



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

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**BRONŞ KARSİNOMU TANISI OLUP CERRAHİ
UYGULANMIŞ HASTALARDA PREOPERATİF VO2MAX
ÖLÇÜMÜ VE PULMONER PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ
UYGULANMASININ POSTOPERATİF
KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ VE
POSTOPERATİF SOLUNUM FONKSİYONLARININ
HESAPLANMASINDAKİ ROLÜ**

Dr. Ezgi Çimen Çelik



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

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**BRONŞ KARSİNOMU TANISI OLUP CERRAHİ
UYGULANMIŞ HASTALARDA PREOPERATİF VO2MAX
ÖLÇÜMÜ VE PULMONER PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ
UYGULANMASININ POSTOPERATİF
KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ VE
POSTOPERATİF SOLUNUM FONKSİYONLARININ
HESAPLANMASINDAKİ ROLÜ**

Dr. Ezgi Çimen Çelik

Danışman: Prof. Dr. Soner Gürsoy

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2019

ÖNSÖZ

Bitiş çizgisindeyim şimdi. Koşu oldukça yorucuydu, kan ter içinde bitirdim bu yolculuğu. Hiçbir zaman tek başıma değildim. Yol arkadaşlarım vardı yanımda. Antrenörlerim, ailem, sevdiklerim, arkadaşlarım, bu yolda tanışmış olsak da ablam, abim ya da kardeşim saydıklarım, herkese minnettarım.

Yol gösterici belki de en önemli şeydi bu yolda. Azimli olmayı, kararlılığı ve işini severek yapmanın getirdiklerini öğrendiğim, tecrübelerini çekinmeden aktaran, her zaman öğretme odaklı olan, sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Soner Gürsoy'a ne kadar teşekkür etsem az .

Sabırla ve kararlılıkla, üzmeden, kırmadan, sinirlenmeden, bizleri doktordan cerraha çeviren, her zaman çabasını ve desteğini üzerimde hissettiğim, çalışkanlığını her zaman örnek aldığım Doç. Dr. Ahmet Üçvet'in hakkını asla ödeyemeyeceğim.

Farklı yanları da vardı bu koşunun. Bazen engellere takıldım. Değişik yollar bulmak gerekirdi bazen, belki de biraz yaratıcı olmak. Farklı da düşünülebileceğini, çıkmazların içinde bile ayrı bir yol olabileceğini ve öğrenmenin sınırının olmadığını Doç. Dr. Özgür Samancılar ile anladım.

Bilimsel anlamda her zaman arkamda olan Doç. Dr. Serkan Yazgan'ın, klinik duruşu, azmi, hayvanseverliği bir yana desteğini ve abiliğini asla unutmayacağım.

O kadar çok anı var ki hatırladığım. Birlikte yorulduk, güldük, ağladık. Varlığı bile kalbimi çiçeklendirdi, ruhum şenlendi. Olmayan ablam yerine koydum, sanki ailedeki bir eksiği doldurur gibi. Tribünde en çok onu gördüm, hep dua etti benim için kendi karmaşasına rağmen. Şarkılar söyledi benimle, masallar anlattı bana. Yol boyunca benimleydi, bitiş çizgisinde de benimle olacak. Asaleti ve zarafetiyle kalbimdeki yeri ayrı olan Doç. Dr. Banu Yoldaş, umuyorum her zaman ablam olacak.

Psikolojiye olan ilgisiyle ruhumuzun derinliklerine inen, her olayda mantıklı bir açıklaması olan, merhameti, eğlenceli kimliği ve sosyallığıyla Doç. Dr. Ozan Usluer ile birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldım.

Yoğun çalışma temposuna rağmen asistan eğitimine her zaman önem veren eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Kenan Can Ceylan'a ve tecrübesi, tez canlılığı ve cesaretiyle Op. Dr. Metin Er'e saygım sonsuz.

Bu kořu boyunca sanatçı kiřilięi ve farklı dűřünce tarzıyla ufkumu açan Doç. Dr. řeyda rs Kaya'ya, tecrűbelerinden yararlandıęım Doç. Dr. Figen Tűrk, Doç. Dr. Serpil Sevinç, Op. Dr. řaban nsal, Op. Dr. řener Yıldırım, Op. Dr. Ali Alper Gűlle ve Op. Dr. Bahar řanlı'ya teřekkűr ediyorum.

Antrenörleri bitirdim, sırada yoldaşlar var. Daha ayakta duramazken tanıştığım, çok sevdiğim kıdemlilerim Op. Dr. Mehmet nal ve Op. Dr. Tarık Yağcı, bıkmadan usanmadan önce yűrűmeyi sonra da koşmayı öğrettiler bana. En zor zamanlarımda yanımdalardı. En eğlendiğim anlarda, en çok öğrendiğimde, en çok şaşırdığımda...

Yoldařtan te kardeř olanlar. Üniversitede bařlayan arkadařlıęın bu kadar gűçleneceęini dűřűnmemiřtim hiç. Her zaman sırtımı yaslayabileceęim, gzűm kapalı her yola gidebileceęim, seмпatik, gűler yűzlű, eęlenceli, yaratıcı, zűm odaklı, her ktű durumdan iyi bir ders çıkaran, sinirlendięi zamanlarda bile mantıklı kalabilen, dik duruřunu her zaman takdir ettięim canım arkadařım Dr. Barıř Gűlmez ile kardeřlięimiz, bu klinięin bana verdięi en gűzel hediye.

Biraz geç tanıřmıř olsak da, her dűřtűęűmde kaldıran ve yaralarımı saran, birlikte kořarken yorulmadıęıma beni ikna eden, yılmadan sűrekli çalıřıp çabalayan, birlikte çalıřmaktan çok keyif aldıęım, beni her zaman gűldűrebilen dięer kardeřim Dr. Ezin Cem Yeni, her kořulda yanımdaydı.

Beř yıl boyunca hayatıma dokunan, her řeyi paylaştığım asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım, sekreterimiz ve personel arkadaşlarıma beni yalnız bırakmadıkları için teřekkűr ediyorum.

řimdi bitiř çizgisine kořuyorum son sűrat. Sevgili eřim ve canım ailem oradalar biliyorum, beni bekliyorlar. Aslında beklemiyorlar onlar da bu yolun bir parçası. Benim hissettięim her řeyi onlar da hissetti. Canım yandıęında annem daha derin hissetti acıyı, sevinince babam daha çok gűldű. Kızınca eřim öfkeden deliye dndű, bařardıka kardeřlerim benden çok gururlandı. Onlar benim řans meleklerim. Nereye gidersem gideyim, asla beni bırakmayacaklar biliyorum. řimdi bir yol bitiyor ve yenisi bařlayacak benim için. Umudum sonsuz ve uęrařım bitmeyecek hiçbir zaman.

