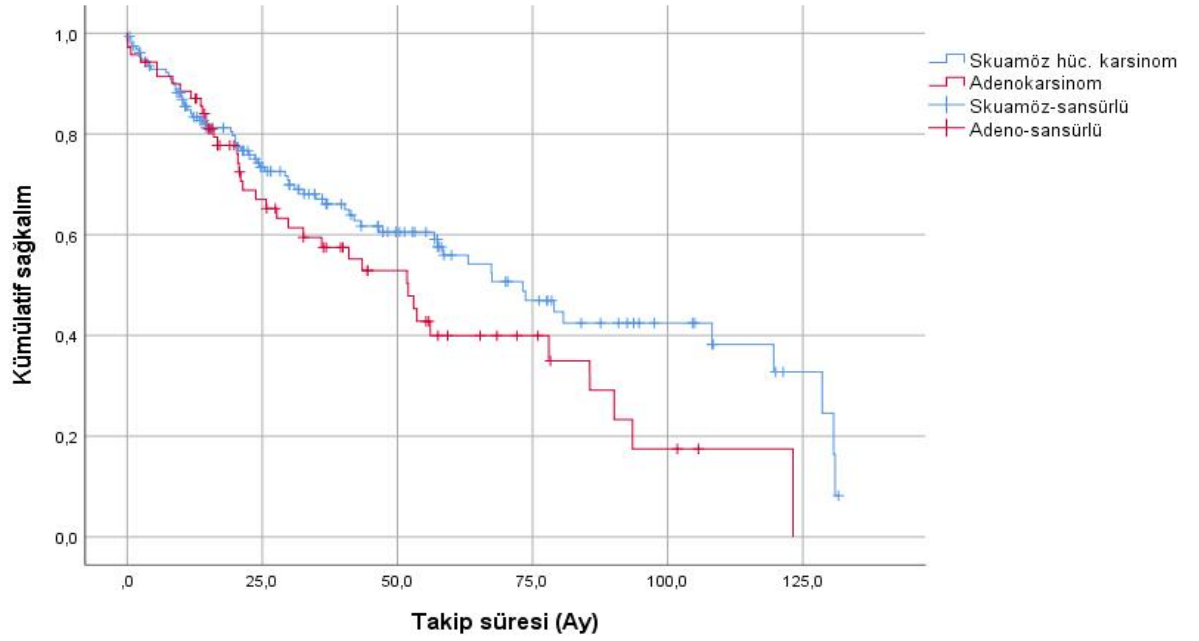
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
Histoloji		0,05		0,049
Skvamöz hücreli karsinom	78,4		72,4±4,8	
Adenokarsinom	63,9		55,7±6,0	

Tablo 23. Histolojik tiplere göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
Histoloji		0,05		0,049
Skvamöz hücreli karsinom	58,0±4,7		53,5±4,8	
Adenokarsinom	47,7±6,6		38,5±7,0	



Şekil 6. Histolojik tiplere göre sağkalım grafiği



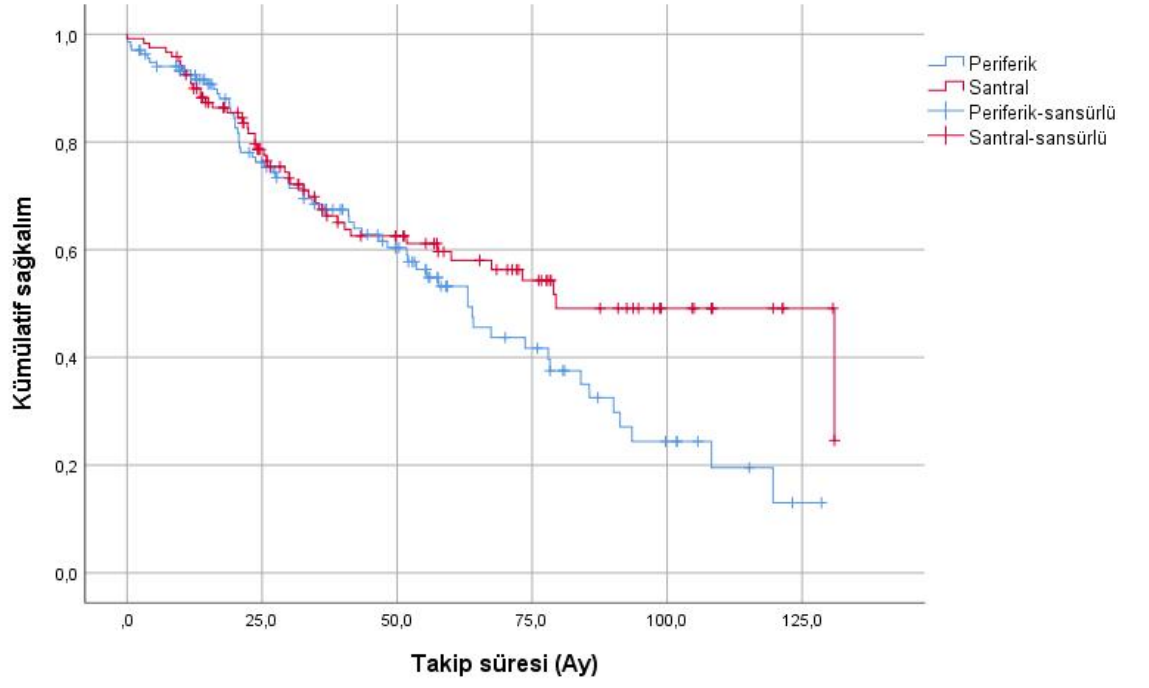
Şekil 7. Histolojik tiplere göre hastalıksız sağkalım grafiği

Tablo 24. Tümör lokalizasyonuna göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

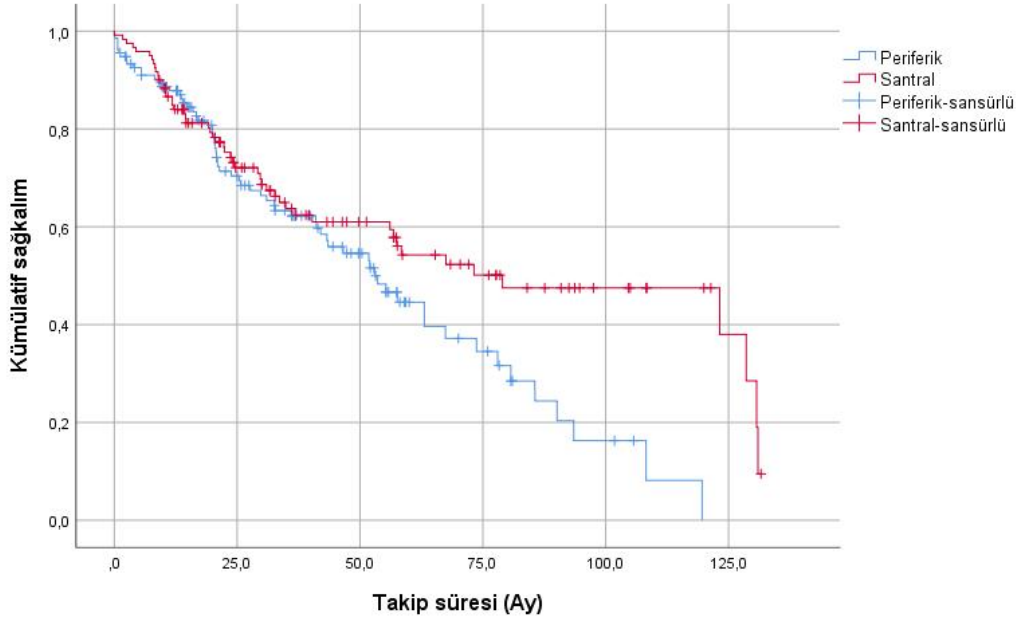
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
Yerleşim bölgesi		0,043		0,033
Santral	82,0		77,5	
Periferik	65,4		55,9	

Tablo 25. Tümör lokalizasyonuna göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
Yerleşim bölgesi		0,043		0,033
Santral	58,0±5,2		54,2±5,5	
Periferik	53,2±5,2		44,6±5,5	



Şekil 8. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalım grafiği



Şekil 9. Tümör lokalizasyonuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

