



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GGS, KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
GGS CERRAHİSİ KLİNİğİ

EVRE 1 KÜÇÜK HÜCRE DIşI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)
NEDENİ İLE LOBER VE SUBLOBER REZEKSİYON YAPILAN
HASTALARIN UZUN DÖNEM SAğ KALIMLARININ
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Melek Didem Aydemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2021



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SIYAMI ERSEK GGS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

GGS CERRAHİSİ KLİNİğİ

EVRE 1 KÜÇÜK HÜCRE DIşI AKCİğER KANSERİ (KHDAK)
NEDENİ İLE LOBER VE SUBLOBER REZEKSİYON YAPILAN
HASTALARIN UZUN DÖNEM SAğ KALIMLARININ
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Melek Didem Aydemir

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Bülent Aydemir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iii
TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. ANATOMİ	3
2.1.1. Lenfatik Sistem	4
2.1.1.1. İntrapulmoner Lenf Nodları.....	5
2.1.1.2. Bronkopulmoner Lenf Nodları	5
2.1.1.3. Lober Bronkopulmoner Lenf Nodları.....	5
2.1.1.4. Sol Lenfatik Sistem.....	5
2.1.1.5. Sağ Lenfatik Sistem.....	6
2.1.1.6. Süperior Lenfatik Sistem	6
2.1.1.7. İnférieur Lenfatik Sistem.....	6
2.1.1.8. Sağ Akciğerin Diğer Lenf Nodları	6
2.1.1.9. Hiler Bronkopulmoner Lenf Nodları	6
2.1.1.10. Mediastinal Lenf Nodları.....	7
2.1.1.10.1. Anterior Mediastinal Lenf Nodları.....	7
2.1.1.10.2. Trakeobronşial Lenf Nodları.....	7
2.1.1.10.3. Paratrakeal Lenf Nodları	8
2.1.1.10.4. Posterior Mediastinal Lenf Nodları.....	8
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	12
2.3. ETİYOLOJİ	12
2.4. TANI-TARAMA	15
2.4.1. TANI YÖNTEMLERİ	15
2.4.1.1. SEMPTOM VE BULGULAR.....	15
2.4.1.1.1. Primer Tümöre Air Belirti ve Bulgular.....	18

2.4.1.1.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Belirti ve Bulgular.....	18
2.4.1.1.3. Ekstratorasik Metastazlara Bağlı Yakınmalar ve Semptomlar.....	8
2.4.1.1.4. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar.....	20
2.4.1.2. AKCİĞER GRAFİLERİ.....	21
2.4.1.3. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT).....	21
2.4.1.4. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG).....	21
2.4.1.5. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET-CT).....	22
2.4.1.6. BALGAM SİTOLOJİSİ.....	22
2.4.1.7. BRONKOSKOPİK YÖNTEMLER.....	22
2.4.1.8. TRANSTORASİK İĞNE ASPIRASYONU (TTİA).....	23
2.4.1.9. TORASENTEZ VE PLEVRAL BİYOPSİ.....	23
2.4.1.10. MEDİASTİNOSKOPİ VE ANTERİOR MEDİASTİNOTOMİ.....	23
2.4.1.11. VİDEO YARDIMLI TORASİK CERRAHİ (VATS).....	23
2.5. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA.....	24
2.6. EVRELEME.....	27
2.6.1. T PARAMETRESİ.....	28
2.6.2. N PARAMETRESİ.....	29
2.6.3. M PARAMETRESİ.....	29
2.6.4. TNM EVRELEMESİ.....	30
2.7. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	31
2.7.1. Evre 1 ve 2 KHDAK'de Tedavi.....	31
2.7.2. Evre 3 KHDAK'de Tedavi.....	32
2.7.3. Evre 4 KHDAK'de Tedavi.....	33
2.7.4. Oligometastatik Hastalarda Tedavi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR.....	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	66
9. EKLER.....	68

TEŞEKKÜR

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticisi ve Başhekim Prof. Dr. Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI'na,

Hastaneye başladığım ilk gün beni tüm içtenliği ile karşılayan, asistanlık sürecim boyunca ilgi ve anlayışını eksik etmeyen, deneyimleri ile bana her zaman yol gösterici olan, kliniğimizin eğitim ve idari sorumlusu saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tamer OKAY'a,

Sorulan hiçbir soruyu yanıtsız bırakmayan sevgili hocamız Doç. Dr. Muharrem ÇELİK'e, naifliğiyle örnek olan içten gülümsemesini unutmayacağım değerli ağabeyim Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM'a,

Özveri ile yardımlarını eksik etmeyen, üzerimde ayrı ayrı emekleri olan beraber çalışmış olmaktan dolayı büyük mutluluk duyduğum kıymetli uzmanlarımız, Op. Dr. Murat YAŞAROĞLU'na, Op. Dr. Oya UNCUOĞLU'na, Op. Dr. Recep USTAALIOĞLU'na, Op. Dr. Mehmet Sait ERSÖZ'e, Op. Dr. Miray ERSÖZ'e, Op. Dr. Ömer Giray İNTEPE'ye, Op. Dr. Eyüp Halit YARDIMCI'ya ve Op. Dr. Özgür GÜZEY'e,

Acısıyla tatlısıyla kader birliği yaptığım çiçeği burnunda uzman ve taze bir baba olan Op. Dr. İsmail DAL'a, ihtisas sürecindeki sabrıyla tanınan ve uzmanlık yolunda hemen arkandan gelen Dr. Burak ODABAŞI'na, güler yüzüyle bilinen Dr. Deniz Ezgi MAHMUTOĞLU'na, nöbet listelerimizin kahramanı Dr. Kemal DEMİRCAN'a, bir aile babası olan Dr. Seçkin DENİZ'e, sistemli çalışmasıyla her daim kurtarıcı Dr. Semih BULUKLU'ya, çalışma temposu ve kedi sevgisine hayran olduğum Dr. Aybiyçe Elif SİLPAĞAR'a, aramıza yeni katılan aynı zamanda da bir hukukçu olan Dr. Gökhan KIRBAŞ'a,

Kliniklerinde çalışma şansına sahip olduğum Prof. Dr. Mehmet KAPLAN'a ve ekip arkadaşlarına, Prof Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK'e ve ekip arkadaşlarına, ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde başımız ne zaman dara düşse yardımlarını eksik etmeyen Prof. Dr. Nihan YAPICI'ya ve Doç Dr. Türkan KUTSİOĞLU'na,

Hastanemizin Kardiyoloji, Kalp ve Damar Cerrahisi, Anestezi ve Reanimasyon ile Radyoloji Bölümlerindeki değerli hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Berber çalıştığım tüm hemşire, teknisyen ve personel ekibine,

Tez dönemim boyunca tüm stresimi, hüznümü ve sevincimi paylaşan başta Dr. Gizem ZAZAOĞLU ve Dr. Şeyma ÖZDEN olmak üzere tüm dost ve arkadaşlarıma,

Üzerimde ödenmez emekleri olan melek kalplim canım anneanneme, tüm zorluklarda olduğu gibi her daim yanımda olan ve bugünlere gelmemin mimarları çok sevgili annem Perihan PEKÖZ ve babam Hasan PEKÖZ'e, gönlümdeki yerleri bambaşka olan pek kıymetli annem Zehra AYDEMİR ve hayat tecrübeleriyle her daim yol göstericim olan babam Mustafa AYDEMİR'e, sadece kardeş değil aynı zamanda da en yakın dostum olan meslektaşım Dr. Çağatay PEKÖZ ve ailemize katılmasıyla bana candan bir kız kardeş armağan eden Dr. Nuray DERİN'e, ailemizin tekne kazıntısı gözümüzde hiç büyümeyen Arda PEKÖZ'e,

Öncelikle mesleki tutumunu her daim örnek aldığım, iş prensiplerine hayran olduğum aynı zamanda tez danışmanı hocam olan, en büyük destekçim ve hayattaki şansım değerli eşim Doç. Dr. Bülent AYDEMİR'e,

Ve miniğim Liyama,

Tüm kalbimle teşekkürü bir borç bilirim.

KISALTMALAR

KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği
SCC	: Skuamoz hücreli karsinom
TNM Evrelemesi	: *T (primer tümörün lokalizasyonu), * N (bölgesel lenf nodları), *
M (uzak metastaz)	
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü geni
VCSS	: Vena Cava Superior Sendromu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET-CT	: Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi
TBİA	: Transbronşial iğne aspirasyonu
TTİA	: Trastorasik iğne aspirasyonu
TBAB	: Transbronşial aspirasyon biyopsisi
EBUS	: Endobronşial ultrasonografi
EMN	: Elektromanyetik navigasyon
WHO	: World Health Organization
SRT	: Stereotaktik Radyoterapi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
FDG	: Fluoro Deoksi Glikoz
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
VATS	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bölgesel lenf nodu istasyonlarının önerilen tanımları.....	11
Tablo 2: Mesleki karsinojenler.....	13
Tablo 3: Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulgularının sıklığı.....	17
Tablo 4: Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptomlar.....	19
Tablo 5: Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar.....	20
Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer tümörleri sınıflandırması.....	24
Tablo 7: T faktörü.....	28
Tablo 8: N faktörü.....	29
Tablo 9: M faktörü.....	29
Tablo 10: TNM evrelemesi.....	30
Tablo 11: Demografik ve Klinik Bilgilere Göre Tanımlayıcı İstatistikler.....	37
Tablo 12: Genel Sağlık Analizi.....	38
Tablo 13: Değişkenlere Göre Yaşam Süreleri Bakımından Farklılıkların İncelenmesi.....	39
Tablo 14: Yaşam Sürelerine Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Akciğerin Anatomik Yapısı ve Segment Dağılımı.....	4
Şekil 2: Lenf Nodları.....	9
Şekil 3: Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Lenf Nodu İstasyonları.....	10
Şekil 4: Yapılan Operasyona Göre Sağkalım Grafiği	40
Şekil 5: Tümör Histopatolojilerine Göre Sağkalım Grafikleri.....	41
Şekil 6: T Evrelerine Göre Sağkalım Grafikleri.....	43
Şekil 7: TNM Evrelemesine Göre Sağkalım Grafikleri.....	44
Şekil 8: Lenfovasküler İnvazyon Varlığına Göre Sağkalım Grafiği.....	45
Şekil 9: Cinsiyete Göre Sağkalım Grafikleri.....	46
Şekil 10: Yaşa Göre Sağkalım Grafikleri.....	47

ÖZET

Amaç: Hastanemizde evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan hastalara uygulanan lobar ve sublobar (wedge) rezeksiyonların uzun dönem sağ kalım sonuçları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 01.01.2003-31.12.2019 tarihleri arasında hastanemizde evre 1 KHDAK tanısı alan ve opere edilen 237 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri için hastanemiz veritabanı kullanıldı ve hasta dosyaları incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, komorbid faktörler, tümör cinsi ve evresi, tümörün patolojik özellikleri sınırlı rezeksiyon yapılan grupta tümör cerrahi sınır uzaklığı, ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonlar ve uzun dönem sağ kalım açısından değerlendirildi. Takip verilerine ulaşılamayan, pnömonektomi yapılan, inkomplet rezeksiyon uygulanan, neoadjuvan tedavi uygulanan ve ikinci bir malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 237 hastanın 193'ü erkek 44'ü kadındı. Rezeksiyon uygulanan hastaların 194'üne lobektomi ve 43'üne wedge rezeksiyon uygulanmıştı. Hastaların 113'ünde adenokarsinom (%47,6), 87'sinde skuamöz hücreli karsinom (SCC) (%36,7), 23'ünde büyük hücreli karsinom (%9,7) ve 14'ünde (%5,9) diğer hücre tipleri mevcuttu. Tümör çapına göre evrelemede 13 hasta T1a (%5,48), 46 hasta T1b (%19,4), 40 hasta T1c (%16,87) ve 138 hasta T2a (%58,22) olarak sınıflandırıldı. Lobar ve sublobar rezeksiyon yapılan hastaların sağ kalım açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı, lobektomi uygulananlarda ortalama yaşam süresinin sublobar (wedge) rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. T2a evresinde olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresinin sublobar rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. T1 evresinde olanlarda ise ortalama yaşam süresi bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların evrelerine göre sağ kalım süreleri incelendiğinde, evre 1B olan hastalardan lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresinin sublobar rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastalar parankim cerrahi sınır uzaklıklarına göre karşılaştırıldıklarında, lobektomi uygulananların ortalama

yaşam sürelerinin parankim cerrahi sınır uzaklığı 0-5 mm olan sublober rezeksiyon uygulananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Evre 1 KHDAK'nin cerrahi tedavisinde farklı cerrahi yöntemler kullanılabilir. Genel olarak evre 1 KHAK hastalarda sublober rezeksiyonların uzun dönem sağ kalım sonuçları açısından tedavi için doğru seçenek olmadığı, T1 tümörlerde cerrahi sınır uzaklığı olarak 5mm'den daha fazla bir mesafe bırakılarak sublober rezeksiyon yapıldığında tedavi için yeterli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), lobektomi, sublober rezeksiyon, sağ kalım



ABSTRACT

Introduction: It is aimed to compare the long-term survival results of lobar and sublobar (wedge) resections performed in patients diagnosed with stage 1 non-small cell lung cancer (NSCLC) in our hospital.

Materialand Methods: In our study, 237 patients diagnosed with stage 1 NSCLC and operated in our hospital between 01.01.2003 and 31.12.2019 were evaluated retrospectively. Our hospital database was used for patient information and patient files were examined. The patients were evaluated in terms of age, gender, comorbid factors, tumor type and stage, pathological features of the tumor, distance from the tumor surgical margin, early postoperative complications, and long-term survival in the resection group. Patients with no follow-up data, pneumonectomy, incomplete resection, neoadjuvant therapy and a second malignancy were not included in the study.

Results: Of the 237 patients included in the study, 193 were male and 44 were female. Lobectomy was performed in 194 and wedge resection in 43 of the patients who underwent resection. Adenocarcinoma in 113 (47.6%), squamous cell carcinoma (SCC) in 87 (36.7%), large cell carcinoma in 23 (9.7%) and 14 (5.9%) patients other cell types were present. In staging according to tumor diameter, 13 patients were classified as T1a (5.48%), 46 patients were T1b (19.4%), 40 patients were T1c (16.87%), and 138 patients were classified as T2a (58.22%). It was determined that there was a statistically significant difference between the patients who underwent lobar and sublobar resection in terms of survival, and the average life expectancy of those who underwent lobectomy was found to be statistically significantly higher than the group that underwent sublobar (wedge) resection. It was determined that the average life expectancy of those who underwent lobectomy in those at T2a stage was statistically significantly higher than the group that underwent sublobar resection. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of average life expectancy in those at T1 stage. When the survival times of the patients were examined according to their stages, it was seen that the average life expectancy of patients with stage 1B who underwent lobectomy was statistically significantly higher than the group that underwent sublobar resection. When the patients were compared according to their parenchymal surgical margin distances, it was found that

the average life expectancy of those who underwent lobectomy was statistically significantly higher than those who underwent sublobar resection with a parenchymal surgical margin distance of 0-5 mm.

Conclusion: Different surgical methods can be used in the surgical treatment of stage 1 NSCLC. In general, it was concluded that sublobar resections in stage 1 SCLC patients are not the right option for treatment in terms of long-term survival results, and that when sublobar resection is performed with a surgical margin distance of more than 5 mm in T1 tumors, it may be sufficient for treatment.

Keywords: Non small cell lung cancer (NSCLC), lobectomy, sublobar resection, survival



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanserler arasında ikinci, en çok ölüme sebep olan kanserler arasında ise birinci sırada yer almakta, sıklığı ve mortalitesindeki artış nedeniyle de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. KHDAK ise akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturmaktadır (1). Genel olarak 'Küçük hücreli dışı akciğer kanseri' bir göğüs cerrahinin günümüzde en sık duyduğu ve hasta bazında karşılaştığı bir hastalık olarak tanımlanabilir.

Değerlendirilen birçok araştırmada küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) vakaların tanı konulduğu zaman genellikle ileri evrede olmaları sebebi ile gelişen tedavi olanaklarına rağmen uzun dönem sağ kalımlarının hala (5 yıllık sağ kalımları %18) oldukça düşük olduğu gözlenmektedir (2). Bu nedenle akciğer kanserinde erken evrede tanı konulabilmesi büyük önem kazanmaktadır.

Tedavi seçeneklerini belirlemek ve prognozu ön görebilmek için en önemli aşama evrelemedir. Günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) evrelemesinde, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Ocak 2017'de güncellenen sekizinci TNM (T: primer tümör; N: lenf nodu; M: metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır. TNM sınıflaması olgularda tedavi alternatiflerinin ve postoperatif prognozun belirlenmesinde çok mühim bir yer tutar(3). Bu evreleme kılavuzunda erken evre akciğer kanseri tanımlaması yenilenecek nodal tutulum olmaksızın (N0), tümör boyutu 4 cm veya daha küçük olan akciğer kanserleri evre 1A ve 1B olarak erken evre şeklinde tanımlanmıştır.

Hastaların erken evrelerde tanı aldıklarında sağkalım oranları oldukça yükselmektedir. 8. TNM klinik sınıflaması esas alındığında evrelere göre 5 yıllık sağ kalım oranları; evre IA1 için %92, evre IA2 için %83, evre IA3 için %77, evre IB için %68 iken evre IVA için %10 ve evre IVB için %0 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca cerrahi tedavi uygulanan evre 1 hasta grubunda 5 yıllık sağ kalım oranları ise T1a için %91, T1b için %86, T1c için %81, T2a için ise %66 olarak saptanmıştır (4). KHDAK'de yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, tümörün evresi,

tümörün histolojisi ve uygulanan tedavi yöntemi prognozu etkileyen faktörlerdendir. En uzun sağkalıma sahip vakalar cerrahi tedavi uygulanan ve özellikle erken evrede olan hastalardır.