Emeęi geçen herkese sonsuz teřekkűrler.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), günümüz şartlarında en iyi tedavi metodu cerrahi tedavidir. Erken evrede tanı alan hastalar, postoperatif komplikasyon ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla, preoperatif dönemde iyi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede, solunum fonksiyon testleri, egzersiz testleri ve akciğer perfüzyon sintigrafisi önemli bir rol oynar. Bu çalışmayla, KHDAK nedeniyle opere olan hastaların preoperatif VO₂max ve akciğer perfüzyon sintigrafisi ölçümünün, postoperatif solunum fonksiyon kapasiteleri, komplikasyon ve mortalitenin tahmin edilmesindeki rolünün gösterilmesi amaçlandı.

Materyal-Metod: Hastanemiz Göğüs Cerrahi Kliniğinde, Haziran 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında primer KHDAK nedeniyle anatomik rezeksiyon uygulanmış, öncesinde bronş karsinomu nedeniyle operasyon öyküsü ve ek malignitesi olmayan, neoadjuvan tedavi uygulanmamış, preoperatif dönemde solunum fonksiyon testleri, VO₂max ölçümü ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Preoperatif solunum fonksiyon testleri ve akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak postoperatif tahmini solunum fonksiyon testleri hesaplandı. Bu değerler, postoperatif reel solunum fonksiyon testleri ile karşılaştırılarak, akciğer perfüzyon sintigrafisinin prediktif değeri araştırıldı. Solunum fonksiyon testleri ve VO₂max değerleri ile postoperatif mortalite ve komplikasyonlar arasındaki ilişki retrospektif dökümente edildi ve sonuçların istatistiksel analizi yapıldı. Ayrıca, hastaların cinsiyet, yaş, operasyon tipi, ek cerrahi işlem, bronkoplasti varlığı, tümörün histopatolojisi gibi değişkenlerin postoperatif komplikasyonlar ve mortalite üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 62,37±8,52 olan 81'i (%89) erkek, 10'u (%11) kadın toplam 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif ortalama FEV₁ değeri 2,23 L ve FVC değeri ise 2,88 L idi. Akciğer perfüzyon sintigrafisi ile, tahmini postoperatif ortalama FEV₁ değeri 1,56 L ve FVC değeri ise 2,01 L olarak hesaplandı. Hastaların preoperatif VO₂max değeri, 87 (%95,6) hastada 20 ml/dk/kg altında, dört (%4,4) hastada ise 20 ml/kg/dk ve üzerinde hesaplandı. Hastaların 65'ine (%71,4) lobektomi, sekizine (%8,8) bilobektomi, 18'ine (%19,8) ise pnömonektomi operasyonu uygulandı. Hastaların sekizine (%8,8) evreleme amaçlı mediastinoskopi uygulanırken, beşine (%5,5) bronşiyal sleeve rezeksiyon uygulandı. En sık saptanan histopatolojik tanı, 54 (%59,4) hasta ile skuamöz hücreli karsinomdu. Hastaların 24'ü (%26,4) T₁, 28'i (%30,8) T₂, 19'u (%20,8) T₃, 20'si (%22) ise T₄ olarak sınıflandırıldı. , 60 (%66) hasta N₀, 21 (%23) hasta N₁, 10 (%11) hasta ise N₂ olarak değerlendirildi. Hastaların ağrı durumu postoperatif dönemde, görsel ağrı skalası (VAS) ile subjektif olarak

değerlendirildi. Postoperatif 3. ayda, 10 (%11) hastada hiç ağrı olmazken (VAS=0), 31 (%34) hastada VAS<3, 34 (%37,4) hastada ise VAS≥3 saptandı. Hastalardan 38'ine (%41,7) adjuvan kemoterapi, 3'üne (%3,3) radyoterapi, 11'ine (%12,1) ise kemoradyoterapi uygulandı. Bu değişkenlerin postoperatif komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların postoperatif tahmini solunum fonksiyon testleri, preoperatif akciğer perfüzyon sintigrafisi yardımıyla hesaplandı. Postoperatif 3, 6, 9 ve 12. aylardaki solunum fonksiyon testleri değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif %FEV₁ değerlerinin ortalamaları hesaplandı ve karşılaştırıldı. Reel %FEV₁ değerinin 3. ayın sonunda beklenen değerin üzerine ulaştığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,008). 6. ve 12. aylarda da beklenen %FEV₁ değerine ulaşıldığı ve beklenen değerin üzerinde olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,038 ve p=0,013).

Sonuç: KHDAK nedeniyle opere olan hastalardan, erkek cinsiyette, 60 yaş üzerinde, preoperatif FEV₁ ve FVC değerleri %80'in altında ve VO₂max değeri 20 ml/kg/dk'nın altında olanlarda mortalite, erkek cinsiyette, 60 yaş üzerinde ve preoperatif FEV₁ değeri normalin alt değerinin (LLN) altında olanlarda komplikasyon oranı daha yüksek saptansa da mortalite ve komplikasyon oranını anlamlı derecede etkileyen bir değişken saptanmadı. Hastaların akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak hesaplanan postoperatif tahmini solunum fonksiyon kapasitesine 3. ayda ulaştığı ve 1. yılın sonuna kadar da anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, VO₂max, akciğer perfüzyon sintigrafisi

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Surgical treatment is the best treatment method for non-small cell lung cancer (NSCLC) under recent conditions. Patients diagnosed at an early stage should be evaluated deliberately in the preoperative period in order to minimize the postoperative complications and mortality. Pulmonary function tests, exercise tests and lung perfusion scintigraphy play a significant role in this evaluation. This study aims to demonstrate the role of preoperative VO₂max measurement and lung perfusion scintigraphy in the estimation of postoperative pulmonary function capacities, complications and mortality in patients operated due to NSCLC.

Materials-Method: Patients, who underwent anatomic resection for primary NSCLC between June 2017 and March 2018 in our Department of Thoracic Surgery, but had not had operation history and additional malignancy due to bronchial carcinoma before, did not receive neoadjuvant therapy, and underwent pulmonary function tests, VO₂max measurement and lung perfusion scintigraphy in the preoperative period, were included in the study. Values of postoperative pulmonary function tests were predicted using preoperative pulmonary function tests and lung perfusion scintigraphy. By comparing these values with postoperative real pulmonary function tests, the predictive value of lung perfusion scintigraphy was calculated. The relationship between the values of pulmonary function tests and VO₂max and postoperative mortality and complications were retrospectively documented, and the results were statistically analyzed. Furthermore, the effects of variables such as gender, age, type of surgery, additional surgical procedure, presence of bronchoplasty, histopathology of the tumor on postoperative complications and mortality were investigated.