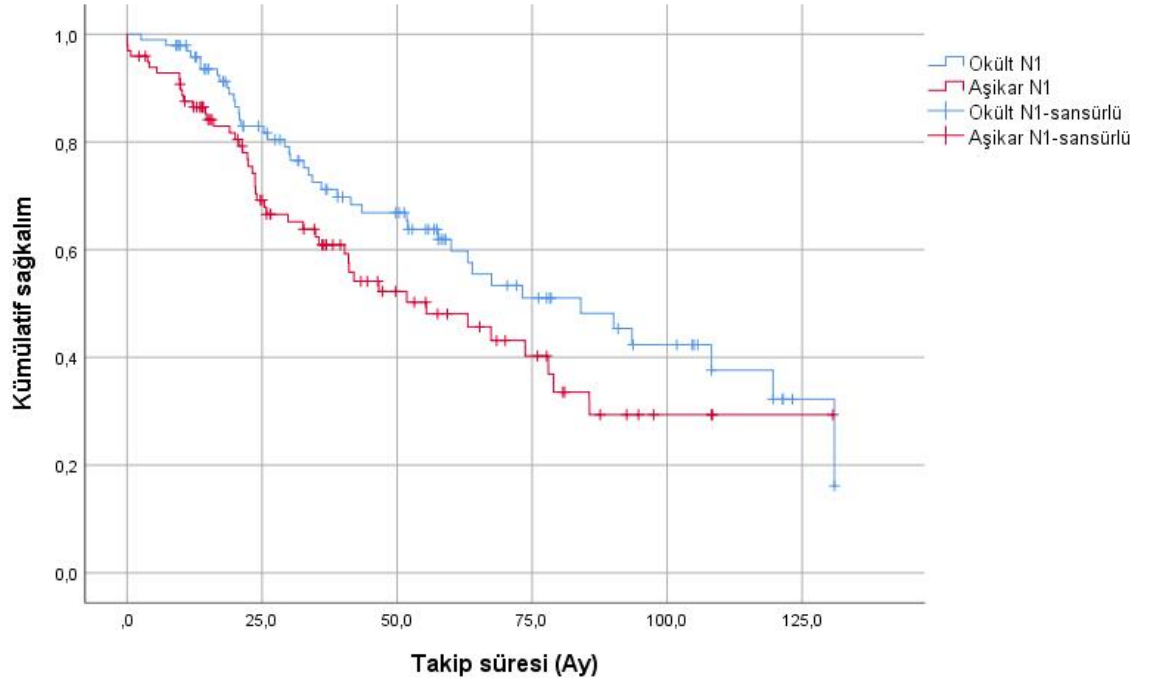
Okült N1 nodal metastazı olan hastalarda aşikâr N1 nodal metastazı olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun ortalama genel sağkalım süresi ve daha yüksek 5 yıllık sağkalım oranı bulundu. Benzer farklılık hastalıksız sağkalım değerlerinde de bulunmuş olmasına rağmen buradaki farklılık istatistiksel anlamlılığa erişemedi ($p=0,078$)(Tablo 26 ve 27) (Şekil 10 ve 11).

Tablo 26. Klinik N1 varlığına göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

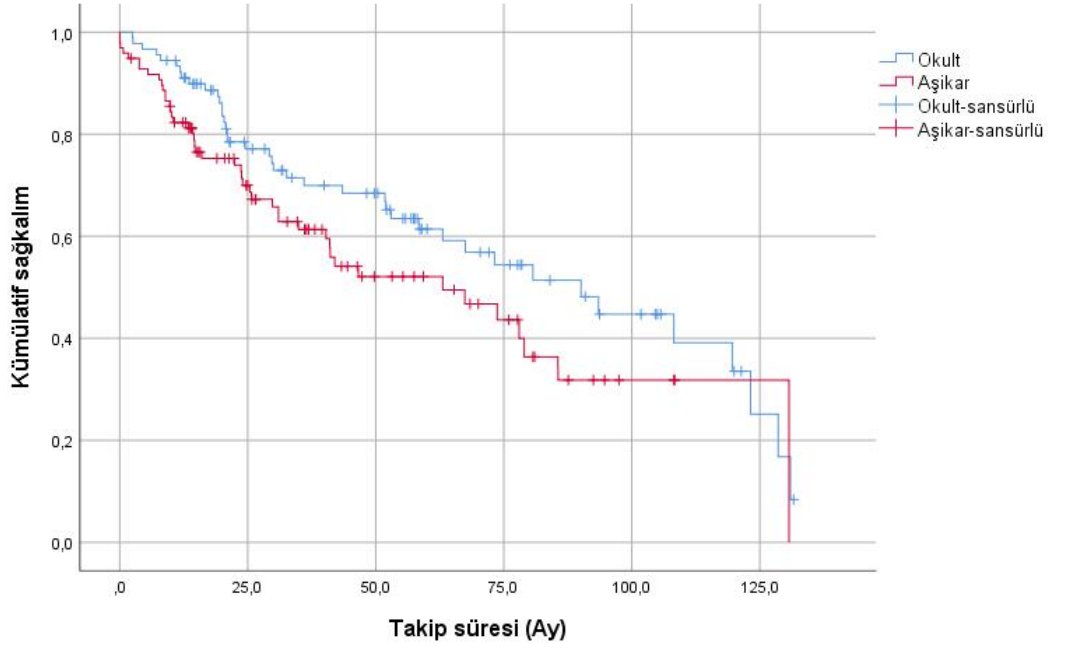
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
N1		0,05		0,078
Okült	79,5±5,7		76,5±5,6	
Aşikar	65,4±6,0		64,5±6,2	

Tablo 27. Klinik N1 varlığına göre 5 yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
N1		0,05		0,078
Okült	59,8±5,8		57,5±5,8	
Aşikar	48,1±6,1		49,7±5,9	



Şekil 10. Klinik N1 durumuna göre genel sağkalım grafiği



Şekil 11. Klinik N1 durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

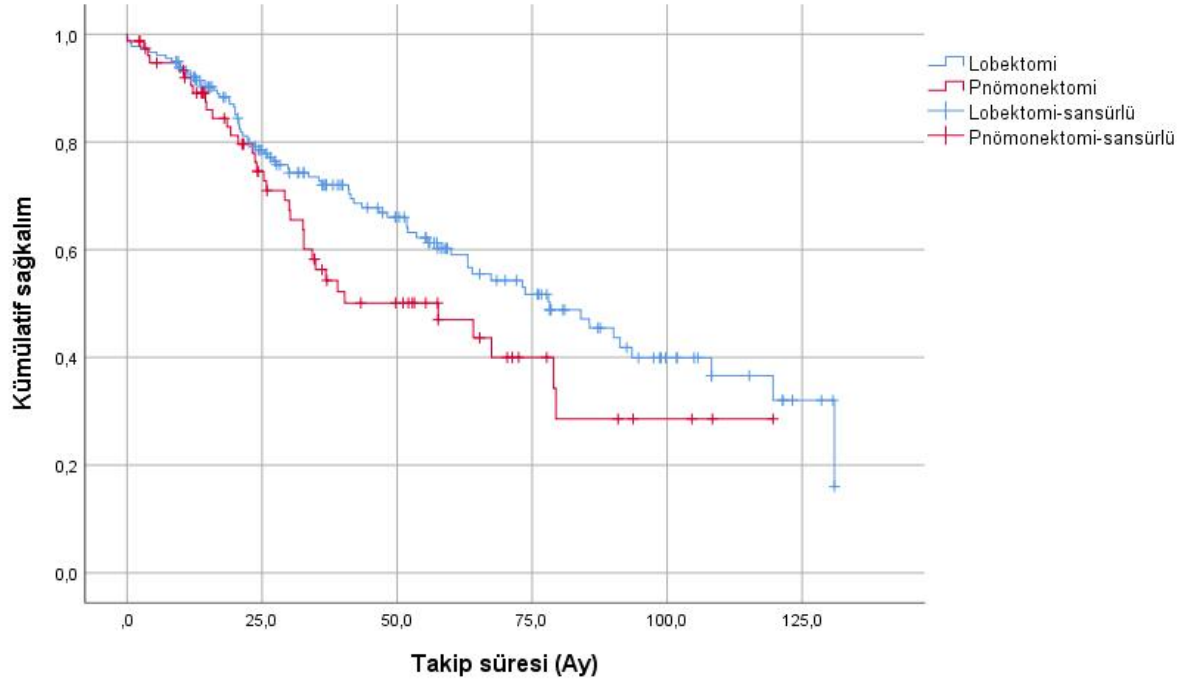
Lobektomi uygulanan hastalarda pnömonektomi uygulananlara göre ortalama genel sağkalım süresi daha uzun ve 5-yıllık sağkalım oranı daha yüksek bulundu fakat bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p=0,08$). Benzer sağkalım avantajı hastalıksız sağkalım değerlerinde de mevcuttu. Lobektomi uygulanan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi uzun ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$) (Tablo 28 ve 29) (Şekil 12 ve 13).