Erken evre KHDAK'de kabul edilen tedavi, tıbben uygun olan hastalarda lobar rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonudur. Bugün için National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klinik uygulama guidelinese göre sublobar rezeksiyon için uygun olan şartlar; yetersiz pulmoner rezervi olan veya başka komorbiditeleri olan hasta grubunda toraks bilgisayarlı tomografisinde 2cm'den daha küçük nodülün yarısından fazlasının buzlu cam görünümünde olduğu, histopatolojik olarak tamamen adenokarsinoma in situ tanı ve tümörün ikiye katlanma zamanının 400 günden uzun olduğu hastalardır (5).

Bununla birlikte sınırdaki kapasitesi olan özellikle yaşlı ve komorbiditesi yüksek evre 1 KHDAK'li hastaların tedavisinde akciğer parankim koruyucu cerrahi işlemler (segmentektomi veya kama rezeksiyon) artmaktadır. Bu olgulardan alınan iyimser sonuçlar nedeni ile son yıllarda solunum fonksiyonunun korunması, ameliyat morbidite ve mortalitesini düşürmek ve ikinci primer akciğer kanseri gelişen olgularda cerrahi şansını koruyabilmek amacıyla sınırlı rezeksiyonlar da yapılmaktadır.

Biz de çalışmamızda evre 1 KHDAK tanı olgularda uzun dönem sağkalım açısından sublobar rezeksiyonların lobar rezeksiyonlara alternatif olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

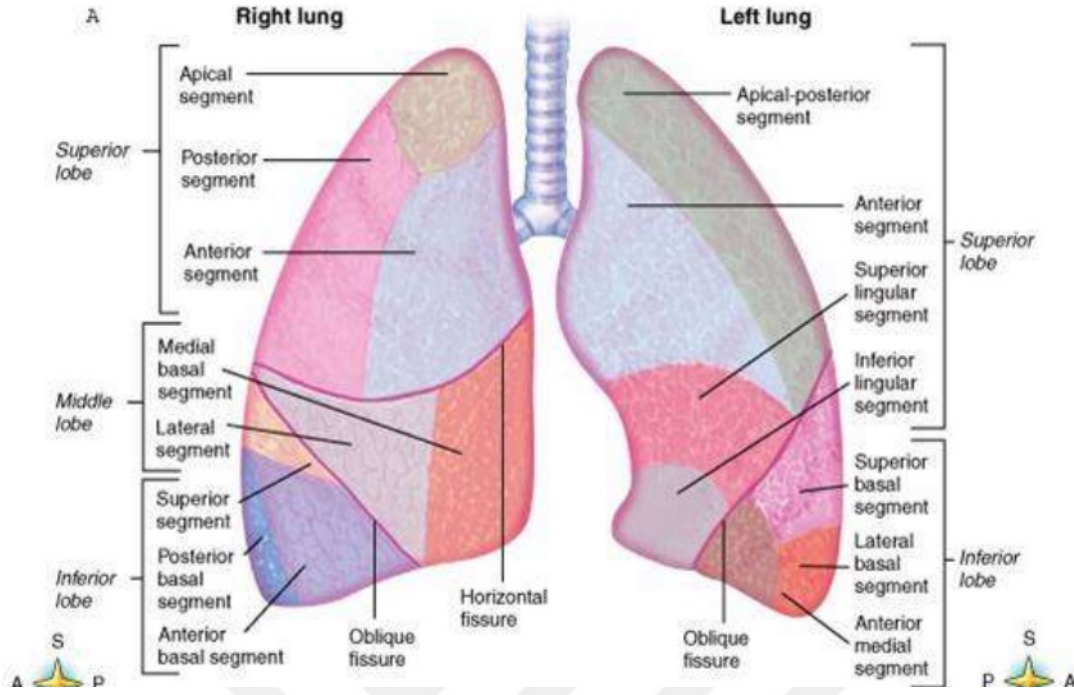
2.GENEL BİLGİLER

2. 1. ANATOMİ

Alt solunum sistemi temel olarak trakea ve akciğerlerden oluşmaktadır. Trakea, torasik kavitedeki ana hava yoludur ve uzunluğuyaklaşık olarak 11-12 cm'dir. Trakea anatomik olarak larenksin alt ucundan C6 vertebra seviyesinde başlayıp 5. torasik vertebra seviyesinde bifürkasyon yaparak sonlanmaktadır. Bu bifürkasyon bölgesine karina adı verilmektedir. Karina anatomik ve radyografik olarak torasik 4 ve 5. vertebra seviyesine denk gelmektedir. Trakea bifürkasyon bölgesinde sağ ve sol ana bronş olarak ikiye ayrılır. Sağ ana bronş sol ana bronşa göre daha kalın, daha kısa ve daha diktir. Sol ana bronş ise daha ince, daha uzun ve daha yataydır. Ana bronşlar sekonder bronş olarak bilinen lobar bronş dallarına ve lobar bronşlarda segmenter bronşlara bölünürler. Segmenter bronşlar mikroskobik yapılar olan bronşiollelere, bronşiolle alveolar duktuslara ayrılırlar (6). Bu düzeyde alveolar duktusların beslenmesi pek çok kapiller damar tarafından yapılmaktadır. Alveolar-kapiller membrandan difüzyon yoluyla oksijen ve karbondioksit değişimi burada gerçekleşir.

Kalbin yerleşiminedeni ile sağ akciğer daha büyüktür; ama hacim açısından aralarında bariz bir fark yoktur. Sağ akciğer oblik (majör) ve horizontal (minör) fissürlerle ayrılmış üst, orta ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşurken sol akciğer tek fissürle ayrılmış iki lobdan meydana gelmiştir (Şekil 1). Sağ akciğerde üst lobda apikal, anterior ve posterior, orta lobda medial ve lateral, alt lobda süperior, anterobazal, posterobazal, mediobazal ve laterobazal olmak üzere 10 segment vardır. Sol akciğerde ise üst lobda anterior, apikobazal, inferior lingula, süperior lingula, alt lobda süperior, anteriomedial, lateralve inferior olmak üzere 8 segment bulunur. Akciğerin giriş kısmına hilus pulmonis adı verilir. Hilus içerisinde pulmoner arter ve venler, bronş, lenf damarları, bronşial arter ve sinirler yer alır (6).

Mediasten ise iki akciğer arasında kalan boşluğa verilen isimdir ve içerisinde kalp, timus, özofagus, ana damarlar ve lenfatikler bulunmaktadır. Plevra, akciğerin dış yüzeyini ve diyafragmanın üst yüzeyini örten seröz bir zarıdır. İç ve dış olmak üzere iki yaprakçığa ayrılan plevranın bu iki yaprağı arasında plevral boşluk olup içerisinde plevra sıvısı vardır.



Şekil 1: Akciğerin anatomik yapısı ve segment dağılımı

2.1.1. Lenfatik Sistem

Anatomik açıdan çok önemli olan ve akciğer malignitelerinde kritik bir yayılım yolu olan yapıların başında lenfatik sistem gelmektedir. Akciğerlerin lenfatik sistemi, intrauterin 5. haftanın sonunda mezoderm tabakadan gelişmeye başlar (6,7).

Akciğerlerin yüzeysel ve derin olmak üzere iki grup lenf damar ağı bulunur. Yüzeyledeki lenf damarları plevranın hemen altında yer alır, visseral plevra ve akciğerin lenfatik drenajını sağlar. Bu lenf damarları akciğer hilusunda bulunan bronkopulmoner lenf nodlarına, buradan da trakeobronşial lenf nodlarına açılır. Derin lenf damarları bronşların submukozasında ve çevresindeki bağ dokusunda yer alır.

Majör lenf nodu grupları, aortik, subaortik aortikopulmoner pencere, paraaortik, hiler, intralobar, lobar, segmental ve subsegmental lenf nodlarıdır (Şekil 2). Sağ üst lob lenfleri hiler ve trakeobronşial lenf nodlarına dökülür. Sol üst lobun lenfleri aynı taraf venleri aracılığı ile

sağ süperior mediastene doğru ilerler (8). Sağ ve sol alt lob lenfatikleri, inferior mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ve buradan sağ superior mediastene drene olur (9) (Şekil2).

Akciğerin lenfatik damar ağı içerdiği tek yönlü kapakçıklı lenf damarları yoluyla lenf sıvısını hilusa doğru yönlendirir. Alveol duvarlarında lenfatik damarlar olmamasına rağmen bazı alveollerin etrafında peribronkovasküler lenfatik damarlar bulunur. Bu lenfatik damarlara “juksta-alveolar lenfatik damarlar” ismi verilir. İntraalveoler mayinin emilimi juksta-alveoler lenfatik kapiller aracılığı ile olmaktadır (10).

2.1.1.1.İntrapulmoner Lenf Nodları

Bu lenf nodları genellikle visseral plevranın hemen altında bulunurlar. Bu lenf nodları sadece yetişkinlerde bulunur ve daha sık olarak 50 yaşından büyük bireylerde saptanmıştır. İntrapulmoner lenf nodları nadiren bulunur (1,9,11).

2.1.1.2.Bronkopulmoner Lenf Nodları

Lober ve hiler olmak üzere iki alt grubu bulunur. Bronkopulmoner lenf nodlarının sayıları değişkenlik gösterir. Maksimum gelişimine yaşamın ilk on yılının sonunda ulaşarak daha sonra yavaş yavaş atrofiye uğrar. Bu nedenle çocuklarda erişkinlere kıyasla daha fazla sayıda bulunurlar. Pulmoner enfeksiyon, malignite dışı patolojiler ve malignite gibi durumlarda sayılarında belirgin artış olur (1,11).

2.1.1.3.Lober Bronkopulmoner Lenf Nodları

Sağ ve sol akciğerde bronşial açılanma bölgelerinde ve pulmoner damarlara yakın komşulukta yer alır (1,12,13). Sağ akciğerde lobar lenf düğümlerinin bulunduğu en yaygın iki konum, üst lob ve orta lob bronşları arasındadır. Sol akciğerde ise en yaygın yerleşim yeri sol üst lob bronşunun ve alt lob bronşlarının arasında bulunur.

2.1.1.4. Sol Lenfatik Sistem

Majör fissürde üst ve alt lob arasında yer alır. Üst ve alt lob ayrımında üst lob lingula bronşu ile yakın ilişkide sabit bir lenf nodu bulunur. Sol ana bronş membranöz kısmı boyunca devam eden bronşial arter dalı bu lenf nodunu gösterir. Diğer lenf nodları ise fissürde sol ana pulmoner arterin interlobar kısmında ve arterin dalları arasında bulunur (13).

Sol akciğerin diğer lenf nodları: sol lenfatik sisteme ek olarak sol üst lob bronşunun medial, posterior ve lateralinde de lenf nodları bulunur.

Sol alt lob lenf bezleri daha sık süperior segment bronşu çevresinde bulunurlar. Alt lobun diğer lenf nodları ise bazal segment bronşları arasında bulunur (13).

2.1.1.5. Sağ Lenfatik Sistem

Sağ akciğerdeki lenfatik sistem içindeki lenf nodları intermedier bronşa uzanır. Sağ akciğerde en sık iki lokalizasyonda bulunur: süperior ve inferior lenfatik sistem.

2.1.1.6. Süperior Lenfatik Sistem

Süperior sisteme ait bir adet lenf nodu sağ üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında majör fissürün posteriorunda ve başka bir lenf nodu da pulmoner arterin, posterior asendan arteri ile alt lob superior segment arterlerini verdiği interlobar bölümünde yer alır. Bu lenf nodu alt lob süperior segment bronşunun üzerinde yer alan sabit lenf nodu ile devam eder (13).

2.1.1.7.İnferior Lenfatik Sistem

İnferior sistemi oluşturan lenf nodları major fissür tabanında, pulmoner arterin interlobar kısmında, orta lob bronşunun hemen altında alt lob bronşuna yakın olarak bulunur (13).

2.1.1.8. Sağ Akciğerin Diğer Lenf Nodları

Diğer interlobar lenf nodları lob lokalizasyonlarına göre gruplanır. Sağ üst lob lenf nodları üst lob bronşunun üst, medial ve arkasında yer alır. Üst kısımda yer alan lenf nodları sağ ana bronşun distalindeki hiler lenf nodları ile devam eder. Orta lobdakiler orta lob bronşunun medial ve lateralinde lokalizedir. Alt lobdakiler ise süperior segment bronşunun medialinde ya da süperior segment ile bazal segment bronşları arasında bulunur (12,13).

2.1.1.9. Hiler Bronkopulmoner Lenf Nodları

Hiler lenf nodları distalde lobar, proksimalde mediastinal lenf nodları ile devam eder. Hiler bronkopulmoner lenf nodları, ana bronşun altında ya da pulmoner arter ve venler

boyunca visseral plevra içerisinde yerleşir. Bu lenf nodu grubu sağ ana bronşun superiorundan azygos venin alt sınırına ulaşır. Tisi ve ark. (14), eğer lenf nodları sağ ana bronşun medialinde, trakeal karinadan uzak ve viseral plevra içerisinde yer alıyor ise hiler lenf nodları olarak isimlendirilmesini; lenf nodları karinanın hemen yakınında bulunuyorsa subkarinal lenf nodu olarak isimlendirilip mediastinal lenf nodları olarak kabul edilmesini önermiştir. Sol tarafta ise hiler ve mediastinal lenf nodlarının ayrımı, assendan ve dessendan torasik aortanın lateral yüzlerinden hayali olarak geçen çizgi ile yapılır. Sol hiler lenf nodları azalan sırayla sol ana bronşun medial, anterior, posterior ve lateralinde yer alır. Anterior grup sol ana pulmoner arter ile yakın ilişkidir. Bu grup lenf nodları proksimalde subaortik lenf nodlarıyla devam ederken, sol ana bronkusun medialinde kalan grup ise yukarıya doğru subkarinal lenf nodu olarak devam eder (13).

2.1.1.10.Mediastinal Lenf Nodları

Mediastinal lenf nodları akciğerlerin lenfatik drenajında önemlidir ve dört grupta incelenir:

- Anterior mediastinal (prevasküler) lenf nodları
- Trakeobronşial lenf nodları
- Paratrakeal lenf nodları
- Posterior mediastinal lenf nodları (mediastenin viseral kompartmanında)

2.1.1.10.1.Anterior Mediastinal Lenf Nodları

Bu lenf nodları mediasteninin prevasküler kısmında perikardın ve yukarıya doğru uzanan büyük damarların üzerinde yer alır. Sağ tarafta sağ frenik sinire paralel ve anteriorunda, vena cava superior boyunca yukarıya sağ brakiosefalik venin altına doğru uzanır. Solda pulmoner arterin başlangıcı ve ligamentum arteriosuma yakın bulunurlar. Sol frenik sinir boyunca yukarıya uzanarak sol superior interkostal venin sol brakiosefalik vene katıldığı yere kadar devam eder (13).

2.1.1.10.2.Trakeobronşial Lenf Nodları

Bu lenf nodları trakeal bifurkasyon etrafında 3 gruba ayrılır. Sağ ve sol superior trakeobronşial lenf nodları trakea ve ana bronşlar arasında yer alır ve pretrakeal fasiinin

dışındadırlar. Sağ superior trakeobronşial lenf nodları azygos ven arkının altında ve sağ pulmoner arterin üzerinde bulunur. Distalde sağ superior hiler lenf nodlarıyla, proksimalde sağ paratrakeal lenf nodlarıyla devam eder. Sol superior trakeobronşial lenf nodları aort arkının alt-posteriorunda yer alır. Bu lenf nodu grubunun bir bölümü sol rekürren laringeal sinir ile ilişkilidir. Diğer bölümü ise daha anteriorda ligamentum arteriosum ve sol pulmoner arter kökündeki nodlar ile ilişkilidir. Bu ilişki viseral kompartman ile anterior mediastinal lenf nodları arasındaki bağlantıyı açıklar.

İnferior trakeobronşial lenf nodları subkarinal lenf nodları olarak adlandırılır. Superior trakeobronşial lenf nodlarının aksine pretrakeal fascia içinde yer alır. Bronkoperikardial membranın dışında bulunur. Bu lenf nodları sağ ve sol ana bronş medialindeki hiler lenf nodlarıyla devam eder. Subkarinal lenf nodlarının bir kısmı daha posteriorunda yerleşerek trakeal bifurkasyon ile özefagus anteriorunda yer alarak posterior grup lenf nodları ile bağlantı kurar (12,13).