Results: 91 patients were included in the study; 81 (89%) of those were men and 10 (11%) were women. The mean age was 62.37±8.52. The mean preoperative FEV₁ value was 2.23 L and the FVC value was 2.88 L. The mean postoperative FEV₁ and FVC values were estimated at 1.56 L and 2.01 L, respectively, with lung perfusion scintigraphy. The preoperative VO₂max value of the patients was calculated under 20 ml/min/kg in 87 (95.6%) patients and 20 ml/ kg/min and above in four (4.4%) patients. Lobectomy was performed in 65 (71.4%) patients, bilobectomy in eight (8.8%) patients, and pneumonectomy in 18 (19.8%) patients. Eight (8.8%) patients underwent mediastinoscopy for staging, and five (5.5%) patients underwent bronchial sleeve resection. 24 patients (26.4%) were classified as T₁, 28 (30.8%) as T₂, 19 (20.8%) as T₃, and 20 (22%) as T₄. 60 (66%) patients were N₀, 21 (23%) were N₁, and 10 (11%) were N₂. The pain status of the patients was subjectively evaluated in the

postoperative period with visual analogue scale (VAS) for pain. 10 (11%) patients had no pain (VAS=0) by the 3rd postoperative month, whereas VAS<3 in 31 (34%) patients and VAS≥3 in 34 (37.4%) patients. 38 patients (41.7%) received adjuvant chemotherapy, 3 patients (3.3%) radiotherapy and 11 patients (12.1%) chemoradiotherapy. The relation between these variables and postoperative complications and mortality was investigated and the difference found was not statistically significant. Values of postoperative pulmonary function tests were predicted with preoperative lung perfusion scintigraphy. Pulmonary function tests were evaluated in the 3rd, 6th, 9th and 12th postoperative months. The mean preoperative and postoperative FEV₁% values were calculated and compared. Real FEV₁% value was found to be higher than expected at the end of the third month and the difference was statistically significant (p=0.008). In the 6th and 12th months, the expected value of FEV₁% was reached and found to be higher than the expected value and statistically significant (p=0.038 and p=0.013).

Conclusion: Although, among the patients operated due to NSCLC, men over the age of 60, whose preoperative values of FEV₁ and FVC were under 80% and VO₂max value was under 20 ml/kg/min, had higher mortality, whereas men over the age of 60 and whose preoperative value of FEV₁ was under the lower limit of normal (LLN) had a higher complication rate, no variables were detected affecting mortality and complication rate significantly. It was found out that the patients had reached the postoperative pulmonary function capacity estimated using lung perfusion scintigraphy by the 3rd month and it had been significantly high until the end of the 1st year.

Keywords: lung cancer, VO₂max, lung perfusion scintigraphy

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. KARSİNOGENEZ	2
2.3. PATOLOJİ	7
2.4. TANI	13
2.5. EVRELEME	17
2.6. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME	25
3. ARAŞTIRMANIN KONUSU, AMACI, YÖNTEMİ	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

AIS : Adenokarsinoma Insitu
ATS : American Thoracic Society
BAK : Bronkioloalveolar Karsinom
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CK20 : Sitokeratin20
CK5/6 : Sitokeratin5/6
CK7 : Sitokeratin7
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
DSO : Dünya Sağlık Örgütü
EBUS : Endobronşial Ultrasonografi
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EKG : Elektrokardiyografi
ERS : European Respiratory Society
FEV₁ : Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
FOB : Fiberoptik Bronkoskopi
FVC : Zorlu Vital Kapasite
GTP : Guanozin Trifosfat
IASLC : Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDCT : Düşük doz Bilgisayarlı Tomografi
LLN : Lower Limit of Normal
LPA : Lepidik Predominant Adenokarsinoma
MIA : Minimal İnvaziv Adenokarsinom
MR : Manyetik Rezonans
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PPO : Prediktif postoperatif
Rb : Retinoblastoma
SCIS : Skuamöz Hücreli Karsinoma Insitu
SFT : Solunum Fonksiyon Testi

TBB : Transbronşial Biyopsi

TBİA : Transbronşial İğne Aspirasyonu

TEMLA : Transservikal Genişletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi

TTF-1 : Thyroid transcription factor-1

TTİA : Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

USG : Ultrasonografi

VAMLA : Video Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi

VAS : Visual ağrı skalası

VATS : Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

VO₂max : Maksimal Oksijen Tüketim Kapasitesi



TABLolar, ŐEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ

1. Tablo 1: DSÖ (2015) Rezeke edilen spesimenlerde akciğer adenokarsinom sınıflaması
2. Tablo 2: “BAK” olarak belirtilmesi önerilen yeni adenokarsinom kategorileri
3. Tablo 3: İmmünohistokimyasal Belirleyiciler
4. Tablo 4: Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi
5. Tablo 5: Primer tümörün değerlendirilmesi
6. Grafik 1 : Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı
7. Tablo 6: Preoperatif solunum fonksiyon testleri
8. Grafik 2 : Hastaların VO₂max Değerlerine Göre Dağılımı
9. Tablo 7: VO₂max gruplarının demografik verileri
10. Tablo 8: Yapılan operasyonlar
11. Tablo 9: Yapılan ek cerrahi prosedürler
12. Tablo 10: Histopatolojik tanılar
13. Tablo 11: T faktörü
14. Tablo 12: N faktörü
15. Tablo 13: Postoperatif 3. ay ağrı durumu
16. Tablo 14: Adjuvan tedaviler
17. Tablo 15: Mortaliteye etki eden faktörler
18. Tablo 16: Postoperatif komplikasyonlara etki eden faktörler
19. Tablo 17: Hastaların postoperatif tahmini ve postoperatif reel %FEV₁ değerlerinin karşılaştırılması

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır. Günümüz şartlarında en iyi tedavi metodu cerrahi tedavidir. Erken evrede tanı alan hastalar, postoperatif komplikasyon ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla, preoperatif dönemde iyi değerlendirilmelidir.

Cerrahi adayı olan tüm hastalarda öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Solunum fonksiyon testleri kısıtlı olan hastalar akciğer perfüzyon sintigrafisi ve egzersiz testleriyle değerlendirilmelidir. Standart solunum fonksiyon testinde sadece akciğer fonksiyonları değerlendirilir, kardiyak veya periferik oksijen kullanım kapasitesi hakkında bilgi edinilemez. Bu da özellikle sınırda solunum fonksiyonuna sahip olgularda ameliyat sonrası dönemdeki performansı tahminde güçlükler meydana getirir. Bu nedenle tek başına solunum fonksiyon testleri pulmoner rezeksiyonlar için tahmin kriteri olarak kullanılmamalıdır. Bu durum egzersiz testlerinin önemini ortaya çıkarmaktadır.