Tablo 28. Operasyon tiplerine göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

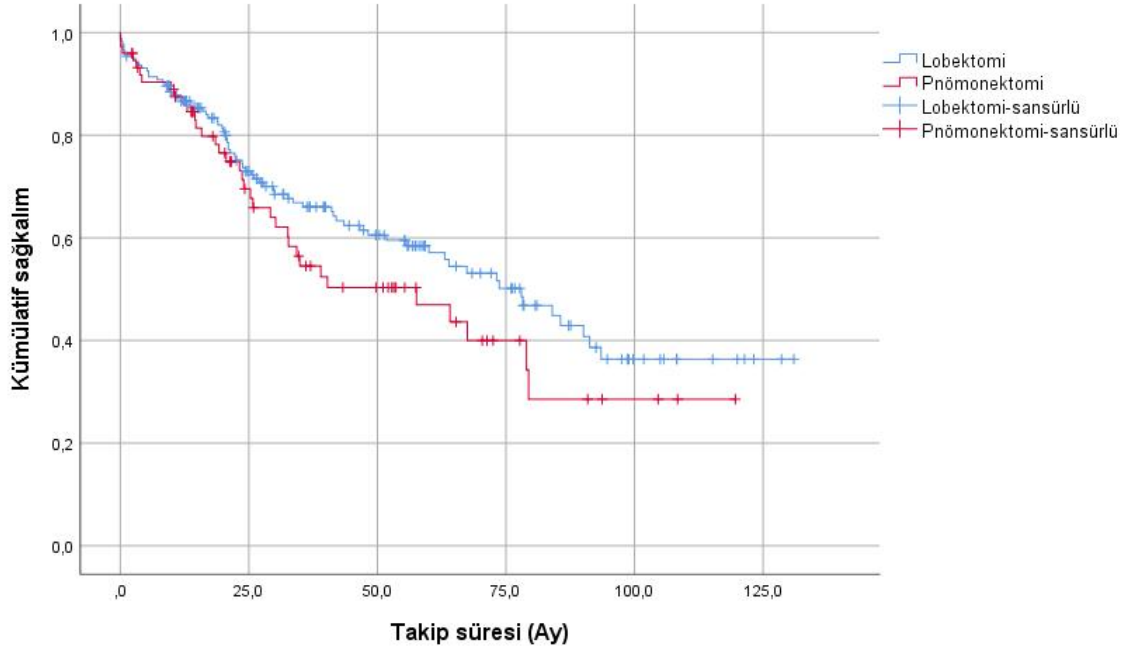
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
Operasyon		0,08		0,019
Lobektomi	77,6±4,3		72,1±4,4	
Pnömonektomi	61,2±6,2		51,7±5,6	

Tablo 29. Operasyon tiplerine göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
Operasyon		0,08		0,019
Lobektomi	59,0±4,3		54,1±4,6	
Pnömonektomi	47,0±6,9		37,3±7,1	



Şekil 12. Operasyon tipine göre genel sağkalım grafiği



Şekil 13. Operasyon tipine göre hastalıksız sağkalım grafiği

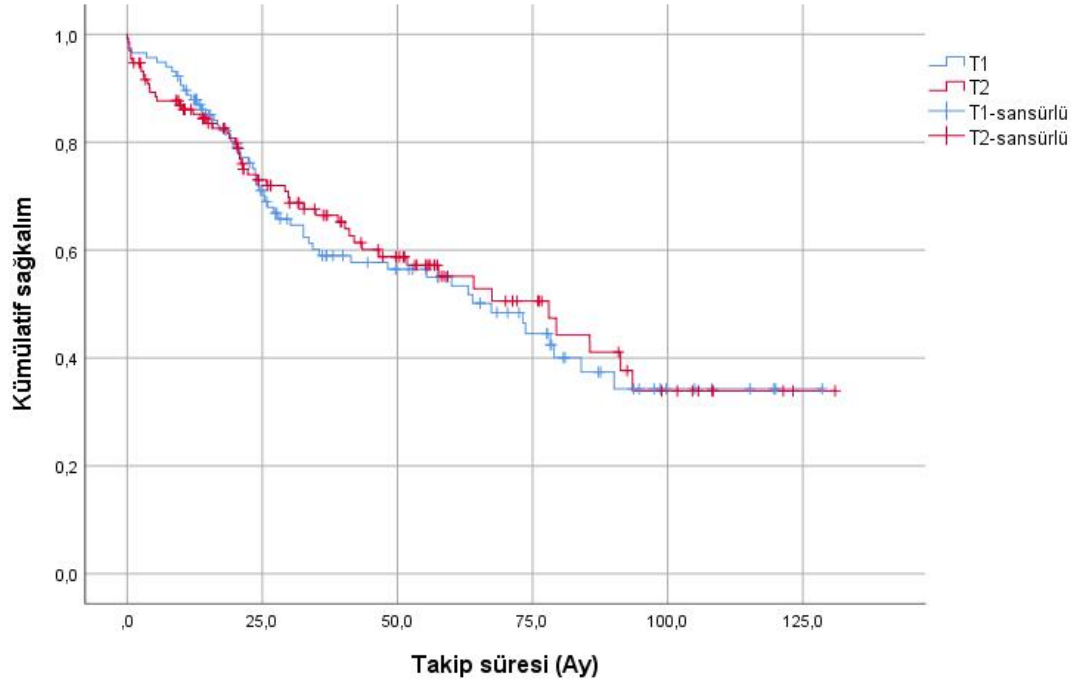
T1/T2, N1 nodal metastaz seviyeleri ve N1 pozitif istasyon sayıları arasında hastalıksız veya genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 30-35) (Şekil 14-19).

Tablo 30. T evresine göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

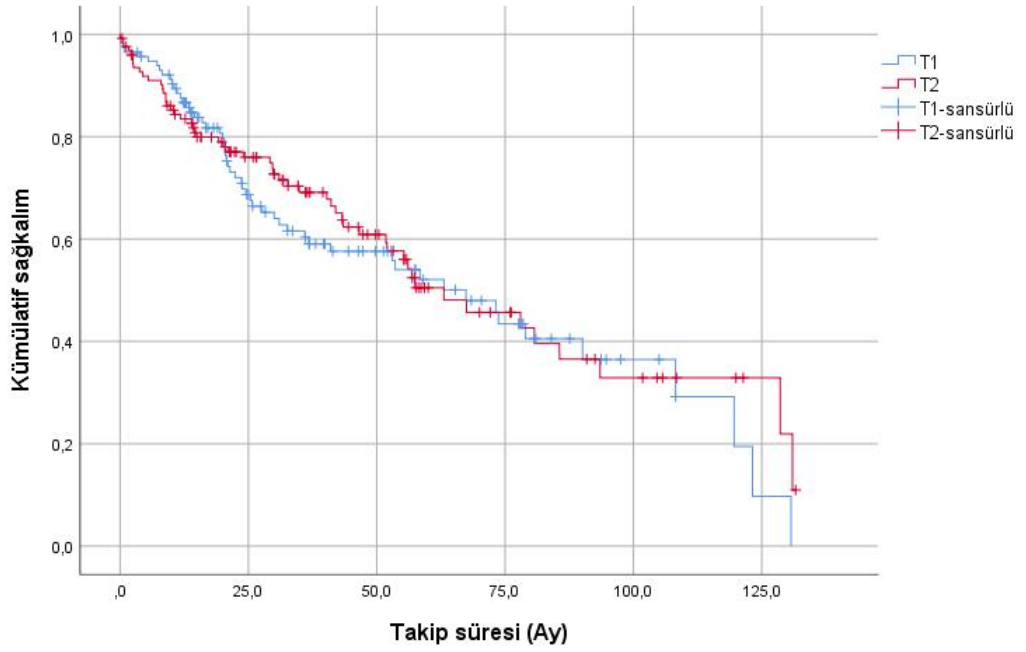
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
T		0,712		0,532
T1	72,2±5,0		65,6±5,3	
T2	75,3±5,3		68,8±5,3	