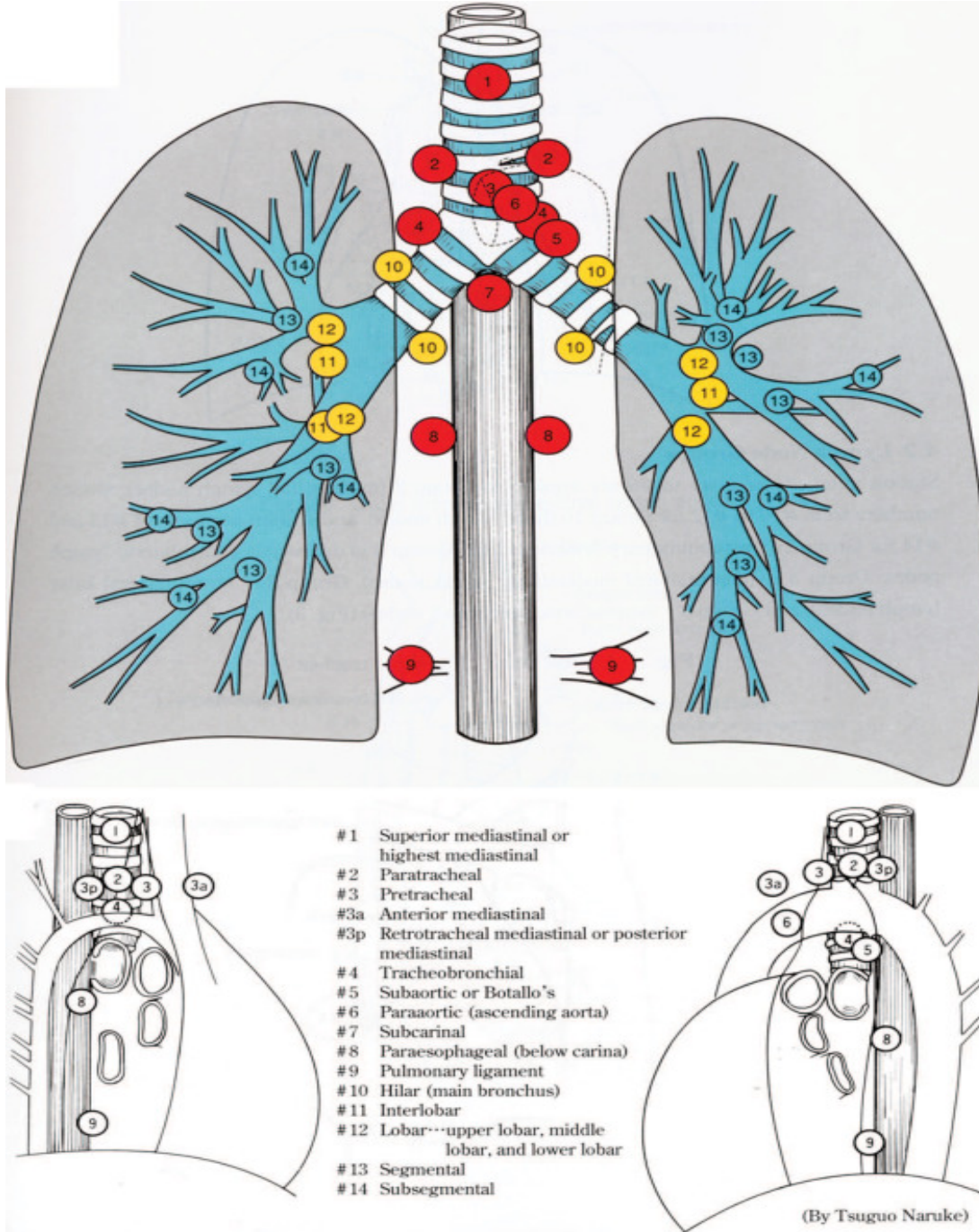
2.1.1.10.3.Paratrakeal Lenf Nodları

Superior trakeobronşial lenf nodlarının üzerinde trakeanın sağ ve sol yanında yukarıya doğru uzanır. Sağ paratrakeal lenf nodları trakeanın anterolateralinde ve brakiosefalik arterin sağında yer alır. Alt tarafta superior vena cavanın üzerinde yer alan bu lenf nodları, daha üst kesimlerde trakeanın sağında, sağ brakiosefalik arterin arkasında ve üzerinde seyrederek torasik inlete ulaşır. Sol paratrakeal lenf nodları aşağıda aortik arkın arkasında, trakeanın solunda ve trakeobronşial açının üzerinde bulunur. Daha yukarıda ise büyük damarların arkasında aortik arkın üzerinde yer alarak torasik inlete uzanım gösterirler. Sol paratrakeal lenf nodları, sağa göre daha az sayı ve boyuta sahiptir (12,13).

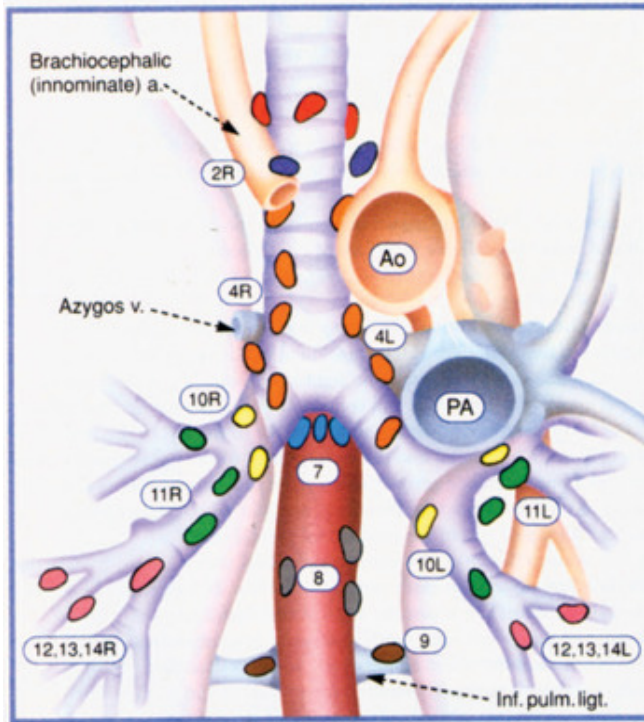
2.1.1.10.4.Posterior Mediastinal Lenf Nodları

Bu lenf nodları, paraözafageal ve pulmoner ligament bölgesindeki lenf nodları olmak üzere ikiye ayrılır. Mediasteninin inferiorunda, superioruna göre daha sık rastlanır. Paraözefageal lenf nodları bazen azygos ven arkı seviyesinde retrotrakeal olarak yer alır. Bu lenf nodları mediasteninin alt bölgesinde ve solda daha sık bulunur. İnferiorunda diafragma altında paraaortik lenf nodları ile bağlantılıdır. Pulmoner ligament bölgesindeki lenf nodları inferior ligamentte, her iki tarafta iki ya da daha fazla sayıda bulunabilir. Bu lenf nodlarından

daha büyük ve sabit olanı inferior pulmoner venin hemen altında yer alır ve pulmoner ligamentin sentinel nodu olarak isimlendirilir (12,13).



Şekil 2: Lenf nodları (13)



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N_2 = single digit, ipsilateral

N_3 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

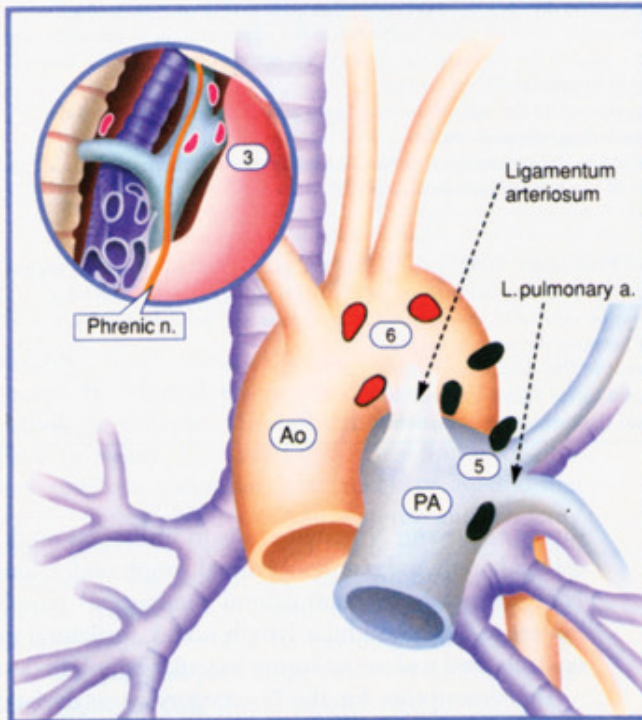
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N_1 Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



Şekil 3: Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Lenf Nodu İstasyonları (13)

Tablo 1: Operasyon öncesi evrelemede kullanılan bölgesel lenf nodu istasyonlarının önerilen tanımları (13)

X- Supraklavikular lenf düğümleri

2R- Sağ üst paratrakeal (suprainnominate) lenf düğümleri: Innominate arterin kaudal marjının trakea ile kesişimi ve akciğer apeksi arasındaki trakeanın orta hattının sağındaki lenf düğümleri (En yüksek R mediastinal düğümü içerir.) (Radyologlar 2L ile aynı kaudal marjı kullanabilirler.)

2L- Sol üst paratrakeal (supraaortik) lenf düğümleri: Aortik arkın tepesi ile akciğerin apeksi arasındaki trakeanın orta hattının solunda bulunan lenf düğümleri (En yüksek L1 mediastinal düğümü içerir.)

4R- Sağ alt paratrakeal lenf düğümleri: Azigos veninin sefalik sınırı ile brakiosefalik arterin kaudal kenarının trakeanın sağ tarafı ile kesişimi arasındaki trakeanın orta hattının sağındaki lenf düğümleri (Radyologlar 4L ile aynı sefalik sınırı kullanabilirler.)

4L- Sol alt paratrakeal lenf düğümleri: Aortik arkın tepesi ile karina seviyesi arasındaki ve trakeanın orta hattının solunda, ligamentum arteriyosumun medialindeki lenf düğümleridir.

5- Aortopulmoner lenf düğümleri: Ligamentum arteriyosumun veya aortun veya sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde yer alan lenf düğümleri (Subaortik ve paraaortik lenf düğümleridir.)

6- Anterior mediastinal lenf düğümleri: Çıkan aortun veya innominate arterin önündeki lenf düğümleri (Bazı pretrakeal ve preaortik düğümlerini içerir.)

7- Subkarinal lenf düğümleri: Karinanın kaudalinden çıkan ancak alt lob bronşları veya akciğer içindeki arterlerle ilişkili olmayan lenf düğümleri

8- Paraözofageal lenf düğümleri: Trakeanın arka duvarının dorsalinde ve özofagusun orta hattının sağında veya solunda bulunan lenf düğümleri (Retrotrakeal lenf düğümlerini içerir ancak subkarinal düğümleri içermez.)

9- Sağ veya sol pulmoner ligaman düğümleri: Sağ veya sol pulmoner ligaman içindeki lenf düğümleri

10R- Sağ trakeobronşiyal lenf düğümleri: Azigos veninin sefalik sınırından sağ üst lob bronşunun kökenine kadar trakeanın orta hattının sağında bulunan lenf düğümleri

10L- Sol peribronşiyal lenf düğümleri: Karina ile sol üst lob bronşu arasındaki trakea orta hattının solunda, ligamentum arteriyosumun medialinde bulunan lenf düğümleri

11- İntrapulmoner lenf düğümleri: Sağ veya sol akciğer örneğinden çıkarılan lenf düğümleri ve ana bronşun veya ikincil karinanın distalindeki lenf düğümleri (İnterlobar, lobar ve segmental lenf düğümlerini içerir.)

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde birinci sırada yer alan kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer kanserinin 2012 yılında toplam 1,8 milyon yeni olgu ile tüm kanserlerin %12,9'unu oluşturduğunu bildirmiştir (15). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde akciğer kanseri sıklığı artmış ve son dönemde vakaların neredeyse yarısının bu ülkelerde ortaya çıktığı görülmüştür.

Akciğer kanseri, sadece yaygın olarak görülen bir kanser olduğu için değil, sebep olduğu mortalite yükünden dolayı da oldukça önemli bir sağlık problemidir. Yine DSÖ verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümler arasında en yüksek oran, her 5 kansere bağlı ölümlerin 1'inden sorumlu olan akciğer kanserine aittir. (1,59milyon ölüm, toplam kansere bağlı ölümlerin %19,4'ü) (15). Genel olarak 5 yıllık sağ kalımın yaklaşık %15 civarında olduğu bilinmektedir (15).

Ülkemizde de akciğer kanserinin durumu küresel veriler ile benzerdir. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır.

2.3. ETİYOLOJİ

Akciğer kanserinin etiolojisinde sigara, mesleki kanserojenler, hava kirliliği geçirilmiş akciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar, diyet alışkanlığı, radyasyon, genetik ve immünolojik faktörler yer almaktadır. Bu faktörler arasında en önemlisi sigaradır. Ayrıca vitamin A ve B, karotenden, vitamin E ve selenyumdan fakir diyet akciğer kanseri riskini artırmaktadır.

Sigara:

Akciğer kanserinden sorumlu tutulan esas etkidir. Akciğer kanseri vakalarının %90'ında aktif sigara içiciliği sorumlu tutulmaktadır. Sigara içen bir kişide içmeyen kişiye göre kanser gelişme ihtimali yaklaşık 20 kat daha fazladır (16).

Sigara ve puro gibi tütün ürünlerinin kullanımında oluşan risk artışı toplam kullanım süresi ve başlama yaşı ile orantılı olarak tespit edilmiştir.

Pasif içicilerin aldığı duman (sigara içenler tarafından doğrudan solunan dumanda tanımlanan tüm kanserojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediğinden dolayı, ana dumandaki kanserojen ağırlığının 100 katı kadarını içermektedir. Bofetta'nın (17), 2002 yılında derlediği meta-analize göre, sigara içici eşi olan bireylerde, aktif sigara içmiyor olsalar da akciğer kanseri gelişme riski %25 artmıştır. Bu oran işyerinde pasif maruziyeti olanlarda ise %17'dir.

Çevresel ve mesleki maruziyetler:

Asbestin bu maruziyetler arasında çok mühim bir yeri vardır. Özellikle uzun süreli maruziyetler sonrasında risk büyük ölçüde artar ve kansere neden olur. Asbest sıklıkla gemi, uçak, otomobil, inşaat sanayinde ve tekstil endüstrisinde kullanılır. Asbest amfibol ve serpentin olmak üzere iki ana bileşeni olan fibröz bir silikanttır. Serpentin grubu lifler kıvrımlıdır ve en bilinen örneği beyaz asbestir (krizotil asbest), yurdumuzda sıklıkla Nevşehir yöresinde bulunur. Amfibol grubundaki lifler ise düzdür, bu grup liflerin fiziksel özelliklerinin ve dokularda uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışında çok mühim olduğu kabul edilmektedir. Asbestin kanserojen etkisi sigara ile birleştiğinde 91 kat artar (18).

Tüm akciğer kanserli olguların %9-15'inden mesleki kanserojenler sorumlu tutulmuştur (19,20).

Tablo 2: Mesleki Kanserojenler

Kanserojen	Risk oranı (%)	İlgili meslek
Asbest	5-92	Madenciler, çimento, tekstil, izolasyon, tersane
Uranyum	1,3-1,8	Uranyum maddeleri
Kömür kurumu, katran	2-6	Hava gazı işçileri, asfalt, madenciler
Hardal gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil klorür	4	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	3-8	Maden ve kaynak işçisi, böcek öldürücüler, petrokimya işçileri
Krom	3-40	Çamaşır suyu üretimi, cam-

		seramik işçileri, itfaiyeciler
--	--	--------------------------------

Radon kimyasal inert bir gaz olup uranyum parçalanma ürünüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. İyi havalandırılmayan ev ve iş yerlerinde radon miktarı yüksektir. Sigara ile radonun etkileşimi sinerjiktir ve kanser riski 1.3–1.8 oranındadır.

Hava kirliliği de akciğer kanseri oluşumuna neden olabilecek başka bir etmendir. Endüstriyel bölgelerdeki hava kirliliği, akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde etkilidir. Fosil yakıtlarının yakılması ile ortaya çıkan poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom, kömür dumanı, egzoz dumanı havayı kirleten önemli karsinojen etkenlerdir (21). Hava kirliliğinin fazla olduğu şehirlerde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlarla karşılaştırıldığında küçük hücreli akciğer kanseri iki kat, büyük hücreli akciğer kanseri 1,2-3,4 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca şehirde yaşayanlarda akciğer kanser mortalitesi kırsal kesimde yaşayanlara oranla %30-40 daha fazladır (22).

Geçirilmiş akciğer hastalıkları:

Akciğer kanseri gelişiminde risk faktörüdür. Tüberküloz, bronşiektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser oluşumuna alyapı hazırladığı bilinmektedir. Örnek olarak akciğer tüberkülozu geçiren vakalarda akciğer kanseri oluşma riski 8 kat artmaktadır (23).

Genetik predispozisyon:

Bu genler c-myc amplifikasyonu, k-ras nokta mutasyonu, c-erb B2 transkripsiyonunun değişikliği, tümör süpresör gen kaybı (Rb, p53 mutasyonları ve kromozom 3p, 5q, 9p, 11p ve 17p delesyonları), EGFR (epidermal growth factor reseptor) mutasyonları şeklinde tanımlanır (24).

Aile öyküsü:

Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır. Birinci ya da ikinci derece yakınlarında herhangi bir organ kanseri öyküsü olan Çinli kadınlarda akciğer kanseri riskinin 1,9 kat arttığı gösterilmiştir (25).

2.4.TANI-TARAMA

Hastalığın erken evrede tespit edilmesinin prognoza olumlu bir etkisinin olması sebebiyle çeşitli tarama yöntemlerinin uygulaması düşüncesi gelişmiştir (26). Evre IA tümörler için ameliyat edilen hastaların sağ kalımı yaklaşık %80'dir (27). Akciğer kanseri için riskli olan gruba balgam sitolojisi, akciğer grafisi ve düşük doz toraks tomografisi ile taramalar yapılmıştır. Tarama sonuçlarına göre yüksek riskli gruba 74 yaşına kadar ve yılda bir kez üç yıl boyunca düşük doz bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir (27).

Yüksek riskli grubu;

- 55-75 yaş arasında, 30 paket/yıl veya üzerinde sigara içmiş olup sigarayı bırakanlarda sigarayı bırakma periyodu 15 yılın altında olanlar, veya
- 50 yaşın üzerinde, 20 paket/yıl veya üzerinde sigara içmiş olup ek bir risk faktörü bulunanlar oluşturmaktadır.

Ek risk faktörleri: Radon gazı maruziyeti, çevresel pulmoner kanserojenlere maruziyet, kişinin başka bir kanser öyküsü ve akciğer hastalığı varlığıdır (28).

2.4.1. TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri tanısında uygulanacak tanı yönteminin seçimi mevcut primer tümörün türü, yeri, büyüklüğü, metastazların varlığı ve hastanın genel durumu ile alakalıdır. Sıklıkla uygulanan tanısal işlemler; semptom ve bulgular, fizik muayene, balgam sitolojisi, radyolojik görüntüleme, bronkoskopi, sintigrafik bulgular, trans torasik ince iğne aspirasyonu, torasentez, torokoskopi ve medistinoskopi gibi invaziv ve non-invaziv uygulamalardan oluşur.