Günümüz cerrahları için postoperatif mortalite ve morbiditeyi tahmin etmek oldukça önemlidir. Bu çalışmada da preoperatif dönemde yapılan VO₂max ölçümünün postoperatif dönemde gelişecek komplikasyonları ve mortaliteyi tahmin etmede rolü olup olmadığı araştırıldı. “Preoperatif dönemde yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi ve solunum fonksiyon testlerinin yardımıyla hesaplanan tahmini postoperatif solunum fonksiyon testleri gerçek değerlerle uyumlu mudur?” sorusuna cevap aranmaya çalışıldı.

Bu çalışmayla, KHDAK nedeniyle opere olan hastaların preoperatif VO₂max ve akciğer perfüzyon sintigrafisi ölçümünün, postoperatif solunum fonksiyon kapasiteleri, komplikasyon ve mortalitenin tahmin edilmesindeki rolünün gösterilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 yılı verilerine göre akciğer kanseri, 2.093.876 hasta insidansı ile en sık görülen (%11,6) ve 1.761.007 ölüm ile en çok ölüme neden olan (%18,4) kanser tipidir. Meme kanseri 2,088 milyon hasta insidansı (%11,6) ile akciğer kanserini izlerken, 3. sırayı 1,84 milyon hasta insidansı ile kolorektal kanser (%10,2) alır. Kanserden ölümlerin en sık 2. nedeni ise 880 bin ölüm ile kolorektal kanserler iken (%9,2) , meme kanseri 626 bin ölüm (%6,6) ile 5. sıradadır [1].

2014 yılı Türkiye verileri incelendiğinde akciğer kanseri, 21 bin yeni vaka (%13) ile ilk sıradaki yerini korumakta olduğu gözlenmektedir. Erkeklerde sonuçlar Türkiye geneli ile uyumlu iken kadınlarda akciğer kanserinin görülme sıklığı; meme, tiroit, kolorektal, ve uterus kanserlerinden sonra 5. sıradadır [2].

KARSİNOGENEZ

Artan yaşam süreleri ve maruz kalınan etiyolojik ajanlar akciğer kanserini, 20. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisi haline getirmiştir. Yapılan araştırmalarda, 2030 yılında dünyamızda 2 milyar kişinin sigara içicisi olacağı tahmin edilmektedir [3]. Sigara içen birinin hiç sigara içmeyen biri ile karşılaştırıldığında, akciğer kanseri gelişme riskinin 20 kat fazla olduğu hesaplanmıştır.

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

Sigara:

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

Sigara, akciğer kanseri ile ilişkisi en net şekilde ortaya konan etiyolojik ajandır. Dünyada tütün kullanımı 5000-6000 yıl öncesine kadar uzandığı düşünülmektedir. Amerika kıtası yerlileri ilk kullanıcılar, Christophe Colomb'un keşfinden sonra tütünün tohumları diğer kıtalara taşınmıştır. Bu sayede tütünün dünya genelinde tanınması 15. yüzyıl sonlarında gerçekleşmiştir. 17. yüzyıl başlarında İngilizler tarafından Türkiye'ye getirilen tütün, bazı hastalıklara iyi geldiği fikri ile ülkemizde yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu anlayışın sonucu olarak tütün kullanımı açısından Avrupa'da üçüncü, dünyada yedinci sıradaki yerimizi aldığımız gösterilmiştir [9]. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2016 verilerine göre, 15 yaş üzerindeki bireyler üzerinde yaptığı araştırmada erkeklerde sigara içme oranı %40,1, kadınlarda %13,3 ve genelde %26,5 olarak saptanmıştır [10].

Fabrikasyon sigara üretimi başlaması ile sigara tüketiminin yaygınlaşması iyice hızlanmıştır. Katkı maddelerinin artması ile akciğer kanser insidansında artış olduğu düşünülmektedir. Birinci Dünya Savaşı'na denk gelen bu dönemden 20-30 yıl sonra akciğer kanserinin hızlı bir şekilde artması, insanlarda sigaranın zararlı olabileceği fikrini meydana çıkarmıştır. Nazi dönemi Almanya'sında ilk gözlemlerde Alman bilim adamları akciğer kanserine yakalanan hastaların %90'ının sigara içtiğini saptamışlardır [11]. İngiltere ve ABD'de yapılan çalışmalarda 1950'li yılların başında sigara ile akciğer kanseri arasındaki güçlü ilişki ortaya konmuştur [5]. Amerika'da 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, yine bu ilişki vurgulanmakla birlikte, ilk kez pasif sigara içimi terimi ortaya atılmıştır [5].

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

IARC, sigara dumanında karsinojen olarak kabul edilen kimyasal maddeleri sınıflamıştır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve N- nitrozaminler başta

olmak üzere; arenler, aldehitler ve organik/inorganik diğer maddeler başlıkları altında 82 adet karsinojen madde belirtilmiştir [5,7,12,13,14,15].

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

Yoğun sigara içimi ile yakın ilişkisi saptanmış bir diğer mutasyon ise p53 tümör supresör gen inaktivasyonu ile sonuçlanan mutasyondur [12]. Hücresel proliferasyon ve ölüm dengesinin sağlanmasında, hücre siklusunun kontrolünde, deoksiribonükleik asit (DNA) sentez ve onarımında, hücre diferansiyasyonu ve gen transkripsiyonunda, programlanmış hücre ölümünde p53 geni temel rol oynamaktadır [21]. Tüm organ kanserlerinin yaklaşık yarısında p53 gen mutasyonu gösterilmiştir [21]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının %50'sinde, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarının %70'inde p53 mutasyonu belirlenmiştir [22,23].

Sigara dumanındaki serbest oksijen radikalleri oksidatif hasar ortaya çıkarmaktadır [24]. En yoğun olan serbest radikaller kinon-hidroksikinon kompleksidir. Redoks döngüsü ile reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu aşamasında DNA yapısında küçük gedikler oluşmaktadır.

Arihidrokarbon hidroksilaz enzimi suçlanmakta olan bir diğer genetik faktördür. Bu enzim, sigara dumanındaki polisiklik hidrokarbonları, karsinojenik epoksitlere çevirir. Bu yüzden enzimi kalıtsal olarak yüksek düzeyde olan bireylerde akciğer kanseri gelişme riski önemli derecede yüksektir [25]. Akciğer kanserine kalıtsal yatkınlık, çok genle ilişkili olup 18q21, 9p21, 17q, 11q23, 14q11-q24 sıklıkla delesyona uğramıştır.