Tablo 31. T evresine göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
T		0,712		0,532
T1	56,7±5,1		50,2±5,5	
T2	55,8±5,3		48,0±5,6	



Şekil 14. T evresine göre genel sağkalım grafiği



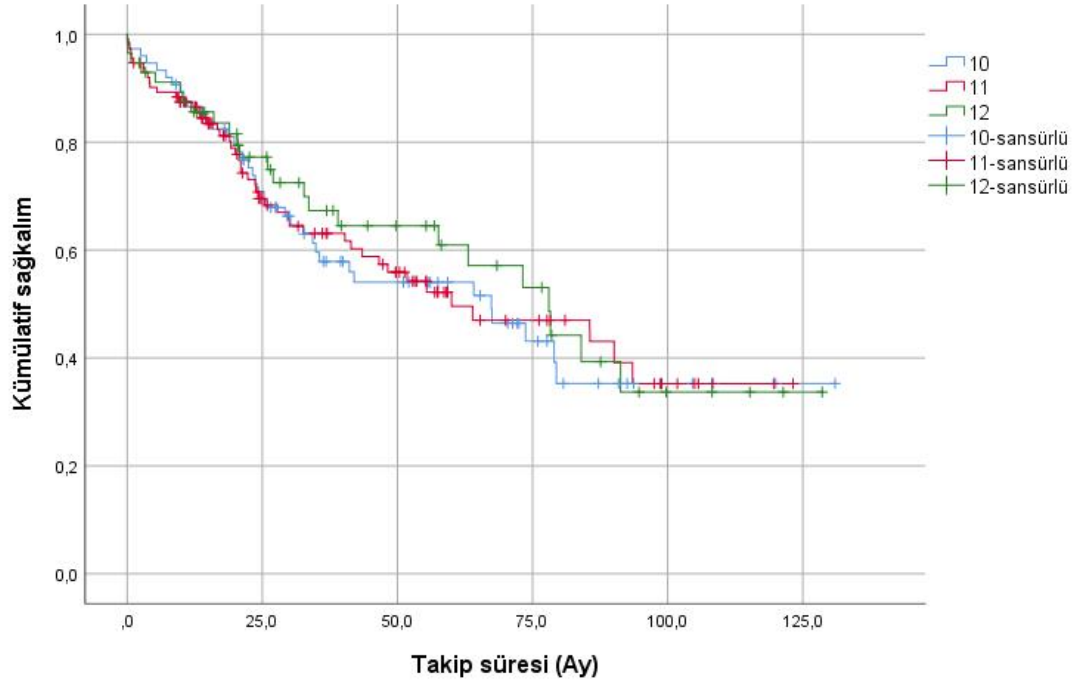
Şekil 15. T evresine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Tablo 32. Nodal metastaz istasyonlarına göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

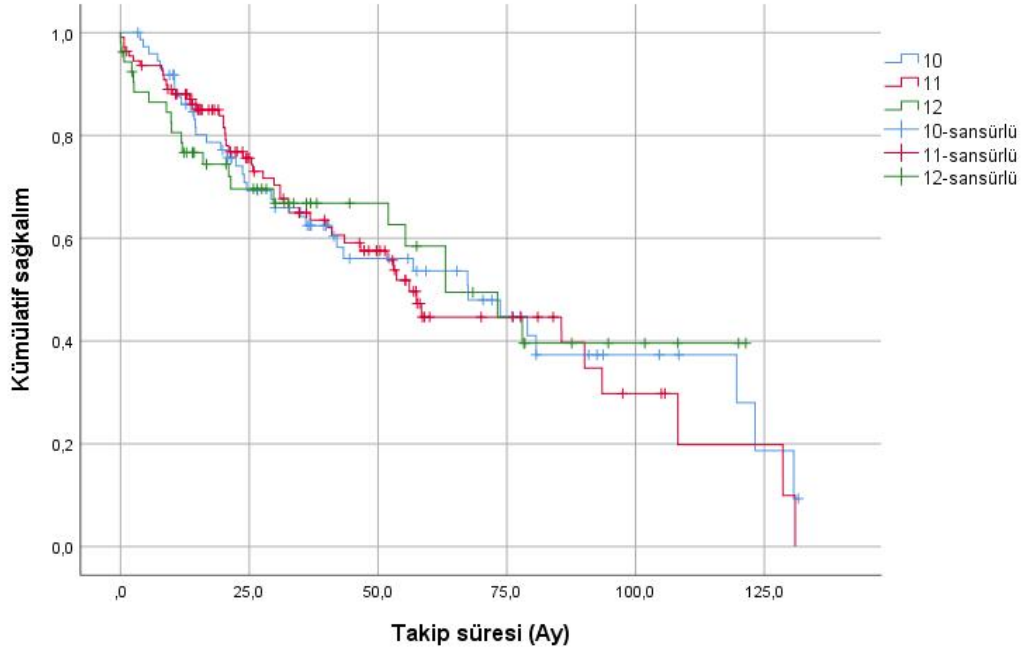
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
N		0,775		0,909
10	71,0±6,3		69,1±6,5	
11	73,3±5,7		64,2±5,7	
12	77,1±7,2		65,3±7,3	

Tablo 33. Nodal metastaz istasyonlarına göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
N		0,864		0,909
10	54,0±6,2		52,8±6,5	
11	52,2±5,7		42,8±6,2	
12	60,9±7,6		51,5±8,2	



Şekil 16. Nodal metastaz istasyonlarına göre genel sağkalım grafiği



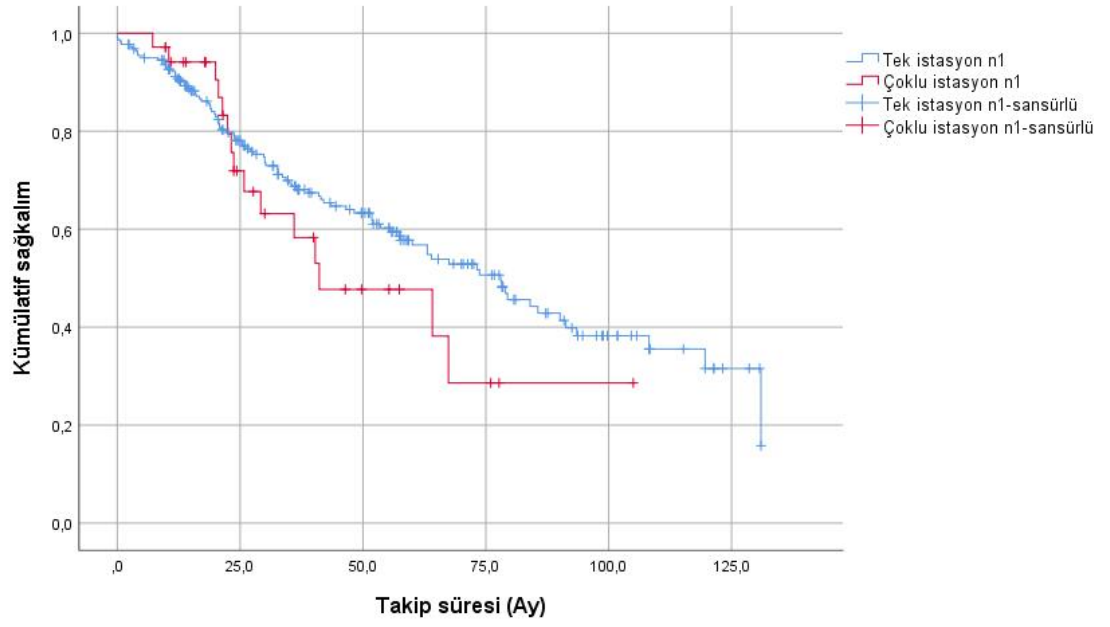
Şekil 17. Nodal metastaz istasyonlarına göre hastalıksız sağkalım grafiği

Tablo 34. N1 nodal metastaz tespit edilen istasyon sayılarına göre genel ve hastalıksız sağkalım değerleri