2.4.1.1.SEMPTOM VE BULGULAR

Genellikle, KHDAK ileri evre hastalık mevcut olana kadar teşhis edilmez (29,30). Hastaların %50-75'inde görülen öksürük en yaygın semptomdur. Bunu hemoptizi, göğüs

ağrısı ve nefes darlığı izler (30). Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı anında tümörün lokal veya sistemik etkileri sebebiyle çeşitli semptomlara sahiptir. Lokal ilerlemiş bir malignite semptomları çevre yapıların tutulumuna bağlı ses kısıklığı, frenik sinir felci, disfaji, stridor, vena kava superior sendromu (VCSS), plevral effüzyon, perikardiyal effüzyon, Pancoast sendromu, lenfantik yayılım radyolojisi ve kaşeksi olabilmektedir.

Akciğer kanserli vakalarda en sık görülen semptomlar tablo 3'te görülmektedir.



Tablo3: Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı

Semptom ve Bulgular	Sıklık (%)	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş obstrüksiyonu, tümöral infiltrasyon, dıştan bası, infeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğere metastaz
Nefes darlığı	58-60	Ana bronş obstrüksiyonu, plevral sıvı birikimi, diyafragma paralizi
Göğüs ağrısı	45-49	Torakal sinirlerin invazyonu, basısı, brakial pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Bronşların tümörle tutulumu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Osteoid birikim ve el ve ayak parmak kemikleri iç yüz periostalarında yeni kemik oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, bilinmeyen nedenler
Halsizlik	10	Periferik nöropati, miyastenik sendrom
Vena kava superior sendromu	4	Vena kava superiorun tümör veya lenf bezleriyle bası altında olması
Disfaji	2	Özofagus baskı veya infiltrasyon
Wheezing, stridor	2	Tümörün trakea veya anabronşta obstrüksiyon yapması

2.4.1.1.1. Primer Tümöre Ait Belirti ve Bulgular

Santral yerleşimli tümörler sık olarak öksürük yakınması ile karşımıza çıkarlar. Bilhassa öksürüğün şiddetinin artışı ve tedavi ile cevap alınamaması hekime akciğer kanserini düşündürmelidir. Tümörün solunum yollarında tıkanıklık yapması sonucu endobronşiyal lezyonlara bağlı atelektazi, pnömoni ve lokalize ronküsler saptanabilir. Bir diğer yaygın görülen semptom ise hemoptizidir. Hemoptizi tarifleyen olgularda ilaveten sigara maruziyeti, 40 yaş üstü olma, KOAH tanısı mevcut ise mutlaka bronkoskopi veya bilgisayarlı toraks tomografisi istenerek değerlendirilmelidir (31).

2.4.1.1.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Belirti ve Bulgular

Tümörün göğüs boşluğu içinde yayılımı direkt invazyon veya lenfatik sistem aracılığıyla olabilir. Bu durum da çeşitli semptomları beraberinde getirir. Ses kısıklığının temel nedeni laringeal rekürren sinir tutulumudur ve en sık sol akciğer üst lob lezyonlarında görülür, sıklığı %2 ile 15 arasında değişim gösterir. Frenik sinir tutulumuna bağlı oluşan diyafragmada yükselme ve paradoksal solunum hareketleri görülen bir diğer belirtidir. Tümörün vena kava superiora invazyonu sonucu kollateral venöz genişlemeler, yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem gibi belirtilerle seyreden duruma 'Vena Cava Superior Sendromu (VCSS)' adı verilir. VCSS en sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülür (31, 32). Süperior sulkus tümörü (Pancoast tümörü); genellikle üst lobun apikal posterior kısmına yerleşip o bölgede bulunan brachial pleksus, servikal 8 ve torakal 1-2. sinirleri infiltre ederek Horner sendromuna yol açabilmektedir. Bunun sonucunda tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis, aynı taraf yüz ve ekstremitelerde anhidrozis ile karakterize semptomlara neden olabilmektedir. En sık yassı hücreli karsinomada görülmektedir (31, 33). Hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumuna bağlı retrosternal göğüs ağrısı da başka bir olası semptomdur.

2.4.1.1.3 Ekstratorasik Metastazlara Bağlı Yakınmalar ve Semptomlar

Hastaların çoğunda hekime başvurduğu sırada ekstratorasik metastaz ve buna bağlı semptomlar mevcuttur. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptomlar tablo 4' de yer almaktadır.

Tablo 4. Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar

Santral sinir sistemi metastazı	Tanı aşamasında hastaların %10'unda SSS metastazları bulunmaktadır. Beyin parankimi metastazlarının %80-85'i supratentoriyal bölgede, sıklıkla frontal loblarda yer almaktadır.
Kemik metastazı	Vertebralar, pelvis, kaburgalar ve femur en sık tutulan kemiklerdir. Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum, alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazının işareti olabilir.
Karaciğer metastazı	İştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi ile birlikte. Serum transaminaz düzeyleri yükselebilir.
Sürrenal metastazlar	Klinik bulgu vermediği için klinisyenlerce tanınması zordur. Ancak bilgisayarlı tomografi %41-90 oranında duyarlılığa sahip bir yöntemdir.
Pankreas metastazı	Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olmaktadır. Hastalarda obstruktif sarılık görülmektedir.
Subkutanöz veya intradermal metastazlar	Gövde, boyun ve kafa derisinde ağrısız, eflatun renginde iyi sınırlı kitleler şeklindedir
Nadir görülen metastazlar	Gastrointestinal ve böbrek metastazları nadirdir ve klinik olarak asemptomatiklerdir. Bulanık görme ve uçuşan lekeler koroidal metastazlara bağlı olabilmektedir.
Organa spesifik olmayan metastazlar	Kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, halsizlik, anemi

2.4.1.1.4. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar

Tümörün kendisinden ya da uzak metastaz bölgelerinde görülen neoplazma bağlı gelişen semptom ve bulgulara verilen genel bir isimdir.

Tablo 5. Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH-LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Nörolojik	Subakut duyusal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon, Lambert Eaton sendromu, kanserle ilişkin retinopati, ensefalomyelit, nekrotizan myelopati
Metabolik	Laktik asidoz, hipourisemi, hiperamilazemi
İskelet	Çomak parmak, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, nefrotik sendrom
Cilt	Hipertrikoz lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfolyatif dermatit), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplanter keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweet sendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lökositoz, eozinofili, lökomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Koagülopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit

2.4.1.2. AKCİĞER GRAFİLERİ

İlk tercih edilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir.

Kenarları belirsiz anatomik yapılarla süperpoze lezyon, hiler büyüme ve infiltratif lezyonlar direkt görülebilen belirtilerdir. Tedaviye yanıtız pnömoni ve plevral efüzyon gibi durumlar ise indirekt belirtiler arasındadır. Tek taraflı hiler büyüme ya da mediastende genişleme santral yerleşimli bir tümörün önemli bir belirtisidir.

2.4.1.3. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT)

Akciğer malignitesi olduğu tahmin edilen tüm hastalarda hem tanı hem evreleme bakımından toraks BT çok değerli bir yöntemdir. Bilinen veya şüpheli bir akciğer malignitesi olan hastalarda tomografinin kontrastlı olarak çekilmesi gerekir.

Primer tümörün boyutu ve dağılımı hastaya yapılacak işlemler ve daha ileri tetkikler için yol göstericidir. Kısa aksı 1 cm ya da daha büyük mediastinal lenf nodu varlığı patolojik olarak kabul edilmektedir. Kısa aksı 1 cm'nin üzerinde lenf nodları olan hastalarda cerrahi öncesi mediasteninin ileri değerlendirilmesi yapılmalıdır (27).

Ekzantrik, düzensiz ve noktasal kalsifikasyon gösteren pulmoner nodüller malignite lehine kabul edilir. Santral, difüz ve mısır patlağı şeklindeki kalsifikasyonlar ise benign olarak değerlendirilebilir. BT'nin akciğer malignitesini tespit etmede duyarlılığı %50-80 arasındadır.

2.4.1.4. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Rutin olarak çekilmesine gerek yoktur. Süperior sulkus tümörlerinde, brakial pleksus ve vertebra invazyonunun değerlendirilmesi dışında akciğer kanseri evrelemesinde toraks MRG'nin toraks BT'ye göre büyük bir üstünlüğü yoktur.

Tümör dokusu ile normal dokunun arasındaki yoğunluk farkını daha iyi ayırt eder (yağ dokusu, yumuşak doku, vasküler yapı, mediastinal invazyon, göğüs duvarı, vertebra ve diafragma).

Ayrıca kraniyal metastaz taramasında beyin parankiminin incelenmesinde oldukça yol göstericidir.

2.4.1.5. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET-CT)

Kanser tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi sonrası değişiklikleri görmek amacıyla ayrıca tedaviye yanıtı inceleme ve kemosensitivitenin belirlenmesi amaçlarıyla kullanılır. Standart uptake değeri olarak 2.5'in üzeri patolojik olarak kabul edilmektedir. Akciğer kanserini tespit etme ve özellikle uzak metastaz odaklarında yüksek duyarlılığa %79-95 sahiptir ama spesifitesi düşüktür. Entegre BT/PET hem sensitif hem de spesifiktir. Histopatolojik evreleme ile karşılaştırıldığında %98 oranında tümörün doğru şekilde evrelemesini sağlar (34). Değerlendirilme yapılırken yanlış pozitiflik ve negatiflik yapan durumların önemszenmesi gerekir.

2.4.1.6. BALGAM SİTOLOJİSİ

Akciğer kanserinde bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyonla atılır. Tecrübeli bir patolog tarafından yapılan değerlendirilmelerde yanlış pozitiflik oranı düşüktür. Balgamın sitolojisinin tanı değeri tümörün lokasyonu ve balgam örneğinin uygun şartlarda alınmasıyla yakın ilişkilidir. Periferik malignitelerde %50 civarında olan sitoloji pozitifliği, santral malignitelerde %80'lere çıkar.

2.4.1.7. BRONKOSKOPİK TEKNİKLER

Endoskopik muayene akciğer kanserinin tanısında en mühim tekniktir. Bronkoskopi aracılığı ile tümörün yeri, yaygınlığının belirlenmesi, evreleme ve insitu kanserlerin belirlenmesinin yanında endobronşiyal tedaviler de yapılabilir. Rijid ve fiberoptik olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılır. Bronkoskopik işlem esnasında endobronşiyal lavaj, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) gibi akciğer malignitesinin tanısında önemli metodlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu yöntemler ile santral ve endobronşiyal lezyonlarda tanı şansı yüksektir (%85-90). Tanı şansını arttırmak için gittikçe yaygınlaşan endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), otofloresan bronkoskopi ve elektromanyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB) gibi çeşitli yöntemler de kullanılmaktadır.

2.4.1.8.TRANSTORASİK İĞNE ASPİRASYONU (TTİA)

TTİA periferik lezyonların tanısında önemlidir. Akciğer parankiminde yer alan nodül, kitle lezyonlarının yanısıra konsolidasyon ve plevral lezyonlarda, hatta hiler ve mediastnal lenfadenopatilerin tanısında kullanılmaktadır. TTİA yönteminin periferik malign lezyonlarda tanı oranı %75-100 arasındadır. Fakat benign lezyonlarda aynı başarıya sahip değildir (%25-90). Aspirasyon biyopsisi yerine kesici iğne (trucut) biyopsisi kullandığı zaman tanı oranı artmaktadır.

2.4.1.9.TORASENTEZ VE PLEVRAL BİYOPSİ

Torasentezin malign plevral sıvılarda ortalama tanı değeri %40-70 arasındadır. Torasentez ile elde edilen plevral sıvı patolojisinin %43 duyarlılığa, %67 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.

2.4.1.10.MEDİASTİNOSKOPİ VE ANTERİOR MEDİASTİNOTOMİ

Mediastinoskopi trakea, karina, vena cava superior komşuluğundaki lezyonların tanısı, üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, anterior subkarinal, supraaortik, lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amaçlanarak uygulanmaktadır. Anterior mediastinotomi ise anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır (35).

Porte ve arkadaşları (36), akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada mediastinoskopinin tanı duyarlılığını %95 ve özgüllüğünü %100 olarak belirtmişlerdir. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9'dur (%4-16).

2.4.1.11.VİDEO YARDIMLI TORASİK CERRAHİ (VATS)

Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı; aortikopulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (37).

2.5.HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Akciğer Tümörlerinin Sınıflaması (WHO 2015) (38, 39)

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflandırması

Histolojik tip ve alt tip
Epitelyal tümörler
Adenokarsinom
Lepidikadenokarsinom*
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom*
Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom*
Mikst invaziv müsinöz
Non müsinöz
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom*
Minimal invaziv adenokarsinom*
Nonmüsinöz
Müsinöz
Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ*
Nonmüsinöz
Müsinöz
Skvamöz hücreli karsinom
Keratinize skuamöz hücreli karsinom
Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom*
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom*
Preinvaziv lezyon
İn situ skuamöz hücreli karsinoma
Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Karsinoid tümörler

Tipik karsinoid tümör

Atipik karsinoid tümör

Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

Büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Pleomorfik karsinom

İğsi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

NUT karsinom*

Tükrük bezi tipi tümörler

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epitelyal-miyoeptelyal karsinom

Pleomorfik adenom

Papillomlar

Skuamöz hücreli papillom

Ektopik

Inverted

Glandüler papillom

Mikst skuamöz ve glandüler papillom

Adenomlar

Sklerozan pnömositom*

Alveoler adenom

Papiller adenom

Müsinöz kistadenom

Müköz gland adenomu

Mezenkimal tümörler

Pulmoner hamartoma

Kondroma

PEComatöz tümörler*

Lenfangiomiyomatozis
PEComa, benign*
Berrak hücreli tümör
PEComa, malign*
Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfangiomatozi.
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
Epiteloid hemangioendotelyoma
Plevropulmoner blastom
Sinovyal sarkom
Pulmoner arter intimal sarkom
Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu*
Miyoepitelyal tümörler*
Miyoepitelyoma
Miyoepitelyal karsinoma
Lenfohistiyositik tümörler
MALT lenfoma-düşük gradeli marjinal zon B hücreli
Diffüz büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma*
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz
Erdheim-Chester hastalığı*
Ektopik kökenli tümörler
Germ hücreli tümörler
Teratom, matür
Teratom, immatür
İntrapulmoner timoma
Melanom
Meningiom, NOS
Metastatik tümörler
* Sınıflandırılmaya yeni eklenen başlıklar

2.6. EVRELEME

Günümüz tıbbi uygulamalarında hastaların tedavilerinin yönlendirebilmek ve hastalığın gidişatı ile alakalı fikir sahibi olabilmek için tüm organ malignitelerinin düzenlenmiş bir evreleme sistemi vardır. Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra da hastalığın prognozu ile alakalı bilgi sahibi olmak, tedavisini düzenlemek için bölgesel lenf nodlarının ve metastazların doğru bir şekilde evrelenmesi gerekir. Çünkü prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir.

Tarihi açıdan malign tümörlerin sınıflaması amacıyla oluşturulmuş ilk TNM evreleme sistemi Denoix (Fransa) tarafından 1942 ve 1952 yılları arasında geliştirilmiştir (40). Evrelemedeki esas hedef tümörün anatomik olarak yayılımını değerlendirmek olmuştur. 'T' parametresi tümör boyutu ve lokal yayılımını, 'N' parametresi tümörün lenf nodlarına yayılımını, 'M' parametresi ise tümörün metastaz durumunu gösterir. Bilhassa kanserli hastaların tedavi ve takiplerinde uluslararası ortak bir dil oluşturulabilmesi için bu TNM evreleme sisteminin varlığı çok önemlidir.

Akciğer kanserinde güncel evreleme Uluslararası Akciğer Kanseri Derneği'nin (International Association for The Study of Lung Cancer-IASLC) 2017 yılında oluşturduğu 8.TNM evreleme sistemi esas alınarak yapılmaktadır (T: primer tümör, N: bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) (41).

2.6.1. T PARAMETRESİ

Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
“		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ veya skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar.)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
	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		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/ nodüller Tümörün en geniş çapı >5 cm ve ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller

Tablo 7: T parametresi (42)

2.6.2. N PARAMETRESİ

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

Tablo 8: N parametresi (42)

2.6.3. M PARAMETRESİ

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

Tablo 9: M parametresi (42)

2.6.4. TNM EVRELEMESİ

EVRE	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	
	T1c	N1	
	T2a	N1	
	T2b	N1	
	T3	N0	
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	
	T1c	N2	
	T2a	N2	
	T2b	N2	
	T3	N1	
	T4	N0	
	T4	N1	
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	
	T1c	N3	
	T2a	N3	
	T2b	N3	
	T3	N2	
	T4	N2	
IIIC	T3	N3	M0
	T4		
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T		M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo 10: 8.TNM evrelemesi (42)

2.7. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Akciğer neoplazilerinde tedavi kararı başlıca tümör histolojisi, hastalığın evresi, yaş, pulmoner fonksiyonlar ve eşlik eden ek hastalıklar gibi kendine özgü özelliklerine bakılarak verilir. Tedavi alternatiflerini saptamak ve prognozu ön görebilmek için en önemli aşama hastalığın evresidir.

Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin biyolojik ve klinik davranışları birbirlerinden çok farklıdır. Küçük hücreli akciğer kanserinin yüksek bölünme hızı, bölgesel lenf nodları ve uzak organlara erken metastaz özelliği, kemoterapi ve radyoterapi duyarlılığı bu farkını meydana getiren özellikleri arasındadır. Bu özelliklerinden dolayı cerrahi şansı çok az olup esas olarak tedavisinde kemoterapi uygulanır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) ise tanı konulduğu anda hastalık genellikle ileri evrededir. Bu sebeple KHDAK'de 5 yıllık sağ kalım %18'dir. Ancak evre 1 ve 2 gibi cerrahi şansı olan ve rezeksiyon uygulanan olgularda bu oran %60-80 olmaktadır (43).