Bir hipoteze göre, mutasyona uğramış onkogenler veya tümör baskılayıcı genler, karsinojen metabolizmasındaki değişkenlikler, DNA replikasyon veya onarımındaki anormallikler kişinin karsinojen etkiye meyilli olmasını sağlar [26].

Moleküler biyoloji ve genetik çalışmaları ile önümüzdeki yıllarda insan genomu üzerine bilgilerimize yenileri eklendikçe; kanser gelişim mekanizması, kanser proliferasyonu, tanı, evreleme, prognoz ve beklenen yaşam süreleri konularında daha fazla bilgiye sahip olabileceğimiz öngörülmektedir [27].

Akciğeri Kanserinin Sigara Dışı Diğeri Nedenleri

Önceden geçirilmiş akciğeri hastalıklarına bağlı skar zemini, genetik faktörlerle beraber suçlanan nedenlerdendir [28]. Bu hastalıklar arasında kronik obstrüktif akciğeri hastalığı (KOAİ), tüberküloz, kronik akciğeri enfeksiyonları, interstisyel fibrozis ile seyreden akciğeri hastalıkları (idiyopatik pulmoner fibrozis, kriptojenik fibrozing alveolit, asbestozis, skleroderma) yer almaktadır.

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

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

Radon:

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

Asbest:

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

Nikel:

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

Arsenik:

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

Berilyum:

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

Silika:

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

Klormetil esterler:

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

Krom:

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

AKCİĞER KANSERİ PATOLOJİSİ

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

Akciğer kanserinin sınıflandırılmasında DSÖ'nün 2004 histolojik klasifikasyonu uzun süre kullanılmış [29], ancak genetik, klinik ve radyolojik gelişmeler sonrasında 2011 yılında American Thoracic Society (ATS) / International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / European Respiratory Society (ERS) tarafından revize edilmek zorunda kalmıştır. Ardından DSÖ tarafından 2015 yılında tüm tümörleri kapsayan yeni bir revizyon yayınlanmıştır [30]. İmmünohistokimyasal boyaların kullanımı ancak büyük hücreli nöroendokrin karsinom, sarkomatoid karsinom ve mezotelyomada sınırlı kalmıştır. Yeni sınıflamada ise immünohistokimyasal incelemelerin, eğer mümkünse, hem küçük biyopsiler ve sitoloji örneklerine hem de rezeksiyon materyallerine uygulanması önerilmiştir. Böylece solid adenokarsinom, non-keratinize skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler ve sarkomatoid karsinomlar gibi tümörlere kesin tanı konulabilmektedir.

Son yıllarda ön plana çıkan kişiye özel kemoterapi (KT) uygulamaları göz önünde tutulduğunda, adenokarsinomlarda epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonları tedavi şeklini değiştirmektedir. Bu yüzden adenokarsinom tanısı alan hastalarda genetik çalışmalar önerilmektedir. Ancak mevcut klasifikasyonda yer almamaktadır.

Prekürsör Lezyonlar

Üç tip prekürsör lezyon tanımlanmıştır. Bunlar:

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

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

Skuamöz Hücreli Karsinom

Akciğer karsinomları arasında ülkemizde en sık saptanan ve sigara ile en fazla ilişki gösteren skuamöz hücreli karsinomdur. Çoğu santral lezyonlar olarak karşımıza çıkar [29]. Büyük boyutlara ulaşp kavitasyon gösterebilir.

Patolojik tanısı için keratinizasyon (tek hücre keratinizasyonu veya keratin incileri) ve/veya hücreler arası köprülerin saptanması gerekir. Az diferansiye tümörlerde bu bulgular ancak fokal alanlarda saptanır. DSÖ 2015 sınıflamasına göre, keratinize, non-keratinize ve bazaloid olmak üzere üç tipi vardır [30]. Preinvaziv lezyonu, skuamöz karsinoma in situ'dur.

Adenokarsinom

Olguların çoğunda sigara içme öyküsü bulunmakla birlikte sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen tümör tipidir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserleri içinde en sık saptanan tümör tipidir [31]. Çoğunlukla periferik lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Plevra ve göğüs duvarı tulumu olguların %15'inde saptanmaktadır [28]. 2004 yılında yapılan sınıflamada adenokarsinomlar dört grup altında toplanmış ve bunların yanında nadir görülen varyantlar tanımlanmıştır. Bu dört ana grup; asiner, papiler, bronkioloalveolar ve solid tip olup, genellikle bir arada bulunup adenokarsinomların büyük bir kısmını miks tip oluşturmaktadır [28]. 2011 yılında yeni sınıflama önerisi getirilmiş ve 2015 yılında DSÖ tarafından kabul edilmiştir [32].

Histolojik kriterler bu yeni sınıflamanın da temelini oluşturmasına rağmen, bu sınıflama entegre multidisipliner işbirliğine dayanarak klinik olarak ne çıkan patolojik antiteleri de kapsayabilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: DSÖ (2015) Rezeke edilen spesimenlerde akciğer adenokarsinom sınıflaması

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

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

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

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

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

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

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

Bu yaklaşımda, lepidik patern gösteren tümörler düşük, asiner ve papiller patern gösterenler orta, mikropapiller ve solid patern gösterenler yüksek dereceli olarak klasifiye edilmektedir.

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

Büyük Hücreli Karsinom

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

Adenoskuamöz Karsinom

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

Sarkomatoid Karsinom

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

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

Nöroendokrin Tümörler

Bir tümöre nöroendokrin tümör diyebilmek için, ışık mikroskopunda organoid yapı, palizatlanma, trabeküler patern ve rozet benzeri yapılar ile karakterize nöroendokrin morfoloji görülmelidir. Karsinoid tümör (atipik ve tipik), diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre

hiperplazisi, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. Karsinoid tümörde 2 mm² (10 büyük büyütme alanında)'da 2'den az mitoz vardır, nekroz yoktur. Atipik karsinoidde 2mm²'de 2-10 arası mitoz vardır ve/veya fokal nekroz görülebilir.

Küçük Hücreli Karsinom

Nöroendokrin tümörlerin alt grubuna dahil olsa da akciğer kanserlerinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Tümör küçük hücrelerden oluşmuştur. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalıdır. Nükleolus belirgin değildir. Nükleer molding, yaygın nekroz, sık mitoz ve küçük biyopsilerde ezilme artefaktı tipiktir. Genellikle hiler ya da perihiler kitle ile birlikte mediastinal lenfadenopati şeklinde görülür. Nadir olarak (%5) periferik kitle olarak saptanır.