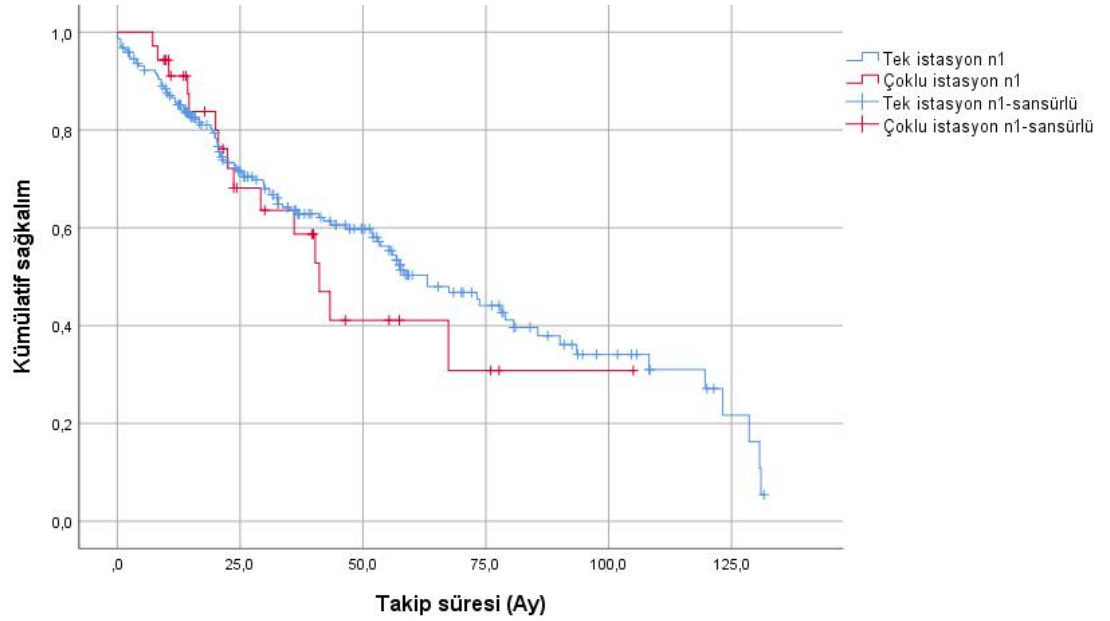
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
İstasyon sayısı		0,256		0,525
Tek	75,4±3,9		68,5±4,0	
Çoklu	56,4±7,7		54,9±8,1	

Tablo 35. N1 nodal metastaz tespit edilen istasyon sayılarına göre 5-yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
İstasyon sayısı		0,256		0,525
Tek	56,8±3,9		50,3±4,2	
Çoklu	47,7±10,6		41,1±11,0	



Şekil 18. N1 nodal metastaz istasyon sayılarına göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 19. N1 nodal metastaz istasyon sayılarına göre hastalıksız sağkalım grafiği.

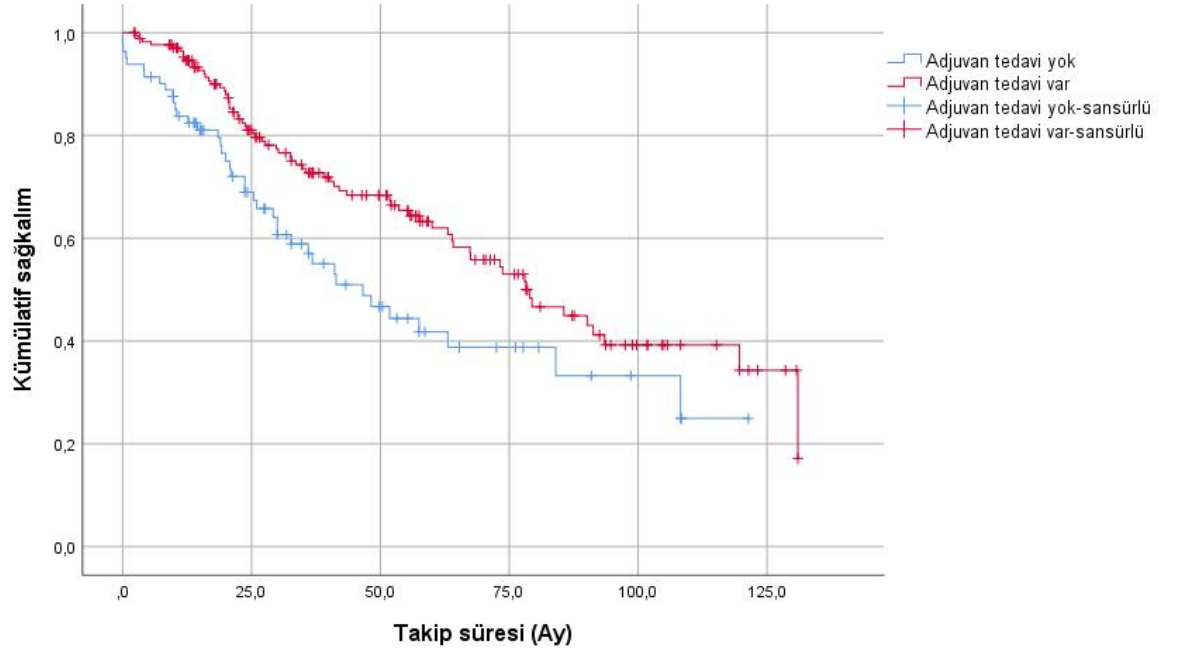
Hastalar adjuvan tedavi durumlarına göre incelendiklerinde adjuvan tedavi alan hastaların almayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun genel ve hastalıksız sağkalım süreleri ve daha yüksek 5-yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları izlendi (Tablo 36 ve 37) (Şekil 20 ve 21).

Tablo 36. Adjuvan tedavi durumlarına göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım değerleri.

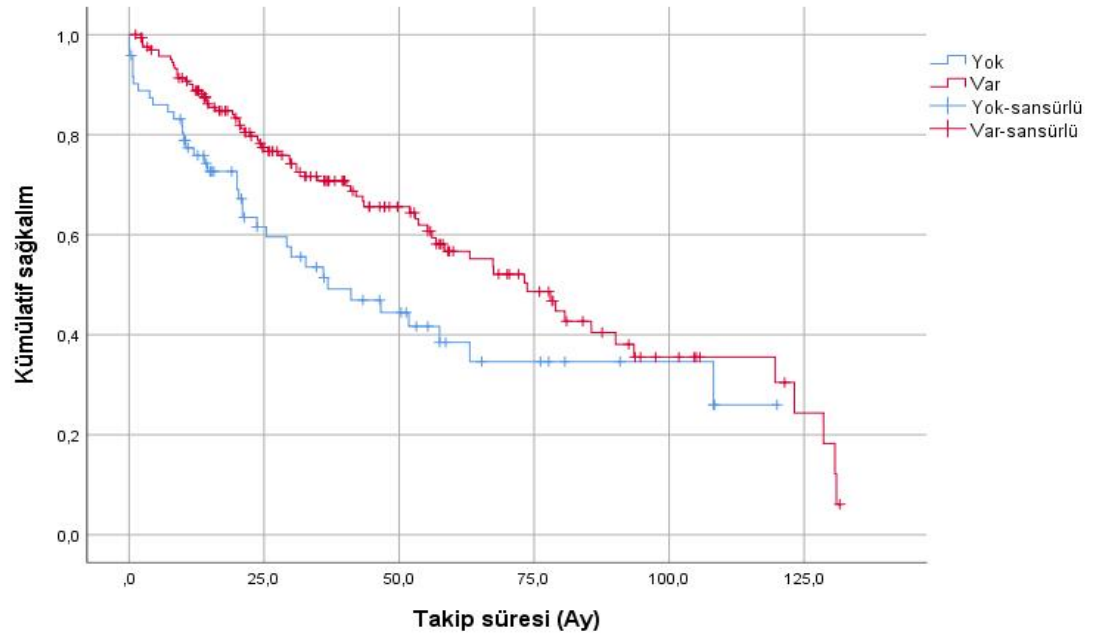
Sağkalım	Genel sağkalım (Ay)	P değeri	Hastalıksız sağkalım (Ay)	P değeri
Adjuvan tedavi		0,008		0,036
Var	79,5±4,4		71,5±4,4	
Yok	60,2±6,1		57,9±6,4	

Tablo 37. Adjuvan tedavi durumuna göre 5-yıllık sağkalım değerleri.