Medikal olarak cerrahi için uygun, mediyastene invaze olmayan, non metastatik evre 1 ve 2 hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahidir (43, 44).

2.7.1. Evre 1 ve 2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Standart tedavi cerrahidir. Lobektomi; cerrahi olarak bir lobun çıkarılmasıdır ve genellikle erken evre KHDAK'li olgularda temel yaklaşım olarak kabul edilir.

Akciğer kanseri evrelemesinde 2018 yılı ocak ayından itibaren sekizinci TNM evreleme sistemi kullanılmaya başlanmış ve yeni evreleme sisteminde tümör boyutu; T faktörü daha fazla önem kazanmıştır (45).

Radyolojik açıdan 2cm'nin üzerindeki solid tümörlerde doğru olan tedavi lobektomiyken, radyolojik açıdan buzlu cam dansitesinin gözlendiği minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma insitu veya lepidik paternde adenokarsinom subtiplerinde sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilir (46).

Erken evre hastada R0 rezeksiyon sınırı elde edildikten sonra en az 6 adet lenf istasyonundan örnekleme yapılması önerilmektedir. Bu örnekleme; sağ akciğere yerleşmiş malignitelerde 4, 7 ve 10 numaralı; sol akciğere yerleşen malignitelerde ise 5, 6, 7 numaralı istasyonları içermelidir (47).

Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi işlemi kabul etmeyen ve lezyonu periferik lokasyonda olan evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) etkili bir tedavidir (48). Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi işlemi kabul etmeyen ve lezyonu santral lokasyonda olan evre 1 hastalarda özel planlama yöntemleri kullanılarak SRT yapılabilir fakat ultra-santral şeklinde isimlendirilen ana bronş ve trakeayı içine alan bu bölgeye uygulanması önerilmez (49).

Rezeksiyon yapılan ve patolojik açıdan evre 2 olan bütün hastalarda, tümör boyutu 4 cm ve üzerinde olan evre 1B olgularda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu bulunur (50).

2.7.2. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre 3 tümörler nodal durum ve tümör büyüklüğü nedeniyle karmaşık bir grubu oluşturmaktadır.

Rezeksiyon için uygun lokal ileri evre akciğer malignitesinde esas yaklaşım; mediastinal lenf nodu tutulumu yoksa ve cerrahi sınırı negatif bir operasyon yapılacağı düşünülüyorsa evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur (51). Hasta operasyon için uygun ve hastada tek istasyon tutulumu olan N2 pozitifliği düşünülüyorsa mediastinal lenf nodu örnekleme muhakkak yapılmalıdır (51). Operasyon öncesi lenf nodu patolojisinin değerlendirilmesinde tek istasyonda N2 pozitifliği saptanırsa rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi, indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapisi sonrası cerrahi uygun yaklaşımlardır (52).

Rezeksiyon için uygun olmayan lokal ileri evre akciğer malignitelerinde esas yaklaşım kemoradyoterapidir. Tedavide genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda, sağ kalım oranları daha yüksek olduğundan tavsiye edilen eş zamanlı kemoradyoterapidir. Yaşlı ve/veya komorbiditeleri olan hastalarda ise ardışık kemoradyoterapi önerilir (52).

Mediastinoskopi Endikasyonları (53)

- Tümör çapı 3 cm'in üzerinde (başlıca yüksek FDG tutulumu ile beraber olan adenokarsinomda)
- Klinik evre ile tanımlanan, popülasyondaki tahmini N2 pozitifliği
- Santral tümörlerde 1,6 cm'den büyük lenf nodu bulunan ve/veya PET-CT'de N1 tutumu olan tümörlerde ve

- BT’de büyümüş lenf nodları olan veya PET-CT’de pozitif mediastinal lenf nodları olan olgularda

2.7.3. Evre 4 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Performansı iyi olan hastalarda ilk tercih kemoterapi olmalıdır. KT, 4 ile 6 kür arasında değişebilir ve genellikle tedavide cisplatin içeren kombinasyonlar kullanılır. Tedavide amaç; hastanın yaşam kalitesini bozmadan, tedavi nedeni ile oluşan yan etkileri en az seviyede tutup yaşam süresini uzatmaktır.

Bu hastalarda tedaviyi yönlendiren özellikler; hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve bölgesi, semptom varlıkları, skuamöz- non skuamöz histolojisi, adenokarsinoma tanımlı hastalarda sürücü mutasyon varlığı (epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ROS1 varlığı) ve tümörde yüksek seviyede programlanmış hücre ölüm reseptörü-1(PD-L 1) ekspresyonu gibi değişkenlerdir (54).

2.7.4. Oligometastatik Hastalarda Tedavi

Oligometastatik hastalarda primer lezyon potansiyel olarak cerrahiye uygunsa, PET-BT, invaziv mediastinel evreleme ve kraniyal MR aracılığıyla değerlendirme yapılmalıdır. Rezeksiyon için uygun bu hastalarda uygulanması gereken tedavi cerrahidir.

İzole beyin metastazı bulunan olgularda, lezyon rezeksiyon için uygunsa, N2 pozitifliği yoksa tüm bu lezyonlara yönelik küratif tedavi ardından beyin radyoterapisi uygun yaklaşımdır ve cerrahi uygulanan olgularda uygulanmayanlara kıyasla ortalama yaşam süresi anlamlı derecede uzar (55).

İzole adrenal metastazların olması durumunda da rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, N0-N1 düzeyinde lenf bezi tutulumu mevcut ise mediastinal evrelemenin ardından lezyonlara yönelik küratif cerrahi ve ardından sistemik KT uygun yaklaşımdır (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2003-31.12.2019 tarihleri arasında hastanemizde evre 1 KHDAK tanısı alan ve opere edilen 237 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri ve prognostik faktörlerini incelemek amacıyla hastanemiz veri tabanından ve hasta dosyalarından yararlanıldı. Hastalar seçilirken evre 1 KHDAK tanılı hasta grubundan takip verilerine ulaşılamayan, pnömonektomi yapılan, inkomplet rezeksiyon uygulanan, neoadjuvan tedavi uygulanan, ikinci bir malignitesi olan ve sublober rezeksiyon olarak segmentektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar operasyon öncesi rutin biyokimya, hemogram, toraks BT ve solunum fonksiyon testi (SFT) ile değerlendirildi. PET/BT ile tetkik edilerek klinik olarak evrelendi. Solunum fonksiyon testinin ardından düşük kapasiteli hastalar akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ile tetkik edildi. Kardiyak kondisyonun değerlendirilmesi için hastalara operasyon öncesi elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi ve efor testleri yapıldı. N2 şüphesi olan hastalara operasyon öncesi EBUS ve/veya mediastinoskopi ile lenf nodu örnekleme yapıldı. Hastaların tamamına operasyon, genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüp ile tek akciğer ventilasyonu uygulanarak yapıldı. Olguların 218'ine (%91,9) torakotomi ile açık cerrahi rezeksiyon yapılırken 19'una (%8,01) VATS ile rezeksiyon yapıldı. Hem lobar hem sublober rezeksiyon grubunda operasyon esnasında doğru nodal evreleme hedeflenerek sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. N1 şüphesi olan hastalarda N1 istasyonları sublober rezeksiyon grubu dahil olacak şekilde örneklendi. Sublober rezeksiyonların cerrahi sınır negatifliği şüpheli olan durumlarda 'frozen' patolojik değerlendirme ile R0 rezeksiyon gerçekleştirildiği teyit edildi.

Hastaların operasyon sonrası poliklinik başvuruları, onkoloji kliniği başvuruları ve toraks görüntülemeleri nüks açısından tarandı. Hastaların sağ kalım sürelerinin belirlenmesi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) kayıtlarından yararlanıldı.

Evre1(T1-T2a N0) olarak patolojileri raporlanan erken evre KHDAK hastalar sublober ve lobar rezeksiyon gruplarına ayrılarak olgular yaş, cinsiyet, komorbit faktörler, postoperatif

komplifikasyonlar, tümör çapı, sınırlı rezeksiyon yapılan grupta tümörün stapler hattına olan parankim cerrahi sınır mesafesi, plevral tutulum, tümörün patolojik özellikleri (histopatolojik grade, hücre tipi, vasküler, lenfatik ve perinöral invazyon durumu), ameliyat sonrası erken dönem komplifikasyonlar ve uzun dönem sağ kalım açısından değerlendirildi.

Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlandı. Kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler, minimum, maksimum) verildi. Yöntemler arasındaki yaş farklılıklarının incelenmesinde Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise ki kare testinden yararlanıldı. Ortalama yaşam sürelerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde ise Kaplan maier ve cox regresyon analizlerinden yararlanıldı. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 237 olgunun 194'üne lobar rezeksiyon uygulanırken, 43 olguya sublober rezeksiyon (wedge rezeksiyon) uygulandı.

Olguların 193'ü erkek 44'ü kadındı. Kadın: erkek oranı sublober rezeksiyonlarda 9:34, lobar rezeksiyonlarda 35:159 olarak izlendi. Ortanca yaş sublober rezeksiyon yapılmış olan olgularda 70 (47-84), lobar rezeksiyon yapılmış olan olgularda 62 (18-78) idi. Sublober grupta olguların anlamlı derecede daha ileri yaşta olduğu görüldü.

Hastaların 113'ünde adenokarsinom (%47,6), 87'sinde skuamöz hücreli karsinom (SCC) (%36,7), 23'ünde büyük hücreli karsinom (%9,7) ve 14'ünde (%5,9) diğer hücre tipleri mevcuttu. Tümör çapına göre evrelemede 13 hasta (%5,48) T1a, 46 hasta (%19,4) T1b, 40 hasta (%16,87) T1c ve 138 hasta (%58,22) T2a olarak sınıflandırıldı. Tümörlerin 8'i (%3,37) indifferansiye, 75'i (%31,64) az differansiye, 72'si (%30,37) orta differansiye ve 82'si (%34,59) çok differansiye idi. 237 hastanın 162'sinin (%68,35) eşlik eden ek bir hastalığı yoktu, 59'unun (%24,89) eşlik eden kardiyak hastalıkları ve kalan 16'sının ise (%6,75) eşlik eden diğer ek hastalıkları bulunmaktaydı.

Uygulanan yöntemler arasında cinsiyet, T evresi, hücre tipi, visseral plevra invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve ek hastalık durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta iken ($p>0,05$) yaş ve differansiyasyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Sublober rezeksiyon uygulanan grupta orta diferansiyasyon oranı, lobar rezeksiyon uygulanan gruba göre ve lobar rezeksiyon uygulanan grupta çok diferansiyasyon oranı sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 11: Demografik ve Klinik Bilgilere Göre Tanımlayıcı İstatistikler

		Lober	Sublobar	p
		(N=194)	(N=43)	
		n (%)	n (%)	
Yaş	median (25-75)	63 (57,67)	70 (63,74)	<0,001
	18-60 yaş	80 (41,2%)	8 (18,6%)	
Yaş	61-70 yaş	80 (41,2%)	16 (37,2%)	<0,001
	71 ve üzeri	34 (17,5%)	19 (44,2%)	
Cerrahi mortalite (İlk 90 gün)	Ex	8 (4,1%)	2 (4,7%)	0,876
	Yaşıyor	186 (95,9%)	41 (95,3%)	
Nüks	Yok	184 (94,8%)	41 (95,3%)	0,892
	Var	10 (5,2%)	2 (4,7%)	
Cinsiyet	Erkek	159 (82%)	34 (79,1%)	0,659
	Kadın	35 (18%)	9 (20,9%)	
T evresi	T1a	8 (4,1%)	5 (11,6%)	0,148
	T1b	36 (18,6%)	10 (23,3%)	
	T1c	32 (16,5%)	8 (18,6%)	
	T2a	118 (60,8%)	20 (46,5%)	
Hc tipi	Adenokarsinom	92 (47,4%)	21 (48,8%)	0,880
	Skumöz hc li karsinom	70 (36,1%)	17 (39,5%)	
	Büyük hc li Karsinom	20 (10,3%)	3 (7%)	
	Diğerleri	12 (6,2%)	2 (4,7%)	
Visseral pl inv	Yok	128 (66%)	29 (67,4%)	0,854
	Var	66 (34%)	14 (32,6%)	
Differansiyasyon	İndifferansiye	6 (3,1%)	2 (4,7%)	0,006
	Az differansiye	61 (31,4%)	14 (32,6%)	
	Orta differansiye	51 (26,3%)	21 (48,8%)	
	Çok differansiye	76 (39,2%)	6 (14%)	
Lenfovasküler inv	Yok	165 (85,1%)	40 (93%)	0,166
	Var	29 (14,9%)	3 (7%)	
Perinöral inv	Yok	178 (91,8%)	41 (95,3%)	0,421
	Var	16 (8,2%)	2 (4,7%)	
Ek hastalık	Hastalık yok	137 (70,6%)	25 (58,1%)	0,197
	Kardiyak komorbidite	46 (23,7%)	13 (30,2%)	
	Diğer komorbiditeler	11 (5,7%)	5 (11,6%)	
Parankim cerrahi sınıır	Lobektomiler	194 (100%)	0 (0%)	<0,001
	0-5 mm arası	0 (0%)	10 (23,3%)	
	5-10 mm arası	0 (0%)	12 (27,9%)	
	10-15 mm arası	0 (0%)	11 (25,6%)	
	15-20 mm arası	0 (0%)	10 (23,3%)	

Uygulanan Kaplan-meier analizi sonucunda, lobektomi uygulanan grupta ortalama yaşam süresi, sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. T2a evresinde olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Tümör boyutu 30-40 mm arası olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Evre 1B olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi parankim cerrahi sınırı 0-5 mm olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. 61-70 yaşında olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Diğer subgruplarda her iki yöntem sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 12. Genel Sağkalım Analizi

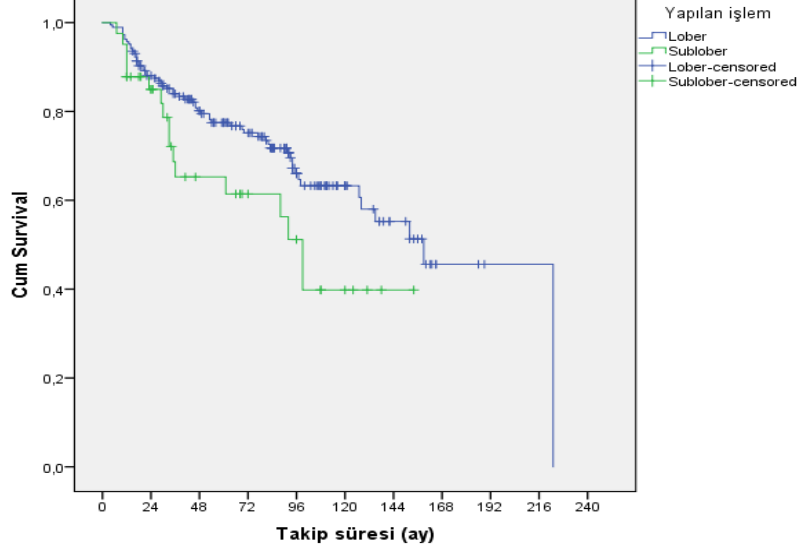
		Lober		Sublober	
		ort±ss	Min-maks	ort±ss	Min-maks
Takıp edilen süre (ay)		74,29±44,81	4-223	55,27±42,41	7-154
10 yıllık takıp edilen süre (ay)		69,80±36,87	4-120	53,63±39,22	7-120
		N	%	N	%
Sağ kalım	Ex	59	31,7%	17	41,5%
	Hayatta	127	68,3%	24	58,5%
Sağ kalım (10 yıllık)	Ex	53	28,5%	17	41,5%
	Hayatta	133	71,5%	24	58,5%
Mortalite (İlk 90 gün)	Ex		8 (4,1%)	2 (4,7%)	
	Yaşiyor		186 (95,9%)	41 (95,3%)	0,876
Nüks	Yok		184 (94,8%)	41 (95,3%)	
	Var		10 (5,2%)	2 (4,7%)	0,892

Tablo 13: Değişkenlere göre yaşam süreleri bakımından farklılıkların incelenmesi

			Estimate	95% CI		P
				Lower	Upper	
Yapılan işlem	Lober		145,610	129,073	162,146	0,043*
	Sublober		92,517	72,093	112,940	
Hücre tipi	Adenokarsinom	Lober	127,239	108,049	146,428	0,962
		Sublober	118,283	91,410	145,155	
	Skvamöz hc li karsinom	Lober	161,117	137,361	184,873	0,002*
		Sublober	66,082	39,862	92,303	
	Büyük hc li Karsinom	Lober	117,000	91,674	142,325	0,100
		Sublober	74,500	48,040	100,960	
T evresi	T1b	Lober	124,110	98,520	149,700	0,595
		Sublober	90,950	55,016	126,884	
	T1c	Lober	127,877	107,472	148,282	0,610
		Sublober	92,000	70,458	113,542	
	T2a	Lober	146,837	125,681	167,992	0,003*
		Sublober	58,887	39,043	78,731	
Tümör boyutu	0-10 mm	Lober	89,200	70,267	108,133	0,666
		Sublober	118,000	56,893	179,107	
	11-20 mm	Lober	140,598	109,905	171,291	0,351
		Sublober	86,351	52,035	120,667	
	21-30 mm	Lober	117,760	101,158	134,362	0,884
		Sublober	93,545	73,654	113,437	
	31-40 mm	Lober	133,927	114,718	153,137	0,002*
		Sublober	48,203	24,496	71,909	
Parankim cerrahi sınır	Lobektomi		145,610	129,073	162,146	1-2 0,014*
	0-5 mm arası		68,200	36,494	99,906	1-3 0,855
	5-10 mm arası		92,819	66,242	119,397	1-4 0,126
						1-5 0,743
	10-15 mm arası		68,133	45,453	90,813	2-3 0,170
						2-4 0,592
15-20 mm arası		106,028	64,733	147,322	2-5 0,363	
TNM evresi	Evre 1A1	Lober	129,051	113,868	144,235	0,546
		Sublober	125,200	74,711	175,689	
	Evre 1A2	Lober	110,293	82,720	137,865	0,974
		Sublober	96,500	58,218	134,782	
	Evre 1A3	Lober	101,012	58,570	143,455	0,922
		Sublober	85,294	62,291	108,296	
	Evre 1B	Lober	164,974	124,455	205,493	0,016*
		Sublober	58,887	39,043	78,731	
Visseral pl inv	Yok	Lober	152,384	133,467	171,302	0,071
		Sublober	96,002	72,013	119,990	
	Var	Lober	102,448	87,012	117,883	0,218
		Sublober	66,625	38,426	94,824	
Lenfovasküler inv	Yok	Lober	156,686	139,765	173,608	0,003*
		Sublober	88,766	67,862	109,669	
Cinsiyet	Erkek	Lober	139,090	120,674	157,506	0,031*
		Sublober	78,986	59,355	98,618	
	Kadın	Lober	152,421	129,420	175,422	0,993
		Sublober	136,714	105,348	168,081	
Yaş	18-60 yaş	Lober	147,445	122,749	172,141	0,184
		Sublober	78,250	41,465	115,035	
	61-70 yaş	Lober	134,257	115,002	153,511	0,016*
		Sublober	75,419	44,118	106,720	
	71 ve üzeri	Lober	100,530	79,142	121,918	0,606
		Sublober	101,184	74,966	127,403	
Overall			140,486	125,20	155,768	