İmmünohistokimya

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

Tablo 3: İmmünohistokimyasal Belirleyiciler

	Adenokarsinom	Skuamöz Hücreli Karsinom
CK7	+	Nadir
TTF_1	%75-85	<%10
Napsin A	+	- (tümör hücrelerinde)
p63	<%30	%98
CK 5/6	Nadir	+
34Be12	<%33	+

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

TANI

Dünya çapında en sık saptanan ve en çok öldüren kanser olan akciğer kanseri, erken evrede yakalandığında cerrahi tedavi ile uzun süreli yaşam %75 gibi yüksek orandadır [35]. Ne yazık ki günümüzde hala akciğer kanserinin tanısında kullanılan ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Akciğer grafisi ve konvansiyonel balgam sitolojisi gibi tekniklerin duyarlılığının yeterli olmadığı görülmüştür [36]. Erken dönemde balgam sitolojisinin duyarlılığını arttırmak için epitel hücrelerinde DNA dağılımı anormalliklerini saptamaya yönelik çalışmalar vardır [37]. Erken tanıda serum tümör belirleyicilerin yararı ise henüz gösterilememiştir. National Comprehensive Cancer Network'ün (NCCN) akciğer kanseri tarama rehberinde, 55-74 yaş arası, 30 paket/yıl üzerinde sigara öyküsü bulunan kişiler gibi yüksek riskli grup olarak değerlendirilen kişilerde düşük doz bilgisayarlı tomografinin (LDCT) tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir [38].

Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

Radyoloji:

Kanser tanısı, evrelemesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bu amaçla: konvansiyonel posteroanterior ve lateral akciğer grafileri, konvansiyonel tomografi, bronkografi, anjiyografi, venografi, lenfanjiyografi, aortografi, özofagografi, bilgisayarlı tomografi (BT), spiral ve düşük doz spiral BT, manyetik rezonans görüntüleme (MR), radyoizotop incelemeler, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT, ultrasonografi (USG) ve endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), ekokardiyografi kullanılabilir.

Balgam Sitolojisi:

İlk defa Menetriere tarafından 1866 yılında bu yöntemde malign hücrelerin karıştığı bronş sekresyonlarının deneyimli sitopatologlar tarafından incelenmesi ile yüksek tanısal değere sahiptir [39,40,41]. Kuşku olgularda sabah balgamın en az 3 gün üst üste incelenmesi önerilir [39,42]. Bronkoskopik incelemenin hemen ardından, 2 saat sonrası ve ertesi gün

balgamlarında malign hücre bulunma ihtimali yüksektir. Radyolojik bulguların negatif olduğu (occult) olgularda dahi atipik hücreler saptanabilmektedir. Santral lezyonlarda duyarlılığı daha yüksektir.

Laboratuvar:

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

Nükleer ve Genetik Çalışmalar:

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

Son yıllarda özellikle KHAK'de kromozom3'ün kısa kolunun bir kısmında 3p (14-23) eksiklik saptanmıştır. Retinoblastoma (Rb) geni ve proteinleri KHAK hastalarında KHDAK hastalarına oranla yüksek saptanmıştır. Önemli bir tümör süpresör gen olan p53 geninde eksiklik görülmüştür. Özellikle yaygın evre KHAK hastalarında L-myc ve N-myc onkogenlerinde anormallik saptanmıştır ve bu hastaların prognozları kötü, yaşam süreleri de kısa bulunmuştur. Ayrıca ras (H-ras, K-ras ve N-ras) ve erb-B-1, erb-B-2 onkogenleri KHDAK hastalarında gösterilmiştir. Akciğer kanserli hastaların küçük bir kısmında C-myb ve jun gibi nükleer onkogenlerde anormallik saptanmıştır.

İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoskopi:

Başlıca tümörün tanısı, lokalizasyonu, yaygınlığı, operasyona uygunluğu, patolojik örneklemenin yapılması, evrelendirilmesi ve endobronşiyal tümör tedavisi için yapılabilir. Rijit

ya da fiberoptik bronkoskopi (FOB) arasında yapılacak işleme ve beklentilere göre seçim yapılabilir.

Santral tümörü olan ve özellikle endobronşiyal lezyonu olan hastalarda, FOB ile forseps biyopsi örnekleri yardımıyla, tümörlerin tamamına yakınına tanı konulabilmektedir. Periferik lezyonlarda ise tanı başarısı lavaj, fırçalama, transbronşiyal biyopsi (TBB), transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transtorasik ince iğne aspirasyonunun (TTİİA) biri ya da birden fazlasının eşlik etmesi ile artar [40]. Kanama, pnömotoraks, hipoksemi, aritmi, ateş, pnömoni ve çok ender olarak ölüm komplikasyonları görülebilir.

Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu (TTİİA):

Genellikle BT, ender olarak da periferik lezyonlarda USG eşliğinde uygulanır. Tanı oranı %80-95 olup işlem sırasında sitopatoloğun eşliği ile oranlar daha da yükseltilebilir [41]. En önemli komplikasyonları pnömotoraks ve hemotorakstır.

Fotodinamik Tanı (Floresan bronkoskopi):

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

Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)

Periferik küçük lezyonlar, bronş mukozası ve bronş lümeni içinde veya dışında yer alan lezyonların pozisyonları, nitelikleri, derinlikleri, komşu damarlar ve lenf nodlarını değerlendirmede oldukça etkilidir. EBUS, mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve eş zamanlı biyopsi yapılabilmesi ile günümüzde mediastinoskopiye alternatif bir yöntem haline gelmiştir [42].

Servikal Mediastinoskopi:

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

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS):

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

Torakotomi:

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

Plevra Sıvısı Aspirasyonu ve Plevra Biyopsisi:

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

Lenf Bezi Biyopsisi:

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

EVRELEME

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

Radikal değişiklikler T faktöründe olmakla birlikte, N ve M faktörlerinin tanımlanmasında öneriler sunulmuştur. Evreleme ise, T faktöründeki değişiklikler ön planda tutularak yeniden yapılandırılmıştır [43].

T Faktörünün Değerlendirilmesi

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

Tümör Boyutu:

Tümör boyutu 5 cm'ye kadar olan tümörlerde, tümörün her bir cm'si için bir T tanımı yapılmıştır. En geniş çapına göre değerlendirildiğinde; ≤ 1 cm olan tümörler T1a, $1 < t_m \leq 2$ cm ise T1b, $2 < t_m \leq 3$ cm ise T1c grubuna alınmıştır. Üç ile 5 cm arasındaki tümörler T2 olarak değerlendirilmiş olup, $3 < t_m \leq 4$ cm T2a ve $4 < t_m \leq 5$ cm olan tümörler T2b olarak tanımlanmıştır. Beş cm'den büyük ancak ≤ 7 cm olan tümörler T3, 7 cm'den büyük olan tümörler ise T4 olarak adlandırılmıştır [44].