Sağkalım	5 yıllık genel sağkalım (%)	P değeri	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)	P değeri
Adjuvan tedavi		0,008		0,036
Var	62,0±4,4		53,3±4,8	
Yok	41,8±6,7		39,9±7,0	



Şekil 20. Adjuvan tedavi durumuna göre sağkalım grafiği



Şekil 21. Adjuvan tedavi durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Yapılan cox-regresyon analizinde, yaş, N1 durumu ve histolojik alt tip genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız değişkenler olarak bulundu (Tablo 35 ve 36).

Tablo 36. Sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli cox-regresyon analizi

Karakteristik	P değeri	Hazard ratio	95% güven aralığı
Yaş	0,003	1,054	1,018-1,091
Rezeksiyon tipi	0,359		
Lobektomi		Referans	Referans
Pnöminektomi		1,129	0,667-2,200
Lokalizasyon	0,731		
Periferik		Referans	Referans
Santral		0,908	0,477-1,441
N1 durumu	0,041		
Okült		Referans	Referans
Aşık		1,599	1,020-2,507
Adjuvan tedavi	0,101		
Yok		Referans	Referans
Var		0,670	0,357-1,081
Histoloji	0,012		
Skvamöz hücreli karsinom		Referans	Referans
Adenokarsinom		1,994	1,149-3,448

Tablo 37. Hastalıksız sağkalıma etkili değişkenlerin çok değişkenli cox-regresyon analizi.

Karakteristik	P değeri	Hazard ratio	95% güven aralığı
Yaş	0,008	1,047	1,007-1,080
Rezeksiyon tipi	0,115		
Lobektomi		Referans	Referans
Pnöminektomi		1,526	0,909-2,802
Lokalizasyon	0,329		
Periferik		Referans	Referans
Santral		0,767	0,441-1,386
N1 durumu	0,05		
Okült		Referans	Referans
Aşık		1,478	0,102-2,342
Adjuvan tedavi	0,185		
Yok		Referans	Referans
Var		0,726	0,430-1,163
Histoloji	0,048		
Skuamöz hücreli karsinom		Referans	Referans
Adenokarsinom		1,683	1,004-2,823

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserinde bölgesel lenf nodlarının durumu güçlü bir prognostik indikatör olup tedavi stratejisinin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir (14-17,59-61).

Her ne kadar 8. TNM evrelemesinde nodal evreleme ile ilgili değişiklik yapılmamış olsa da N1 ve N2 kategorileri kendi içlerinde prognoz üzerinde etkili olabilecek değişkenler barındırmaktadır. N1 kategorisi için bu değişkenlerden başlıcaları şunlardır (17,61,62):

- N1 nodal metastaz sayısı (tek/çoklu)
- N1 nodal metastaz seviyesi (hiler/lober)
- Lenf nodu invazyon paterni (metastaz/direkt invazyon)
- Aşikâr ya da okült metastaz.

Jonnalagadda ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada N1 nodal metastaz sayısı önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (62). Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanmış 3,399 N1 pozitif hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş ve yüksek N1 nodal metastaz sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Çalışmamızda tek istasyon ve çoklu N1 nodal istasyon metastazı olan hastaların genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları karşılaştırılmış tek istasyon N1 pozitifliği olan hastaların çoklu istasyon pozitifliği olan hastalara göre genel ve hastalıksız sağkalım süreleri daha uzun olarak bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,256; p=0,525).

Lenf nodu metastaz sayısının yanında bir diğer önemli değişken N1 nodal metastaz seviyesidir. Shimada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10. İstasyon pozitifliğinin daha periferik yerleşimli N1 istasyonlarına göre daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş ve adeta bir N2 lenf nodu gibi davrandığını belirtilmiştir (63). N1 pozitif hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada Liu ve arkadaşları hiler zon metastazının tek ve çok değişkenli analizde artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tek değişkenli analizde HR 1.651, 95% CI 1.112–2.452; p:0.013 ve çok değişkenli analizde HR 2.595, 95% CI 1.490–4.427; p:0.001) (17).

Çalışmamızda IASLC'nin lenf nodu haritalaması kullanılarak N1 nodal metastazlar hiler ve interlober zon olarak iki grupta incelenmiş fakat sağkalım sonuçlarında istatistiksel anlamlı bir fark ortaya konamamıştır.

Yapılan çalışmalarda nodal metastaz şeklinin de prognozu etkileyebilecek bir faktör olduğu belirtilmiştir. Nakao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada N1 pozitif

hastalarda separe metastaz, direkt nodal invazyona göre anlamlı derecede kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (59).

Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak hiler lenf nodlarından bağımsız, periferik yerleşimli lezyonlarda santral lezyonu olan hastalara göre 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları daha düşük olarak bulunmuştur ($p=0,043$; $p=0,033$).

Literatüre bakıldığında N1 nodal metastaz paternleri arasında nispeten daha az üzerinde durulan önemli bir değişken de okült ya da aşikâr nodal metastaz durumudur. Preoperatif dönemde yapılan klinik eveleme çalışmalarında tespit edilemeyen nodal metastazları ifade eden “okult” tabiri hem N1 hem de N2 nodal metastazları için kullanılabilir. Robinson ve arkadaşlarının 2 cm’den küçük klinik N0 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında yaptığı çalışmada okult nodal metastaz prevalansı %14 olarak bulunmuştur (64). Bir başka çalışmada Beyaz ve arkadaşları klinik N0 hastalar arasında 16.6 % oranında okult N1 nodal metastaz tespit edilmiştir ve bu hastaların yaklaşık %50’sinin 3 cm’den küçük tümör boyutuna sahip olduğu vurgulanmıştır (65).

Çalışmamızda T1-2 N1 tanılı hastalardan 97 (%38) ‘si okult N1 metastaz saptanan hastalardan oluşmaktadır. Yapılan sağkalım analizinde okült N1 nodal metastazı olan hastaların aşikâr N1 tanılı hastalara göre 5 yıllık genel sağkalım oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p:0,05$). Ayrıca yapılan çok değişkenli analizde okult n1 nodal metastaz varlığı genel ve hastalıksız sağkalım açısından bağımsız iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur (Genel sağkalım için HR:1,599; hastalıksız sağkalım için HR:1,683).

Neticede okult N1 nodal metastaz N1 nodal metastazların azımsanmayacak bir kısmını oluşturmaktadır. Her ne kadar aşikâr nodal metastazlara göre daha iyi bir sağkalım beklentisi de olsa bu hasta grubunun tespiti doğru bir adjuvan tedavinin düzenlenebilmesi açısından büyük öneme sahiptir.

5.1 N DIŞI DEĞİŞKENLER

Çalışmamızda sağkalım üzerinde etkisi olabileceğini düşündüğümüz yaş, tümör boyutu, histoloji, rezeksiyon tipi ve adjuvan tedavi durumu gibi bazı N-dışı faktörler de incelenmiştir.

Akciğer kanseri tedavisinde yaş tek başına kemoterapi ve/veya cerrahi tedavi için kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte birçok çalışmada sağ kalımı etkileyen bağımsız bir değişken olarak bulunmuştur. Tas ve arkadaşlarının yaptığı ve 110 akciğer

kanseri hastasını kapsayan bir çalışmada 60 yaş üstü hasta grubunda sağkalım değerleri anlamlı olarak 60 yaş altına göre daha kötü bulunmuştur (66).

Onaitis ve arkadaşlarının STS göğüs cerrahisi veri tabanını (STS-GTSD) kullanarak 65 yaş ve üzeri hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada 80 yaş üzeri hasta grubunda 65-69 yaş arası gruba göre 1,72 kat artmış ölüm riski ortaya konmuştur ($p<0,001$) (67). Bu verilere rağmen literatürdeki genel kanı hastaların sadece yaşına bakılara değerlendirilmemesi ve erken evre akciğer kanseri tanılı, komorbid durumu olmayan iyi kondisyona sahip ileri yaşlı hastaların cerrahi tedaviden mahrum bırakılmaması gerektiği yönündedir (68).

Çalışmamızda 60 yaş üzeri hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak genel ve hastalıksız sağkalım değerlerinin daha kötü olduğu görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analizde de ileri yaş bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (Genel sağkalım için HR:1,054; hastalıksız sağkalım için HR:1,047). Ayrıca çalışmamızda komorbid durum varlığı ile birlikte ileri yaş artmış operatif mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Tümör boyutu akciğer kanseri tanılı hastalar için iyi bilinen bir prognostik faktördür. Yapılan çalışmalar büyük tümör boyutunun erken evre, lokal ileri hastalık ve yaygın nodal tutulum gibi birçok kategoride sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olan bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (69). Çalışmamızda T1 ve T2 hasta grupları arasında genel ve hastalıksız sağkalım değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0,712;0,512$).