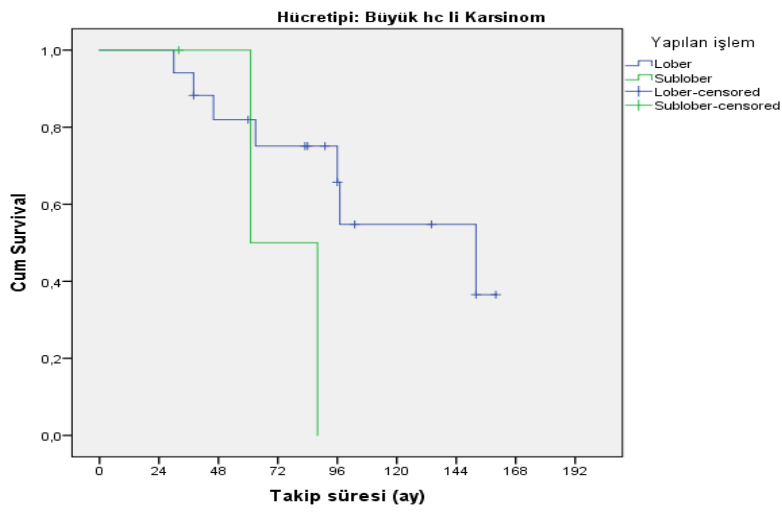
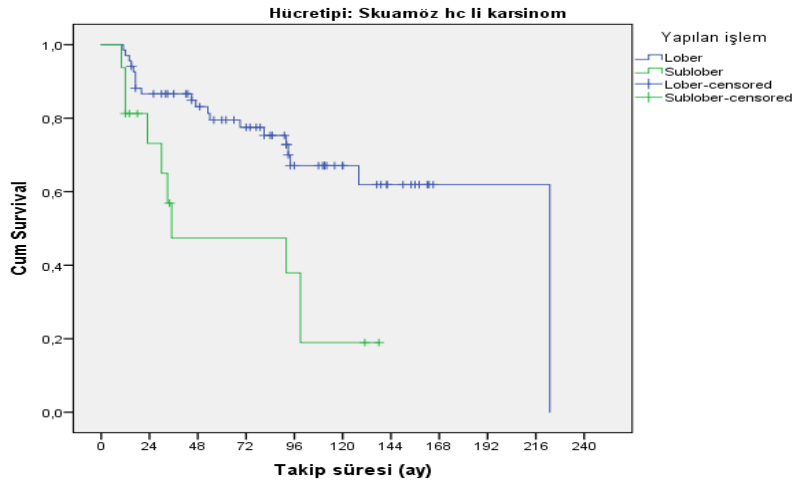
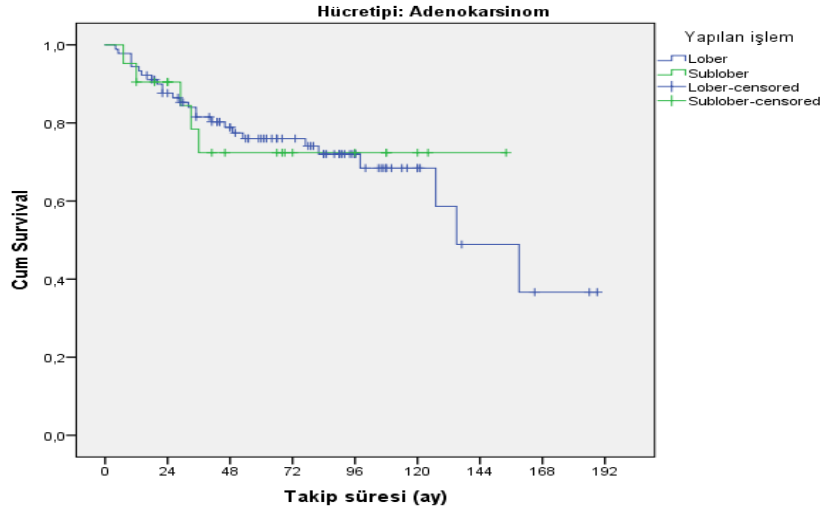
*: $p < 0,05$

SAĞKALIM GRAFİKLERİ VE İNCELEMELERİ



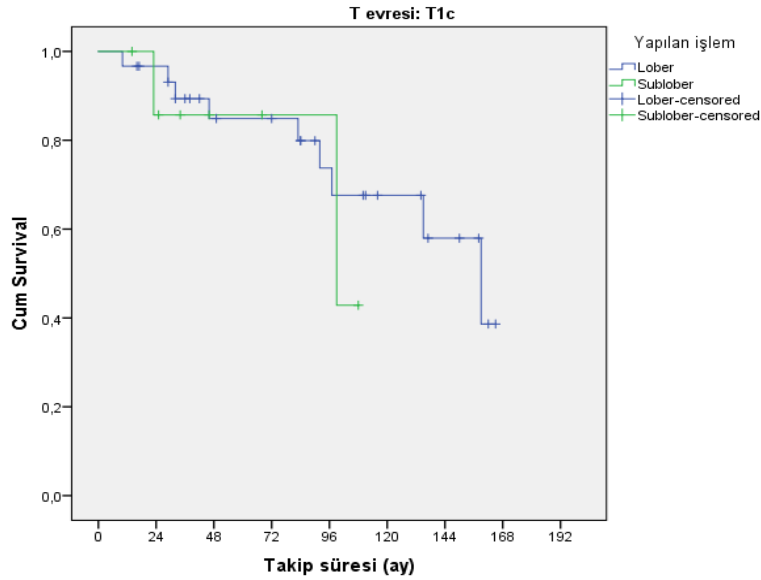
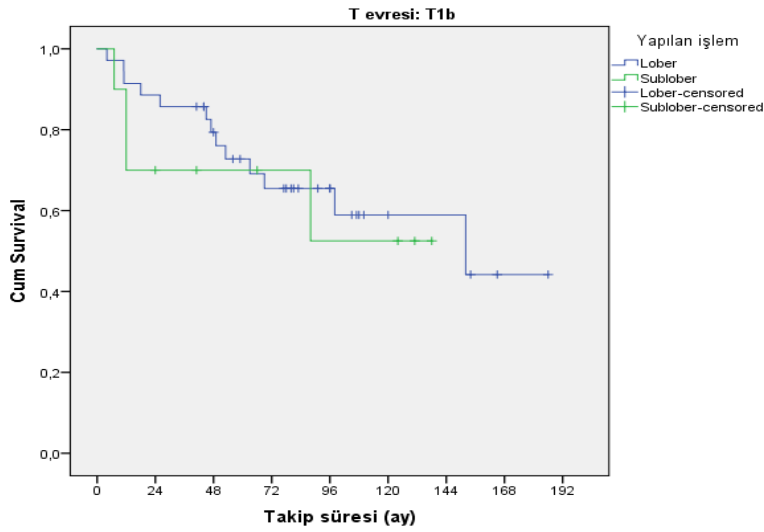
Şekil 4: Yapılan operasyona göre sağkalım grafiği

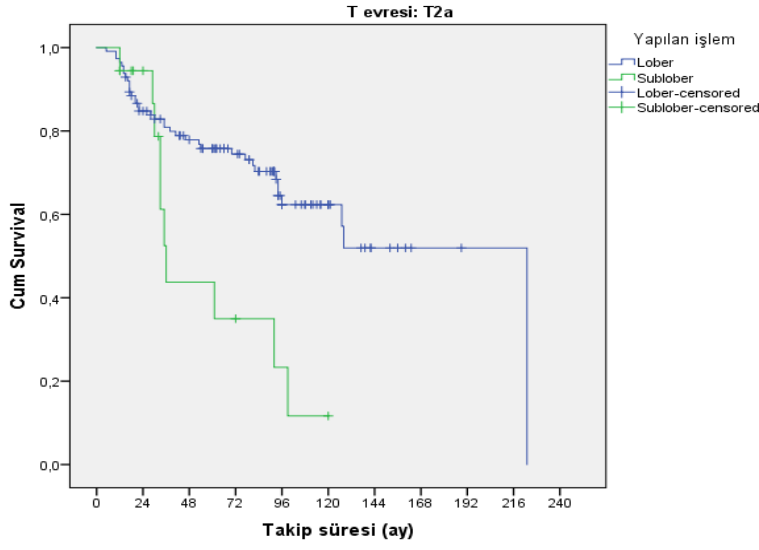
Yapılan operasyon türlerine göre ortalamayaşam süreleri incelendiğinde, lobektomi yapılan hastalarla wedge rezeksiyon yapılan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup ($p < 0,005$) lobektomi uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri wedge rezeksiyon uygulanan hastalardan daha uzun saptanmıştır.



Şekil 5: Tümör histopatolojilerine göre sağkalım grafikleri

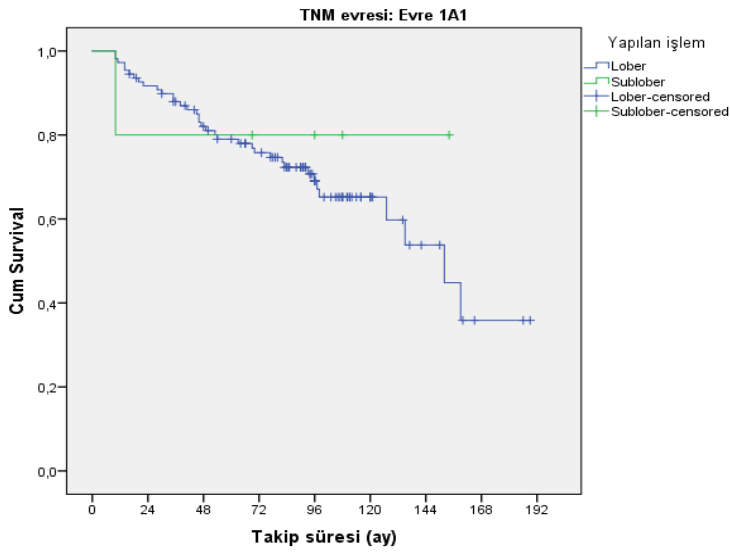
Tümör histopatolojilerine göre ortalamayaşam süreleri incelendiğinde, hücre tipi skuamöz hücreli karsinom olan hastalardan lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,005$). Diğer tümör histopatolojilerinde lobar ve sublober rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

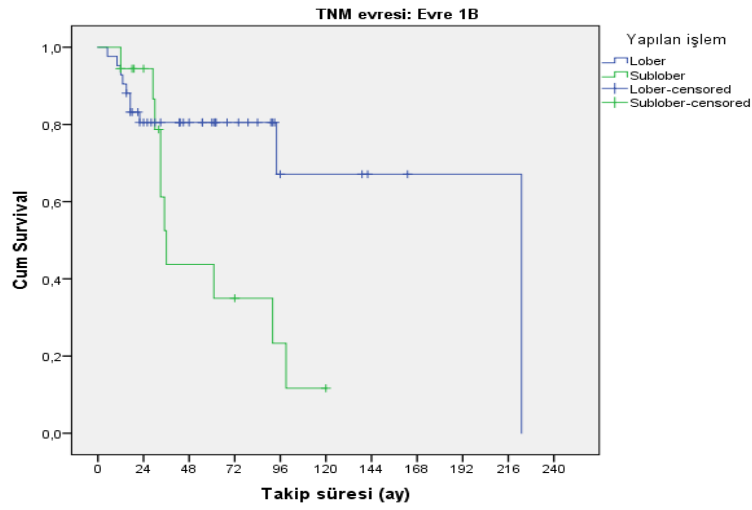
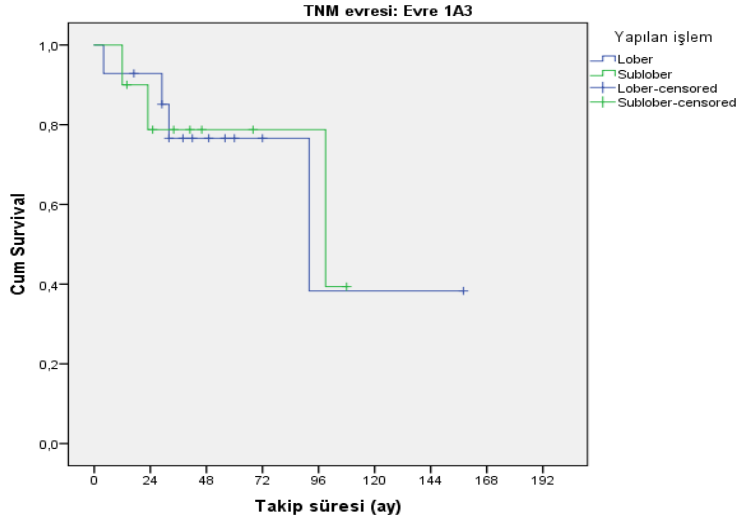
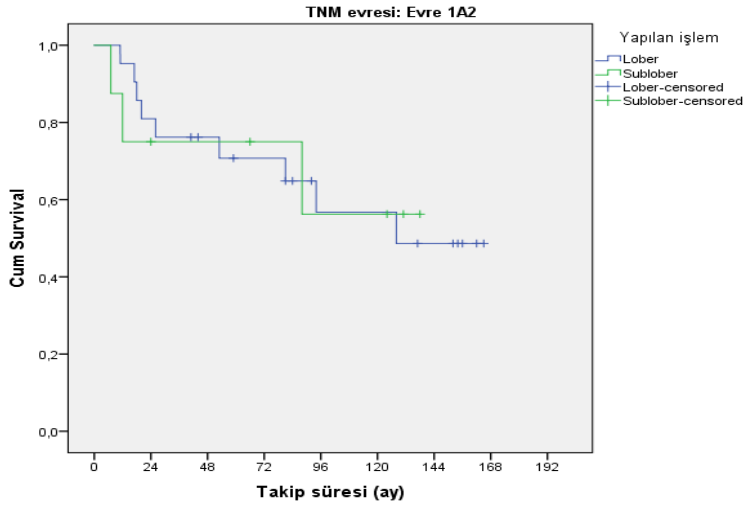




Şekil 6: T Evrelerine göre sağkalım grafikleri

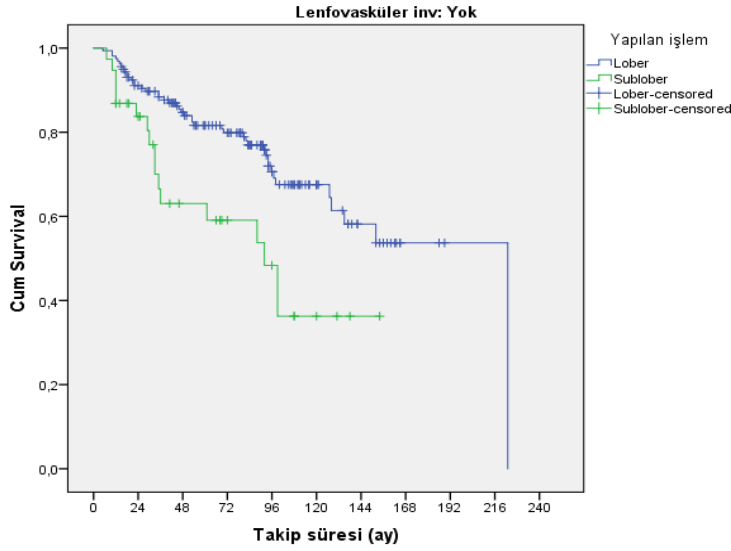
T evrelerine göre ortalama yaşam süreleri incelendiğinde T2a evresinde olan hastalardan lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0,005$). Diğer T evrelerinde lobar ve sublober rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.