Tablo 4: Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi

	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tümör boyutunun belirlenmesinde önemli bir sorun, tamamı solid olmayan ya da buzlu cam dansitesindeki tümörlerin değerlendirilmesidir. Bu tümörler genellikle adenokarsinomlardır. 2011 yılında ATS / IASLC / ERS tarafından tanımlanan ve 2015'te DSÖ tarafından kabul edilen değişikliklerden sonra, adenokarsinoma in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve lepidik predominant adenokarsinomun (LPA) nasıl evreleneceği konusunda IASLC yakın zamanda önerilerde bulunmuştur [32,45]. Buna göre 3 cm'nin altında adenokarsinomların evrelemesi şu şekilde yapılmaktadır:

-Tis (AIS):

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

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

-T1mi:

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

-T1a:

- Klinik T1a: Solid bileşeni 0,6-1 cm arasında olan, 3 cm veya altındaki, buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.
- Patolojik T1a: İnvaziv bileşeni 0,6-1 cm arasında olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

-T1b:

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

-T1c:

- Klinik T1c: Solid bileşeni 2 cm'nin üzerinde olan, 3 cm veya altındaki, buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.
- Patolojik T1c: İnvaziv bileşeni 2 cm'nin üzerinde olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir [46].

Ayrı Tümör Nodülleri:

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

Ayrı tümör nodülleri aynı lobda ise T3, aynı tarafta farklı lobda ise T4, karşı akciğerde ise M1a olarak sınıflandırılır. Tüm tümöral nodüller için tek bir N ve M kullanılır [47].

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

Buzlu cam/lepidik özellikler taşıyan birden fazla nodül bulunması durumunda T sınıflaması en büyük lezyona göre yapılır. Tümörün multifokal özelliğini belirtmek için parantez içinde tümör sayısı veya sadece m yazılır. Tüm lezyonlar için tek bir N ve M sınıflaması kullanılır (Ör. T1a(4)N0M0 veya T1b(m)N0M0) [48].

Pnömotik tip tutulum varlığında eğer birden çok akciğer alanı etkilenmişse metastatik nodüller gibi T sınıflaması yapılır. Tek bir N ve M sınıflaması kullanılır [48,49].

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

Tümör İnvazyonu:

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

BT görüntülerinde ekstraplevral yağ planlarının silinmesi, tümörün plevra ile temasının 3 cm’den uzun olması, tümörün plevra ile geniş açı yapması, tümöre eşlik eden plevral kalınlaşma olması, göğüs duvarını tutan kitle görünümü ve kosta yıkımı göğüs duvarı tutulumunu işaret eden kriterler olarak değerlendirilir. Ancak BT’nin kosta tutulumu olmayan hastalarda göğüs duvarı invazyonunu belirlemedeki doğruluğu düşüktür. Burada bulgulardan biri de hastada göğüs ağrısı şikayetinin bulunmasıdır. BT kemik yıkımını göstermede daha üstün iken, MR brakiyal pleksus, subklavyan damarlar ve nöral foramina tutulumunu göstermede daha ön plandadır. Parietal plevra tutulumu ve superior sulcus tümörü C8 ve üzerini, brakiyal pleksusu, subklavyan damarları, vertebra cismini, laminayı veya spinal kanalı tutuyorsa T4 olarak tanımlanır [44].

Frenik sinir ve parietal perikardiyum tutulumları T3 olarak adlandırılırken diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, karina ve/veya trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus ve vertebral cisim invazyonları 8. evrelemede T4 olarak tanımlanmıştır [44] (Tablo 5).

N Faktörünün Değerlendirilmesi

Metastazı bulunmayan KHDAK hastalarının ameliyattan yarar görüp göremeyeceğini belirlemede, uygun tedaviyi seçimde ve prognozu göstermede mediastinal evreleme önemlidir [50,51]. Yalnızca ameliyat edilebilir hastalarda değil, ameliyat edilemeyen hastalarda da mediastinal lenf bezi tutulumu, uygun tedavi yönetiminin seçiminde önemlidir. Birçok çalışmada Evre IA ve IIIA (N1) arasındaki hastaların cerrahi tedaviden yarar gördüğü, daha ileri evredeki hastalarda ise tek başına cerrahi tedavinin, onkolojik tedaviye üstünlüğü bulunmadığı vurgulanmıştır [52].

Tablo5: Primer tümörün değerlendirilmesi

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

Sekizinci evrelemede, yedinci evrelemede olduğu gibi IASLC'nin lenf bezi haritası kullanımı önerilmiş ve N tanımlamaları değişiklik olmaksızın aktarılmıştır. Ancak prognozu belirlemede skip metastaz varlığı ve tutulan istasyon sayısı önemli olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle cerrahi tedavi görmüş hastalarda, çıkarılan lenf bezlerinin incelenmesi sonucu N durumunun değerlendirilmesinde aşağıdaki değişiklikler önerilmiştir [53]:

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

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

Üç grup mediastinal evreleme yöntemi kullanılmaktadır.

- Görüntüleme Teknikleri
- Endoskopik Teknikler
- Cerrahi Teknikler

Görüntüleme Teknikleri:

Toraks BT'de mediastinal lenf bezinin kısa çapının 1 cm'den büyük olmasının duyarlılığı %55, özgüllüğünün ise %81 civarında kalması nedeniyle lenf bezi tulumu açısından tek başına belirleyici kabul edilmesi mümkün değildir. PET-BT ise mediastinal lenf bezi pozitifliği açısından %40'lara, negatifliği açısından da %30'lara kadar yapılabilmektedir [54]. Bu nedenle BT ve PET-BT'de şüpheli mediastinal lenf bezi saptanmasa da aşağıdaki kriterleri sağlayan tümörlerde minimal invaziv ya da invaziv evreleme yapılması önerilmektedir:

- Tümörün 3 cm'den büyük olması
- Akciğer santralinde yerleşmiş olması
- Tümör tipinin adenokarsinom olması
- PET-BT'de N1 saptanmış olması [55].

Endoskopik teknikler:

Konvansiyonel Transbroşiyal İğne Aspirasyonu:

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

EBUS ve Endoskopik USG (EUS) Eşliğinde TBİA:

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

Cerrahi Teknikler:

Servikal Mediastinoskopi:

İlk olarak Carlsens tarafından ve #2R, #2L, #4R, #4L ve #7. İstasyon lenf bezlerinden biyopsi yapılmasına olanak sağlayan yöntem, mediastinal evrelemede altın standart olarak kabul edilmiştir. Daha sonra 1995 yılında Lerut tarafından video görüntüleme ünitesi eklenerek yapılmaya başlanmıştır. Doğruluğunun standart görüntüleme sağlanması ve öğrenim aşamasında katkı sağlayan bir yöntem olması nedeniyle tercih edilir.