Literatürde histolojik subtiplere ait sağkalım verileri değişkenlik göstermektedir. Holmes ve arkadaşlarının T1N1 grubu hastalarda gerçekleştirdikleri bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların sağkalımları adenokarsinoma göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur (70). Bu sonuçları destekleyecek şekilde Chansky ve arkadaşlarının cerrahi rezeksiyon uygulanan ve evreleri I ile IIIA arasında değişen 9,137 hastada yaptıkları çalışmada skuamöz hücreli akciğer kanserinde daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmiştir (71).

Martini ve ark. ve Yano ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise skuamöz hücreli akciğer kanserinde non-skuamöz akciğer kanseri grubuna göre sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (72,73).

Çalışmamızda skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda adenokarsinoma göre 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çok değişkenli analizde adenokarsinom bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (Genel sağkalım için HR:1,994; hastalıksız sağkalım için HR:1,683).

Sağkalım üzerinde etkisi olabilecek bir diğer N dışı faktör de rezeksiyon genişliğidir. Yapılan çalışmalarda pnömonektomi uygulanan hastalarda %10'a varan

operatif mortalite oranları bildirilmiştir (74). Bunun yanında operasyon sonrası ilk 6 ayda kardiyopulmoner hastalıklar gibi kanser progresyonu dışı nedenlere bağlı ölümler pnömonektomi uygulanan hastalarda daha sık izlenmektedir. Sleeve rezeksiyonlardaki temel amaç pnömonektominin artmış erken ve geç dönem operatif mortalite ve morbidite oranlarını düşürmektir. Çalışmamızda pnömonektomi ve lobektomi uygulanan hastalar arasında operatif mortalite oranları açısından fark izlenmemiştir. 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları pnömonektomi uygulanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bulunan bu fark hastalıksız sağkalım değerleri için istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,019$) genel sağkalım değerleri için istatistiksel anlamlılık yakalanamamıştır ($p=0,08$).

Yüksek rekürrens riski nedeniyle N1 nodal metastaz durumunda komplet cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi önerilmektedir ve değişik serilerde ve metaanalizlerde sağkalım faydası gösterilmiştir (75-78). Çalışmamızda tolere edemediği veya almak istemediği için endike olduğu halde adjuvan tedavi verilemeyen bir grup mevcuttur. Bu grup adjuvan tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım değerlerinin tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olarak daha kötü olduğu görülmüştür. Fakat çok değişkenli analizde adjuvan tedavi durumu genel veya hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir faktör olarak bulunamamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamızda veriler retrospektif olarak toplanmış ve bu nedenle çalışmanın retrospektif doğası gereği olguların seçimi ile ilgili olası yanlılık yadsınamaz. Çalışmaya dahil edilen hastalar ile ilgili veriler hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi verileri ile sınırlıdır. Hastaların rezeksiyon materyallerine ait patoloji raporları farklı patologlar tarafından farklı şablonlar ile sunulmuştur. Aynı patoloğa ait yeni ve eski tarihli raporlar arasında da şablon açısından farklılıklar olabildiği gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmamıza disekt edilen lenf nodu sayısı, hücresel atipi derecesi ve adenokarsinom subtipleri gibi parametreler dahil edilememiştir.

6. SONUÇ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde nodal evreleme prognoz ve uygun tedavinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. N1 nodal hastalık kendi içerisinde nodal tutulum paternleri ve N-dışı faktörler açısından heterojen bir grubu temsil etmekte ve bu heterojeniteye paralel olarak sağkalım ve prognoza ait değerlerde de farklılıklar olması beklenmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde akciğer rezeksiyonu uygulanmış T1-2 N1 hasta grubu incelenmiş, nodal tutulum paternleri ve N-dışı değişkenler ve tüm bu değişkenlerin sağkalım ve prognoz üzerindeki etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Yapılan tek değişkenli analizlerde, N1 nodal hastalık paternleri değerlendirildiğinde tek istasyon N1 tutulumunun çoklu istasyona, okült N1 lerin aşıkâr N1'lere ve santral lezyonların periferik lezyonlara göre üştün genel ve hastalıksız sağkalım sonuçları gösterdiği belirlenmiştir. N1 istasyonları (10-11-12) arasında ise istatistiksel anlamlı sağkalım farkı bulunamamıştır.

N-dışı değişkenler değerlendirildiğinde ise tek değişkenli analizlerde 60 yaş altında 60 yaş üştüne, skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda adenokarsinoma, lobektomi uygulananlarda pnömonektomiye ve adjuvan tedavi alanlarda almayanlara göre hastalıksız ve genel sağkalım üştünlüğü izlenmiştir. T1 ve T2 arasında ise sağkalım değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapılan çok değişkenli analizlerde yaş, N1 durumu (okült/aşıkâr) ve histolojik tip genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi olan bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur.

Çalışmamız sonuçlarının teyit edilmesi ve daha ayrıntılı subgrup analizlerinin yapılabilmesi için daha geniş katılımlı hasta gruplarını içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek sonuçlar evreleme sisteminin güncellenmesinde veya yeni evreleme sistemlerinin oluşturulmasında yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220-233. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06
2. Hasse C. Cancerous tumors in the respiratory organs. In: Swaine W. editor. *An Anatomical Description of the Diseases of the Organs of the Circulation and Respiration.* England, London: Sydeham Society, 1846:370-5
3. Rubin SA. Lung cancer: past, present, and future. *J Thorac Imaging* 1991;7:1-8. 10.1097/00005382-199112000-00003
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516. PMID: 21351269.
5. Cao J, Yuan P, Wang Y, Xu J, Yuan X, Wang Z, et al. Survival rates after lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* (2018) 105:1483–91. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.032
6. Smeltzer MP, Faris N, Yu X, Ramirez RA, Ramirez LE, Wang CG, et al. Missed intrapulmonary lymph node metastasis and survival after resection of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* (2016) 102:448–53. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.096
7. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709-718. doi:10.21037/qims.2018.08.02
8. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:138-55. 10.3322/caac.21390
9. Rami-Porta R, Goldstraw P. Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer. *Eur Respir J* 2010;36:237-9. 10.1183/09031936.00016210
10. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:1675-84.

11. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions ; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the 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. 10.1016/j.jtho.2015.09.009
12. Rami-Porta R, Bolejack V. Reply to “Inclusion of lymphangitis as a descriptor in the new TNM staging of lung cancer: Filling up the blank spaces”. *J Thorac Oncol* 2015;10:e119-20. 10.1097/JTO.0000000000000683
13. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W, Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 May;45(5):787-98. doi: 10.1093/ejcts/ezu028. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24578407.
14. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jul;118(1):145-53. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70153-4. PMID: 10384197
15. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Stalpaert G, Nackaerts KL, Lerut TE, Demedts MG. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. Leuven Lung Cancer Group. *Ann Thorac Surg*. 1997 May;63(5):1441-50. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00314-7. PMID: 9146340.
16. Saito M, Kato H. Prognostic factors in patients with pathological and N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;14(1):1-2. PMID: 18292731.
17. Liu CY, Hung JJ, Wang BY, Hsu WH, Wu YC. Prognostic factors in resected pathological N1-stage II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):649-55. doi: 10.1183/09031936.00058512. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22835612.
18. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):889-902. doi: 10.1183/13993003.00359-2016. Epub 2016 May 12. PMID: 27174888.
19. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*. 2015;10(9):1243-60.