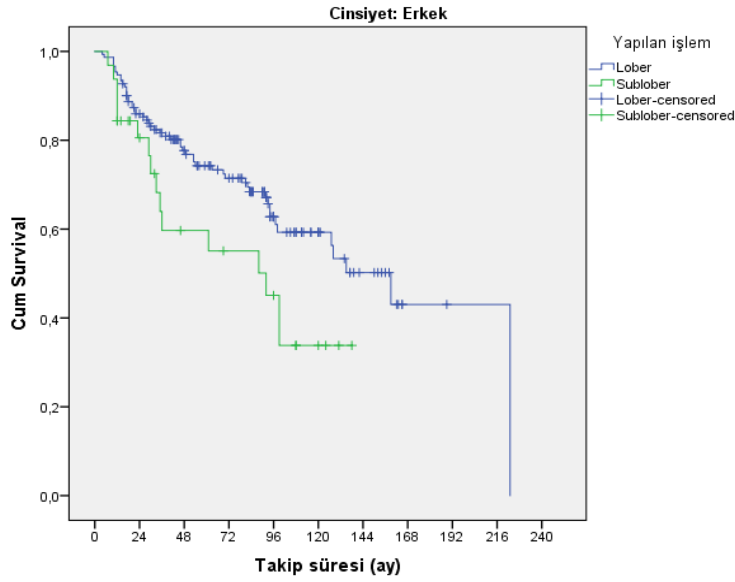
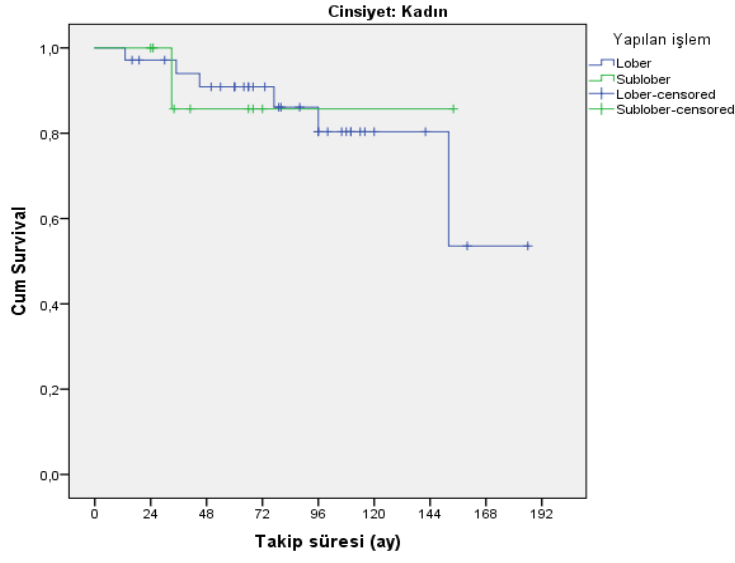
Şekil 7: TNM Evrelerine göre sağkalım grafikler

TNMevrelerine göre ortalama yaşam süreleri incelendiğinde Evre 1B olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,005$). Diğer TNM evrelerinde lobar ve sublober rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.



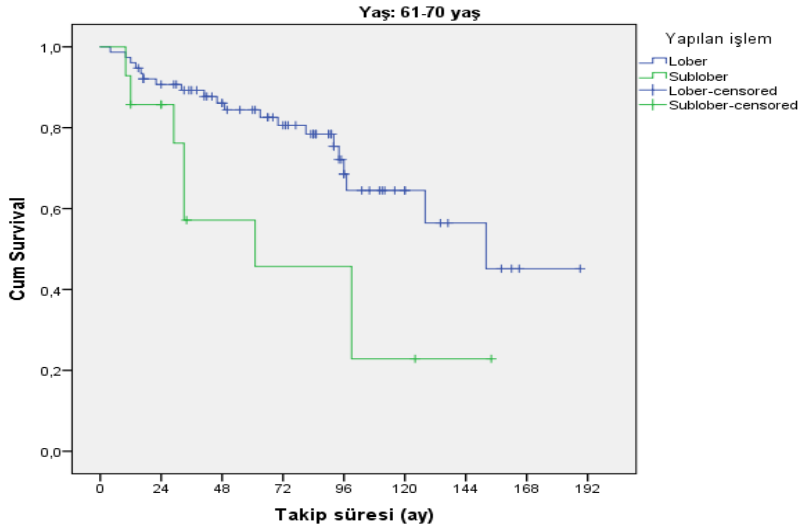
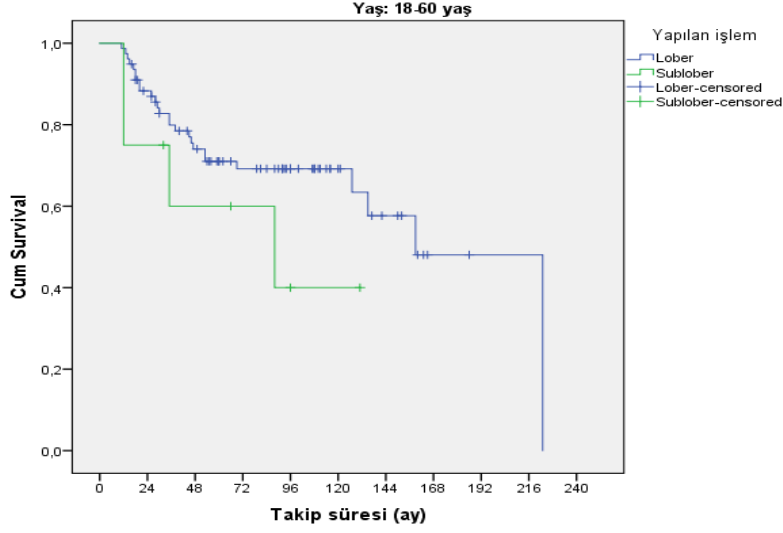
Şekil 8: Lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım grafiği

Lenfovasküler invazyonu varlığına göre ortalama yaşam süreleri incelendiğinde lenfovasküler invazyon olmayan hastalardan lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,005$).



Şekil 9: Cinsiyete göre sağkalım grafikleri

Cinsiyete göre ortalama yaşam süreleri incelendiğinde erkeklerde lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublobektomi uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0,005$). Kadınlarda ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.



Şekil 10: Yaşa göre sağkalım grafikleri

Yaşa göre ortalama yaşam süreleri incelendiğinde 61-70 yaşında olan hastalarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublobektomi uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p < 0,005$). 18-60 yaş arasında olan hastalarda ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 14: Yaşam sürelerine etki eden faktörlerin incelenmesi

	B	SE	Wald	p	HR	95,0% CI	
						Lower	Upper
Yapılan işlem (Sublober-Lober)	0,596	0,278	4,601	0,032*	1,815	1,053	3,129
Lenfovasküler inv (Var-yok)	-0,873	0,292	8,943	0,003*	2,393	1,351	4,241
Cinsiyet (Erkek-kadın)	-0,921	0,398	5,343	0,021*	2,511	1,150	5,480

*HR: Hazard ratio *: $p < 0,05$*

Uygulanan Cox regresyon analizi sonucunda, sublober rezeksiyon uygulanan grupta olan hastaların ölüm riski lobar rezeksiyon uygulanan gruptakilere göre 1,81 kat daha yüksektir. Lenfovasküler invazyon olan hastaların ölüm riski olmayanlara göre 2,39 kat daha yüksektir. Erkeklerin ölüm riski kadınlara göre 2,51 kat daha yüksektir.

5.TARTIŞMA

Kemoterapi ve radyasyon tedavisindeki ilerlemelere rağmen evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun (KHDAK) standart tedavisi cerrahi rezeksiyon olmaya devam etmektedir.

Yirminci yüzyılın ortalarında, 1933 yılında Graham ve Singer(57), akciğer kanseri tedavisi için ilk pnömonektomiye gerçekleştirmişlerdir ve akciğer kanseri tedavisinde pnömonektomi standart operasyon olarak düşünülmüştür. 30 yıl sonra, akciğer kanseri tedavisi için daha sınırlı bir rezeksiyonun (lobektomi) yeterli ve daha koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. 1960'larda, Cahan ve arkadaşları (58, 59) pnömonektomi ve lobektomiye günümüzde hala yapıldığı gibi mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile standardize etmişlerdir.

Lobektominin pnömonektomiye oranla daha az travmatik olduğu, mortalite ve morbidite oranlarının daha düşük olduğu düşünüldüğünde bu oranları daha da minimize etmek amacı ile sublobar rezeksiyonların da akciğer kanseri tedavisinde kullanılmasının hastalar açısından daha faydalı olacağı düşünülmeye başladı. Bu düşünceyle yola çıkıldığında önceleri tüberküloz tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler olan hem segmentektomi hem de kama rezeksiyonların onkolojik cerrahiye de girmesi an meselesiydi (60).

1973'te Jensik ve meslektaşları (61), daha küçük bir rezeksiyonun (segmentektomi) hastalığın erken evresi için yeterli bir operasyon olabileceğini ilk kez öne sürmüşler, 1979'da ilk deneyimlerini toplam 168 olguyla bildirmişlerdir. T1 ve T2 tümürlü hasta serilerinin 5 yıllık sağkalım oranı %53, postoperatif mortalite oranı %2 idi (61).

Diğer birçok araştırmacı, segmentektomi ve kama rezeksiyon kullanarak çeşitli sonuçlar bildirdiler (62, 63). Sublobar rezeksiyonlar, birçok cerrah tarafından sınırlı kardiyopulmoner fonksiyonu olan hastalar için kullanılabilir, perioperatif morbidite ve mortaliteyi eş değer bir survi ile azaltabilecek operasyon çeşitleri olarak değerlendirilmiştir (60, 64).

1995'te Ginsberg ve akciğer kanseri çalışma grubundan meslektaşları, evre I KHDAK tedavisi için lobektomiye ve sublobar rezeksiyonun ilk prospektif randomize karşılaştırmalı çalışmasını yayınladılar. Bu çalışmada sınırlı rezeksiyon grubunda genel ölüm oranı %30, kanser kaynaklı ölüm oranı %50 daha yüksek bulunmasına rağmen sınırdaki bir istatistiksel

anlamlılık saptanmıştır. Nüks oranları ise sınırlı rezeksiyon grubunda daha yüksek bulunmuştur. Rezeksiyon tekniğinin solunum fonksiyonlarına etkisi değerlendirildiğinde operasyon sonrası 6. ayda sınırlı rezeksiyon grubunda değerler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi iken, 12-18. aylarda aradaki fark istatistiksel olarak daha düşük anlamlılık gösterdiği tesbit edilmiştir (65). Akciğer kanseri çalışma grubunun bu prospektif randomize çalışmasından sonra erken evre akciğer kanseri tedavisinde standart, lobektomi ve mediastinal lenfatik diseksiyon olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmanın 1982-1988 yılları arasında yapılmış olması nedeni ile preoperatif evrelemede günümüz teknolojilerinin (PET-BT, EBUS, EUS gibi) olmaması, rutin olarak bilgisayarlı tomografinin kullanılmamış ve sadece hiler ve mediastinal lenfatik örnekleme yapılmış olmasının öküml metastazların saptanamaması ve hastaların gerçekte olduğundan daha düşük evre olarak saptanması gibi handikapları vardır.

Günümüzde artan teknolojik gelişmeler sayesinde daha fazla hastaya erken evre tanı konabilmekte ve artan ortalama yaşam süreleri bu hastalarda ikinci primer kanser gelişme olasılığını da beraberinde getirmektedir. Erken evre akciğer kanseri tanısı konya da lobektomiyi tolere etmek için yetersiz pulmoner rezervi olan özellikle daha önce kontralateral pnömonektomi uygulanan hastalar dahil olmak üzere, lobektominin tercih edilen prosedür olamayacağı bazı hasta grupları vardır. Göğüs cerrahisi uzmanları ise bu gibi durumlarla her geçen gün daha sık olarak karşılaşmaktadırlar. Karşılaşılan bu durum da bu hastaların cerrahi şanslarının ellerinden alınmasına neden olmaktadır. Cerrahi şansını kaybedecek olan özellikle bu hasta gruplarında, sublobar rezeksiyonlar hastaların solunum fonksiyon kapasitelerini daha az düşürecek ve teknik olarak daha az invaziv olan bir yöntem olması nedeniyle sağkalım açısından yüz güldürücü sonuçlar sunabilmektedir.

Akciğer kanseri çalışma grubunun çalışmasından sonra her ne kadar erken evre akciğer kanseri tedavisinde standart, lobar rezeksiyon olarak kabul edilse de özellikle ileri yaşta, sınırlı kardiyopulmoner fonksiyonu olan ve ileri komorbid faktörlere sahip olan hastalar için sublobar rezeksiyonlar perioperatif morbidite ve mortaliteyi azaltmak için birçok cerrah tarafından kullanılabilir operasyon çeşitleri olarak önerilmiştir (66, 67).

Speicher ve ark.'nın çalışmasında 2003-2011 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde cerrahi rezeksiyon uygulanmış erken evre KHDAK tanılı 39403 hasta Ulusal Kanser Veritabanı'ndan taranmış. Bu hastaların 9667'sine (%24.5) sublobar rezeksiyon uygulandığı ve sublobar rezeksiyon olarak hastaların %84.7'ünde kama rezeksiyon

uygulanması tercih edildiği tespit edilmiş. 5 yıllık OS lobektomi grubunda %66.2, sublober rezeksiyon grubunda %51.2 ($p<0.001$) olarak saptanmış (68).

Timmerman ve meslektaşları tarafından sublober rezeksiyonların başarılı sonuçlarının bildirilmiş olmasına rağmen (69) sublober rezeksiyonların yeterli onkolojik prosedür olup olmadığı konusunda tartışma devam etmektedir (70). Bu, pulmoner fonksiyonun korunmasına rağmen, tümör rezeksiyon marjlarının yetersiz nodal örneklemeyle riske atılabileceği ve muhtemelen tümörün düşük evrelenmesine neden olabileceği endişesiyle alakalıdır (71). Bu lokal ve sistemik rekürrens oranlarında artışa yol açabilir, hastaliksız ve genel sağkalımı azaltabilir (72).

Nakamura ve arkadaşları (73) 2005 yılında, Meta-analiz için, 12 retrospektif vaka serisini kapsayan çalışmada toplam 903 hastaya sublober rezeksiyon, 1887 hastaya lobar rezeksiyon uygulanmış. 3 çalışmada lobektominin daha yüksek sürvi sunduğu sonucuna varılırken diğer çalışmalarda aralarında sürvi açısından anlamlı bir fark bulunamamış. Sublober ve lobar rezeksiyon uygulanan hastaların rezeksiyon sonrası 1, 3. ve 5. yıllarındaki kombine sürvi farklarının sırasıyla %0,7; 1,9 ve 3,6 oldukları bulunmuş. Her ne kadar bu farklılıklar lobektomi lehine olsalar da bu birleştirilmiş farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış. Bu sonuca dayanarak yayınlanan veriler ışığında evre I akciğer kanserinde sublober rezeksiyonun lobektomiyle kıyaslanabilir olduğu bildirilmiştir.

Bu tarihten sonra yapılan birçok çalışmanın değerlendirildiği meta-analizlerde evre 1 KHDAK'li hastalarda uygulanan lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyonu içeren sublober rezeksiyonların uzun dönem sağ kalım sonuçları ile karşılaştırıldığında lobektomi grubunun sağ kalım sonuçlarının daha iyi olmasına rağmen, sadece segmentektomiyi içeren sublober rezeksiyonlar ile kıyaslandığında evre 1A KHDAK'lı olgularda sublober rezeksiyonların uzun dönem sağkalım sonuçlarının lobektomi grubu ile karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (74,75).

Bizim çalışmamızda da evre 1 hastalık için uyguladığımız sublober rezeksiyonun uzun dönem sağkalım sonuçları lobar rezeksiyon grubuna kıyasla daha kötü olduğu görüldü. Evre 1B olgular çıkarıldığında ise sağkalım süreleri lobektomi grubu lehine farklılık gösterse bile her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

İlk yapılan çalışmalar sınırlı kardiopulmoner rezervi olan hasta gruplarında uygulanan sublober rezeksiyonlar üzerine olmuşken bu hastalarda genel sağkalım oranlarının yeterli rezervi olan iyi kondisyondaki hasta gruplarına uygulanan lobar rezeksiyonlardan daha kötü

olmasını dikkate alarak Cao ve arkadaşları çalışmalarında sublober rezeksiyon uyguladıkları hastaları, bilinçli ve riskli olmak üzere 2 şekilde gruplayarak hastaların sağkalımlarını analiz etmişler. ‘Bilinçli’ şeklinde gruplanıp sublober rezeksiyon tercih edilen hastalarda, lobektomi uygulanan hastalara kıyasla sağkalım açısından fark izlenmezken ‘riskli’ şeklinde gruplanıp komorbid faktör fazlalığı yüzünden sublober rezeksiyon tercih edilen hastaların ise sağkalımlarının daha düşük olduğunu tespit edilmiş (76). Bizim çalışmamızda her iki grupta komorbidite yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olsa da lober rezeksiyon grubunda hastaların komorbidite oranı daha azdır.

Sınırlı rezeksiyonların onkolojik olarak yeterliliği tartışmasında önemli unsurlardan biri sistematik bir lenf nodu örneklemeinin çoğu zaman uygulanamaması olmaktadır. Ghaly ve ark. çalışmalarında, lobektomi uyguladıkları klinik evrelemede T1a N0, periferik yerleşimli tümörleri olan 449 hastanın patolojik incelemesinde %4.5 N1 hastalık, %5.1 N2 hastalık tespit etmişlerdir (77). Cerrahi sonuçların değerlendirilmesi amacıyla yapılan ve iyi kontrol edilen ACOSOG Z4032 çalışmasında bile kama rezeksiyonu uygulanan hastaların %28’ine lenf nodu örneklemeinin yapılmadığı görülmektedir. Stiles ve ark. çalışmalarında kama rezeksiyonu yapılan hastalarda uygun lenf nodu diseksiyonunun özellikle lokal nüks açısından önemini belirtmişler. 196 kama rezeksiyonu uygulanan KHDAK tanılı olguların 138’ine (%70) lenf nodu diseksiyonu uygulanmış iken 58 olguya (%30) lenf nodu diseksiyonu uygulanmamış (78).

Ludwig ve meslektaşları (67) tarafından evre 1 KHDAK için lober ve sublober rezeksiyon yapılan hastalara, en az 1 lenf nodu incelenen hastalarla ve en az 9 lenf nodu incelenen hastalar arasında karşılaştırmalı alt grup analizleri yapılmış. Sonuçta herhangi bir lenf nodu çıkarılıp incelenen eşleştirilmiş hastalar için; lobektomiye destekleyen sağkalım farklılıkları saptanmış, sublober rezeksiyonların daha kötü ortalama sağkalım ve hastaliksız sağkalıma sahip olduğunu görmüşlerdir. Oysa 9 veya daha fazla lenf nodu diseksiyonu yapılan ve incelenen eşleştirilmiş hasta grubunda sublober rezeksiyon uygulanan hastalardaki sağkalımda farklılıkların ortadan kalktığını görmüşler. Bu hastalar için sublober rezeksiyonların lobektomiye eş değer ortalama sağkalım ve hastaliksız sağkalıma sahip olduğu, lenf nodu diseksiyonu sırasında çıkarılan ve analiz edilen artan sayıda lenf nodunun sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yendamuri ve arkadaşları (79), incelenen lenf düğümlerinin sayısındaki her artışla sağkalımın arttığını

gösterdi. Başka bir çalışmada solid tip T1 tümörlü hastaların %15,8'inde patolojik nodal metastaz tespit edildiği, cT1a'da %5,9, cT1b'de %11,6 ve cT1c'de %16,8 olduğu, tümör boyutu arttıkça nodal metastaz olasılığının da arttığı bildirilmiş (80). Bu nedenle klinik evre 1 tümörlerde asıl evrenin saptanması ve tedavinin doğru planlanabilmesi için mediastinal ve hiler lenfatik diseksiyon yapılması büyük önem taşır. Bu durum aynı zamanda yapılan birçok çalışmada kama rezeksiyon yapılan hasta gruplarında sonuçların segmentektomiye göre daha kötü olmasını da açıklayabilir. Bizim çalışmamızda lobler ve sublobler grupta hastalarımızın tamamına hiler ve mediastinal lenfatik diseksiyon yapılmakla birlikte çıkarılan lenf nodu sayısına göre bir değerlendirme yapılmadı.

Sublobler rezeksiyonların, erken evre KHDAK'li hastalarda lobektomiye alternatif bir tedavi yöntemi oluşturabilmesiyle alakalı yapılan çalışmalar, sublobler rezeksiyon yöntemleri olan segmentektomi ve kama rezeksiyonun tedavi etkinlikleri bakımından birbirleriyle kıyaslanmalarına dair çalışmaları da beraberinde getirmiştir. Sienel ve arkadaşları (81), 56 hastaya sistematik nodal diseksiyon ile segmentektomi ve kama rezeksiyon uygulamışlar. Segmentektomi, kama rezeksiyon ile karşılaştırıldığında sırası ile sonuçları %71 ve %48 olarak segmentektomiye bağlı 5 yıllık sağkalımın anlamlı ölçüde daha iyi olduğu görüldü. Lokal rekürrens ise segmentektomide (%16) kama rezeksiyona (%55) göre anlamlı olarak daha düşüktü. 2 cm ve altında büyüklükte tümörlü hasta popülasyonu bağımsız olarak analiz edildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları segmentektomi için %80 ve wedge rezeksiyon için %48 idi. Lokal nüks oranları segmentektomi için %11 ve wedge rezeksiyon için %40 idi. Ortalama rezeke edilen lenf nodu sayısı farklılık gösterse de (6 kama rezeksiyonda ve 12 segmentektomide), çok değişkenli analizde rezeksiyon tipi, yaş ve tümör boyutu tek önemli prognostik faktörlerdi. Ek olarak, segmentektomi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı (%63), lobektomi yapılan hastalardan (%83) anlamlı derecede düşüktü. Lokal nüks oranları da önemli ölçüde farklıydı: segmentektomi için %16 ve lobektomi için %5. Tümörü 2 cm ve altında olan seçilmiş hasta grubu incelendiğinde, lobektomi (%85) ve segmentektomi (%68) için 5 yıllık sağkalım oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, lokal nüks oranındaki farklılıklar önemliydi: lobektomi için %2 ve segmentektomi için %12.

Bizim çalışmamızda sublober rezeksiyon olarak sadece 3 hastaya segmentektomi yapıldığı için bu hastalar çalışmaya alınmamıştır.

El Sherif ve arkadaşları (72) rezeksiyon marjı arasındaki ilişkiye odaklanmışlar, lokal rekürrens, rezeksiyon sınırı <1 cm olduğunda (%14,6), >1 cm olduğunda (%7,5) olup anlamlı olarak daha yüksek hesaplanmış. Cerrahi sınır uzaklığının 1cm-1,5 cm olması gerektiğini savunan çalışmalar varken (72) aksine R0 rezeksiyon sağlanması durumunda cerrahi sınır uzaklığının lokal rekürrens ve sağ kalım süresi üzerine etkisinin olmadığını söyleyen araştırmalar da vardır (82). Farklı bir çalışmada ise cerrahi sınır uzaklığı/tümör boyutu (CSU/TB) oranının>1 olması önerilmekle birlikte her zaman bunun mümkün olmadığı da vurgulanmıştır. Bu çalışmada cerrahi sınır uzaklıklarının 0.5cm-3.5cm arasında değiştiği, özellikle tümörün yerleşim yeri ve tümör boyutunun büyümesi nedeni ile bu oranın azaldığı bildirilmiştir (83).

Bizim çalışmamızda cerrahi CSU 5mm'den az olan grupta uzun dönem sağkalım oranları düşerken, 5mm'den daha fazla olan olguların sağ kalım oranları lobektomi grubuna yaklaşmaktadır. Uzun dönem sağ kalım açısından sublober grup ile lobar rezeksiyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken, CSU 5mm'den daha fazla olan sublober hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Keenan ve ark. (84) lobektomi geçiren 147 hasta ile segmentektomi geçiren 54 hastayı karşılaştırdı. Lobektomiden bir yıl sonra FEV1, FVC, MVV ve difüzyon kapasitesinde daha anlamlı bozulmalar görülmesine karşılık segmentektomi geçiren hastalarda sadece difüzyon kapasitelerinde azalma yaşanmış. Diğer bir çalışmada Harada ve arkadaşları, segmentektomi ve lobektomi uygulanan benzer hastaları karşılaştırıldığında, cerrahiden 2 ve 6 ay sonra, segmentektomi yapılanların operasyon öncesi ve sonrası FEV1 ve FVC oranlarının anlamlı olarak daha iyi olduklarının gösterdiler (sırasıyla p=0.0006 ve p=0.0007) (85). Lobektomi sonrasında ise bu oranın %11,09 olduğu görülerek aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş (p=0.041). Bu zamandan beri, takip eden çalışmalar sublober rezeksiyonun akciğer fonksiyonlarını daha fazla koruduğunu doğruladı.

Akciğer fonksiyonlarının korunmasına ilave olarak, sublober rezeksiyonlarla genel morbidite ayrıca azaltılabilir. Bu, özellikle alışlagelmiş lobektomiyi kaldıramayacak yaşlı

hastalar için büyük önem taşıyabilir. Kılıç ve ark. (86) 75 yaşından büyük hastalarda segmentektominin operasyon sonrası majör komplikasyon oranını %25,5'ten %11,5'e düşürebildiğini belirtmişlerdir ($p=0.02$). Her ne kadar fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da operasyona yönelik mortalite segmentektomi için %1,3 ve lobektomi için %4,7 idi. Okami ve ark. (69), 75 yaş ve üstü evre IA KHDAK hastalarında 74 standart lobektomiyle, 54 sublobar rezeksiyonun sonuçlarını karşılaştırdılar. Vakaların birçoğu düşük kardiyopulmoner fonksiyonları yüzünden sublobar rezeksiyon için seçilmişlerdi. Buna rağmen, sublobar rezeksiyon grubundaki hastalar lobektomi grubundakilerle benzer mortalite ve morbidite oranlarına ve takipte benzer genel sürvi oranlarına sahip oldular. Bu tür çalışmalar, genelde hiçbir cerrahi tedavi önerilemeyen hastalarda sublobar rezeksiyonun bir şans sunabileceğini ve esas olarak palyatif veya konservatif tedavilere alternatif olabileceğini önermektedir. Bizim çalışmamızda sublobar grupta hastaların komorbiditeleri daha fazla olmasına rağmen her iki grup arasında komorbidite ve operasyon mortaliteleri bakımından istatistiksel bir fark yoktu.

Sublobar grupta hasta komorbiditesinin daha fazla oluşu ve ileri yaş hastalardan oluşması, çalışmaya T2a hastaların da dahil edilmiş olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlılığı nedeni ile uygulanan cerrahi rezeksiyon tekniğinde cerrahi sınır uzaklığı ile tümör boyutu oranının hesaplanamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Evre 1 KHDAK nedeni ile lobektomi uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri wedge rezeksiyon uygulanan hastalardan daha uzun saptanmıştır.

T2a evresinde olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken diğer T evrelerinde lobar ve sublober rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tümör boyutu 30-40 mm arası olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

TNM evrelerine göre ortalama yaşam süreleri incelendiğinde Evre 1B olanlarda lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi sublober rezeksiyon uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer TNM evrelerinde lobar ve sublober rezeksiyon uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark yoktur.

Lobektomi uygulananların ortalama yaşam süresi wedge rezeksiyon yapılmış ve parankim cerrahi sınırı 0-5 mm olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Cerrahi sınır uzaklığı 5 mm'den daha fazla olan grup ile kıyaslandığında sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Genel olarak evre 1 KHAK hastalarda sublober rezeksiyonların uzun dönem sağ kalım sonuçları açısından tedavi için doğru seçenek olmadığı, T1 tümörler ele alındığında ve cerrahi sınır uzaklığı 5 mm'den fazla olan hastalar değerlendirildiğinde ise sublober rezeksiyonların uzun dönem sağ kalım sonuçlarının lobar grupla kıyaslandığında aralarında istatistiksel bir fark olmadığı ve tedavi için yeterli bir seçenek olabileceği sonucuna varıldı.

Akciğer tümörlerinin patolojik özellikleri, tümör büyüklükleri, uygulanan cerrahi teknik, çıkarılan lenf nodu sayısı gibi çok sayıda faktör sağ kalım sonuçlarını etkilediğinden dolayı kesin sonuca varabilmek için randomize prospektif çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. 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(5Suppl): e278S-e313S.
3. Cangır, AK. Akciğer kanseri epidemiyoloji ve etyoloji. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003; 1061-75.
4. Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, et al. Comparison of clinical and surgical-pathological staging of the patients with non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22:1000-1005.
5. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14:255-64.
6. Şakul U. Toraks Anatomisi. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003.
7. Jardins TD. Lymphatic System. In: Jardins TD, editor. Cardiopulmonary Anatomy and Physiology Essentials for Respiratory Care 4th edition. Delmar/ Thomson Learning; New York. 2002.
8. Weinberg JA. The intrathoracic lymphatics. In: Haagensen CD, editor. The lymphatics in cancer. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1972.

9. 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.
10. Jardins TD. Lymphatic System. In: Jardins TD, editor. *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology Essentials for Respiratory Care* 4th edition. Delmar/ Thomson Learning; New York. 2002.
11. Greenberg HB. Benign subpleural lymph node appearing as a pulmonary coin lesion. *Radiology* 1961; 77: 97-9.
12. Jardins TD. Lymphatic System. In: Jardins TD, editor. *Cardiopulmonary Anatomy and Physiology Essentials for Respiratory Care* 4th edition. Delmar/ Thomson Learning; New York. 2002.
13. Shields TW. Lymphatics of the lungs. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2005.
14. Tisi GM, Friedman PH, Peters RM. American Thoracic Society: clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983.
15. World Health Organization [internet sitesi]. International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2008, Section of Cancer Information. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*.
16. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. *Epidemiology of Lung Cancer: ACCP EvidenceBased Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. *Chest*, Chest 2007; 132; 29-55.
17. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28:30–40.
18. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM: initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123:97-104.

19. Adkolfer F. Lung cancer due to passive smoking-a review. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(4):231-41.
20. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5): E359-86.
21. Alberg A J, Samet J M. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003; 123:21-49.
22. Vineis P, Husgavel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarkers studies in human population. *Carcinogenesis* 2005 Nov; 26(11): 1846-55.
23. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. 2006;7(2):1-35.
24. Inoue A, Nukiwa T. Gene mutations in lung cancer: promising predictive factors for the success of molecular therapy. *PLoS Med*. 2005; 2: e13.
25. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A, ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. Ege Üniv. Basımevi; İzmir. 2000; 15-34.
26. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. The guidelines. *Chest*. 2003; 123:83-8.
27. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New Engl J Med* 2011; 365:395–409.
28. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10:240–265. Update Version 1.2017.
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
30. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.

31. Pearson F, Delaure N, Ilves R, et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:1-11.
32. Miller DL, McManus KG, Allen MS, et al. Result of surgical resection with patients with N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1095-101
33. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*. 2001; 119: 1469-75
34. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128(4): 2289-97.
35. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic procedures. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB; eds. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins;2000: 273–84.
36. Porte H, Roulmilhac L, Eraldi L. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:196-9.
37. Landseurau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 554–8, 1993.
38. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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(9):1243-1260.
39. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1240-1242.
40. Goldstraw P. *Staging Manual in Thoracic Oncology*. Editorial Rx Press, 2009.

41. 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. Received 5 August 2015; revised 31 August 2015; accepted 3 September 2015.
42. Detterbeck F, Boffa D, Kim A, Tanoue L. The Eight Edition Lung Cancer Stage Classification. CHEST 2017; 151(1):193-203
43. 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(5Suppl): e278S-e313S.
44. National Comprehensive Cancer Network guidelines (Accessed on, 2018)
45. Turna A, Ak G, Eren Kömürçüoğlu B ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2017;25:484- 498
46. The National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365:395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
47. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD004699.
48. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. Radiother Oncol 2015; 114:138-147.
49. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4): iv1-iv21.
50. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. Ther Adv Med Oncol 2017; 9:599-609.

51. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III 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):314-340.
52. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4): iv1-iv21.
53. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami- Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(1):1-8.
54. Aydın A, Öz B, Çetinkaya E ve ark. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanı ve tedavi kılavuzu, 2017.
55. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in 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: e369S-399S.
56. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
57. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933; 101: 1371–1374.
58. Cahan WG, Watson WL, Pool JL. Radical pneumonectomy. *J Thorac Surg* 1951; 22: 449–473.
59. Cahan WG. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 39: 555–572.
60. Jacobson MJ, Zand L, Fox RT, Lees W. A comparison of wedge and segmental resection of the lung. *Thorax* 1976; 31: 365–368.

61. Jensik Rj, Faber LP, Milloy FJ, et al. Segmental resection for lung cancer-a fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:211-7.
62. Pastorino U, Valente M, Bedini V, Infante M, Tavecchio L, Ravasi G. Limited resection for stage I lung cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 42–46.
63. Hoffman TH, Randsell HT. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:211±217.
64. The Lung Cancer Study Group (prepared by Thomas PA, Rubinstein L). Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1053-8.
65. Ginsberg R, Rubinstein L. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-22.
66. Bennett WF, Smith RA. Segmental resection for bronchogenic carcinoma: a surgical alternative for the compromised patient. *Ann Thorac Surg* 1979; 27:169-72.
67. Miller JI, Hatcher CR. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:340-3.
68. Speicher PJ, Gu L, Gulack BC et al. Sublobar resection for clinical stage IA non-small cell lung cancer in the United States. *Clin Lung Cancer* 2016;17(1):47-55.
69. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. RTOG 0236: Stereotactic body radiation therapy (SBRT) to treat medically inoperable early stage lung cancer patients. Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Annual Meeting; Chicago, IL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(suppl): S3.
70. Forquer JA, Fakiris AJ, McGarry RC, et al. Treatment options for stage I non-small-cell lung carcinoma patients not suitable for lobectomy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9:1443–53.

71. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 728–734.
72. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2400–2405.
73. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs. limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92:1033- 7.
74. Zhang L, Li M, Yin R, Zhang Q, Xu L. Comparison of the oncologic outcomes of anatomic segmentectomy and lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99:728–37.
75. Bao F, Ye P, Yang Y, et al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46:1–7.
76. Cao J, Xu J, He Z, Yuan P, Huang S, Lv W, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy on outcomes of sublobar resection for stage IA non-small cell lung cancer 2 cm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; [https://doi.org/10.1016/ j.jtcvs.2018.03.122](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.122).
77. Ghaly G, Rahouma M, Kamel MK et al. Clinical predictors of nodal metastases in peripherally clinical T1a N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2017;104(4):1153-1158.
78. Stiles B, et al. The importance of lymph node dissection accompanying wedge resection for clinical stage IA lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51(3)511-517.
79. Yendamuri S, Dhillon SS, Groman A, Dy G, Dexter E, Picone A, et al. Impact of the number of lymph nodes examined on the survival of patients with stage I non-small cell lung cancer undergoing sublobar resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156:394-402.

80. Sakairi Y, Wada H, Fujiwara T, Suzuki H, Nakajima T, Chiyo M, Yoshino I. The probability of nodal metastasis in novel T-factor: the applicability of sublobar resection J Thorac Dis 2019;11(10):4197-4204).
81. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localization and width of resection margins implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2007; 31:522–7.
82. Maurizi G, D’Andrilli A, Ciccone AM, Ibrahim M, Andreotti C, Tierno S, Poggi C, Menna C, Venuta F and Rendina AE Margin Distance Does Not Influence Recurrence and Survival After Wedge Resection for Lung Cancer. The Annals of Thoracic Surgery, 2015;(3), 918–925. doi: 10.1016/j.athoracsur.
83. Takahashi N, Sawabata N, Kawamura M, Ohtsuka T, Horio H, Sakaguchi H, Nakayama M, Yoshiya K, Chida M, Hoshi E. Optimal sublobar resection for c-stage I non-small cell lung cancer: significance of margin distance to tumor size ratio and margin cytology General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2019;67(690-696)
84. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. Ann Thorac Surg 2004; 78:228-33.
85. Harada H, Okada M, Sakamoto T, et al. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. Ann Thorac Surg 2005; 80:2041-5.
86. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. Ann Thorac Surg 2009; 87:1662-6.