20. Cagle PT, Allen T. Advances in surgical pathology: lung cancer: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
21. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic proceedings*. 2008;83(5):584-94.
22. Goksel T, Eser S, Guclu SZ, Karadag M, Cilli A, Ozlu T, et al. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A lung cancer mapping project in Turkey (LCMPT)]. *Eur Respiratory Soc*; 2013.
23. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung cancer*. 1997;17(1):1-60.
24. Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KS, Lam S, Lam WL, Martinez VD. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Health*. 2012;11:89. Published 2012 Nov 22. doi:10.1186/1476-069X-11-89
25. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Perez-Rios M, Castro-Bernardez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in galicia, spain. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(6):951–958. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0146-T.
26. Cullen WR, Reimer KJ. Arsenic speciation in the environment. *Chem Rev*. 1989;89:713. doi: 10.1021/cr00094a002.
27. Styblo M, Drobna Z, Jaspers I, Lin S, Thomas DJ. The role of biomethyl-ation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ Health Persp*. 2002;110:767. doi: 10.1289/ehp.02110s5767.
28. Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Vasken Aposhian H. Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;163(2):203–207. doi: 10.1006/taap.1999.8872.
29. Aljandali A, Pollack H, Yeldandi A, Li Y, Weitzman SA, Kamp DW. Asbestos causes apoptosis in alveolar epithelial cells: role of iron-induced free radicals. *J Lab Clin Med*. 2001;137(5):330–339. doi: 10.1067/mlc.2001.114826.
30. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1):258. Published 2019 Dec 30. doi:10.3390/ijerph17010258
31. Mu L, Liu L, Niu R, Zhao B, Shi J, Li Y, Swanson M, Scheider W, Su J, Chang SC, et al. Indoor air pollution and risk of lung cancer among chinese female non-smokers. *Cancer Causes Control*. 2013;24:439–450. doi: 10.1007/s10552-012-0130-8.

32. Braun MM, Caporaso NE, Page WF, Hoover RN. Genetic component of lung cancer: Cohort study of twins. *Lancet*. 1994;344:440–443. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91770-1.
33. Kang JU, Koo SH, Kwon KC, Park JW, Shin SY, Kim JM, Jung SS. High frequency of genetic alterations in non-small cell lung cancer detected by multi-target fluorescence in situ hybridization. *J Korean Med Sci*. 2007;22(Suppl):S47–S51. doi: 10.3346/jkms.2007.22.S.S47.
34. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):535-542. doi:10.3892/ol.2016.5518.
35. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, 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(5 Suppl):e211S-e50S.
36. 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(5 Suppl):e278S-e313S.
37. Hi P, Carbone D, Johnson D, JD M, AT T. Lung Cancer: Principles and Practice. . 3rd Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 339 p.
38. Akkoçlu A, Savaç G, Göksel T, Yılmaz U, Grubu. AvPMÇ. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık San. Ve Tic.Ltd.ğti.; 2008.
39. Bayram N, Borekci S, Uyar M, Bakir K, Elbek O. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008 Jul-Sep;50(3):273-6. PMID: 18630793.
40. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology*. 2001;33(1):13-6.
41. Piplani S, Mannan R, Lalit M, Manjari M, Bhasin TS, Bawa J. Cytologic-radiologic correlation using transthoracic CT-guided FNA for lung and mediastinal masses: our experience. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2014;2014:343461. doi:10.1155/2014/343461
42. Shannon JJ, Bude RO, Orens JB, Becker FS, Whyte RI, Rubin JM, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1424-30.
43. Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(12):960-8.

44. von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1510–5.
45. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY et al. Real-time endo-bronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008;134:368–74.
46. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax* 2008;63:526–31.
47. Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-M. Negative predictive value of positron emission tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81–9.
48. Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, Sanchez M, Arguis P, Lomeña F et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:93–100.
49. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W et al. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? *J Surg Res* 2012;178:304–14.
50. Martin-Ucar AE, Chetty GK, Vaughan R, Waller DA. A prospective audit evaluating the role of video-assisted cervical mediastinoscopy (VAM) as a training tool. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;26:393–5.
51. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and re-mediastinoscopy. *Thorac Surg Clin* 2012;22:177–89.
52. Leshber G, Sperling D, Klemm W, Merk J. Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:289–93.
53. Karfis EA, Roustanis E, Beis J, Kakadellis J. Video-assisted cervical mediastinoscopy: our seven-year experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7:1015–8.
54. Anraku M, Miyata R, Compeau C, Shargall Y. Video-assisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy: are we doing better? *Ann Thorac Surg* 2010;89:1577–81.
55. Cho JH, Kim J, Kim K, Choi YS, Kim HK, Shim YM. A comparative analysis of video-assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1007–11.

56. Yousefi-Koma A, Panah-Moghaddam M, Kalff V. The Utility of Metabolic Imaging by 18F-FDG PET/CT in Lung Cancer: Impact on Diagnosis and Staging. *Tanaffos*. 2013;12(1):16-25.
57. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek Tet al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy—the new opera-tive technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:384–90.
58. Wu Y, Han C, Gong L, Wang Z, Liu J, Liu X, Chen X, Chong Y, Liang N, Li S. Metastatic Patterns of Mediastinal Lymph Nodes in Small-Size Non-small Cell Lung Cancer (T1b). *Front Surg*. 2020 Sep 22;7:580203. doi: 10.3389/fsurg.2020.580203. PMID: 33195388; PMCID: PMC7536402.
59. Nakao M, Yoshida J, Ishii G, Kawase A, Maeda R, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic impact of node involvement pattern in pN1 non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10):1576-82. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec7e70. PMID: 20802346.
60. Rocco G, Nason K, Brunelli A, Varela G, Waddell T, Jones DR. Management of stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: a transatlantic perspective†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(4):1025-1027. doi:10.1093/ejcts/ezw040
61. Rena O. The "N"-factor in non-small cell lung cancer: staging system and institutional reports. *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3049-3052. doi:10.21037/jtd.2016.11.37
62. Jonnalagadda S, Smith C, Mhango G, Wisnivesky JP. The number of lymph node metastases as a prognostic factor in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Chest*. 2011;140(2):433-440. doi:10.1378/chest.10-2885
63. Shimada Y, Tsuboi M, Saji H, Miyajima K, Usuda J, Uchida O, Kajiwarra N, Ohira T, Hirano T, Kato H, Ikeda N. The prognostic impact of main bronchial lymph node involvement in non-small cell lung carcinoma: suggestions for a modification of the staging system. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov;88(5):1583-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.065. PMID: 19853116.
64. Robinson EM, Ilonen IK, Tan KS, Plodkowski AJ, Bott M, Bains MS, Adusumilli PS, Park BJ, Rusch VW, Jones DR, Huang J. Prevalence of Occult Peribronchial N1 Nodal Metastasis in Peripheral
65. Beyaz F, Verhoeven RLJ, Schuurbiers OCJ, Verhagen AFTM, van der Heijden EHF. Occult lymph node metastases in clinical N0/N1 NSCLC; A single center in-depth analysis. *Lung Cancer*. 2020 Dec;150:186-194. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.022. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33189983.
66. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;6(5):1507-1513. doi:10.3892/ol.2013.1566
67. Onaitis MW, Furnary AP, Kosinski AS, Kim S, Boffa D, Tong BC, Cowper P, Jacobs JP, Wright CD, Putnam JB Jr, Fernandez FG. Prediction of Long-Term Survival After Lung Cancer Surgery for Elderly

Patients in The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):309-316. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.071. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174391.

68. Yang CJ, Brown A, Deng J, Lui N, Backhus L, Shrager J, D'Amico T, and Berry MF. The Oldest Old: A National Analysis of Outcomes for Patients 90 Years or Older with Lung Cancer. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.027.

69. Zhang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Xing Y, Lee JJ, Kim ES, William WN Jr. Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *J Thorac Oncol*. 2015 Apr;10(4):682-90. doi: 10.1097/JTO.0000000000000456. PMID: 25590605; PMCID: PMC4368494.

70. Holmes EC. Treatment of stage II lung cancer (T1N1 and T2N1). *Surg Clin North Am* 1987; 67: 945.

71. Chansky K, Sculier J-P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 792–801.

72. Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 460–465.

73. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, et al. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1398–1402.

74. Rodríguez M, Gómez Hernández MT, Novoa NM, Aranda JL, Jiménez MF, Varela G. Poorer Survival in Stage IB Lung Cancer Patients After Pneumonectomy. *Arch Bronconeumol*. 2015 May;51(5):223-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2014.09.007. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25454899.

75. Artal Cortés Á, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(2):191-197. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.01

76. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Dunant RJS, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.

77. Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(5):403-410. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.07.01

78. Coleman BK, Curtis LH, Onaitis MW, D'Amico TA, Berry MF. Adjuvant chemotherapy after resection of N1 non-small cell lung cancer: differential impact of new evidence on physician and patient decisions. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):243-251. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.42