VAMLA:

İlk olarak Hürtgen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanan ve üst ile alt paratrakeal ve subkarinal lenf bezlerinin tamamına yakınına çıkarılmasını sağlayan yöntemdir. Bu sayede daha yüksek doğruluğa ulaşılabilmektedir. Yanlış negatiflik %2 civarındadır. Gereğinde #10R ve #10L numaralı sağ paraözefageal (No:#8) lenf bezlerinden biyopsi alınmasına olanak sağlamaktadır.

TEMLA:

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

Genişletilmiş Mediastinoskopi:

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

VATS:

Sağ hemitorakstan yaklaşımla teknik olarak bilateral üst ve alt paratrakeal (#2R, #2L, #4R, #4L), prevasküler ve retrotrakeal (#3A, #3P), subkarinal (#7), paraözefageal (#8) ve inferior mediastinal (#9) lenf bezlerine ulaşılabilir. Gereğinde #10 ve #11. İstasyon lenf bezleri örneklenebilir. Sol hemitorakstan yaklaşımda ise #2L ve #4L numaralı lenf bezleri; subaortik (#5), paraaortik (#6), subkarinal (#7), paraözefageal (#8) ve inferior mediastinal (#9) lenf bezleri olmaktadır. Yine #10 ve #11. İstasyon lenf bezleri örneklenebilir.

Mediastinotomi:

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

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Akciğer karsinomu nedeniyle operasyon uygulanacak hastalarda, detaylı bir preoperatif değerlendirme, postoperatif komplikasyon riskini azaltarak prognozu iyileştirir. Postoperatif solunum komplikasyonları, preoperatif solunum disfonksiyonunun derecesi ile orantılıdır. Preoperatif dönemde sigara kullanımı, pulmoner komplikasyon riskini artırır. Solunum fonksiyonlarını düzelmek amacıyla preoperatif dönemde, sigaranın bırakılması sağlanmalı, sekresyonlar azaltılmalı, havayolu dilatasyonu sağlanmalı ve solunum egzersizi başlanmalıdır [56].

Rutin Laboratuvar Testleri:

Rutin laboratuvar tetkikleri, akciğer karsinomu nedeniyle opere edilmesi planlanan hastaların, preoperatif hazırlığı için mutlaka yapılmalıdır. Hemogramda kronik anemi saptanabilir [57]. Lökositoz, aktif bir enfeksiyon belirtici olması nedeniyle önemlidir. Karaciğer ve kemik enzimleri, kreatinin değeri, kan üre nitrojeni ve idrar tetkikindeki anormallikler metastatik akciğer kanseri tanısında yardımcı olabilir. Bunların dışında serum albümin ve protein değerleri hastalardaki malnutrisyonun derecesini saptamada önemlidir. Gerekli durumlarda (albümin<30 mg/dl) hastaların operasyonu ertelenerek nütrisyon desteği başlanmalıdır [58].

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):

SFT, preoperatif değerlendirmede, pulmoner rezerv açısından en önemli göstergelerdendir. Spirometrik değerlendirmede birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) öncelikli ölçüm haline gelmiştir. FEV₁, solunum yetmezliğinin şiddetini gösterdiği gibi, postoperatif komplikasyonlar için en güçlü göstergedir [59].

FEV₁ düzeyi pnömonektomi için 2 L (veya > % 80 beklenenin) ve lobektomi için 1,5 L (veya > % 60 beklenenin) olan olguların işlemleri tolere edebileceklerini bildirilmektedir [60,61]. Bununla birlikte aşırı egzersiz dispnesi olan veya interstisyel akciğer hastalığı olan olgularda DLCO düzeylerinin de ölçülmesi önerilmiştir [61]. Preoperatif FEV₁ ve DLCO

ölçümlerinin her ikisi beklenenin $> \%80$ 'i olan olgularda daha ileri fizyolojik tetkiklere gerek olmadığı bildirilmiştir [61].

Postoperatif Tahmini Akciğer Fonksiyonları:

Preoperatif akciğer fonksiyonlarının ölçümleri sonucu düşük risk grubuna girmeyen (FEV_1 ve $DLCO < \%80$) olgulara postoperatif tahmini akciğer fonksiyonlarının hesaplanması için ileri testler yapılmalıdır. Postoperatif tahmini akciğer fonksiyonunun belirlenmesi preoperatif FEV_1 veya $DLCO$ değerleri ve lobar veya tüm akciğerin toplam fonksiyonuna katkılarının kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisi veya kantitatif akciğer BT görüntülemesi aracılığı ile belirlenmesi sonucu hesaplanır. Alternatif olarak postoperatif tahmini FEV_1 şu formülle de hesaplanabilir:

Postoperatif tahmini $FEV_1 = \text{preoperatif } FEV_1 \times (\text{Kalan akciğer segment sayısı} / \text{Total akciğer segment sayısı})$ [62]

Elde edilen postoperatif tahmini FEV_1 değerinin yüzde eşdeğeri bireylerin boy, yaş ve cinsiyeti için beklenen değerlerle karşılaştırılmasından sonra elde edilir. Beklenene göre postoperatif tahmini $\%40$ ve altındaki FEV_1 ve $DLCO$ değerlerinin her biri için akciğer rezeksiyonunda artmış risk olduğu bildirilmiştir [61]. Bu değerlere sahip olgulara cerrahi risk düzeyini saptamak için preoperatif egzersiz testleri önerilmiştir. Postoperatif tahmini FEV_1 değerinin $< \%30$ (beklenenin) ve tahmini postoperatif $DLCO$ değerinin $< \%30$ (beklenenin) olması hastaların özellikle perioperatif mortalite ve kardiyopulmoner riske sahip olduğunu göstermektedir. Bu olguların standart akciğer rezeksiyonu yerine standart olmayan cerrahi prosedürler veya cerrahi dışı tedavilere yönlendirilmesi önerilmiştir [61]. ERS/ESTS 2009 kılavuzunda; cerrahi sınır düzeyi olarak postoperatif tahmini FEV_1 ve $DLCO$ için $\%40$ yerine $\%30$ düzeyinin kullanılması önerilmektedir [63].

Arteryel kan gazları:

Spirometrik ölçümler KOAH şiddetini yansıtsa da gaz değişimi hakkında direkt fikir vermez, bu durum arteryel kan gazları ile değerlendirilmelidir. Operasyon öncesi bazal PaO_2 değeri postoperatif komplikasyon ve mortalite gelişimi için önemli bir kriter değildir. Hiperkapni genellikle pulmoner rezeksiyon için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [64]. Sonuç olarak, hiperkapnik hastalarda düşük postoperatif tahmini FEV_1 veya

zayıf egzersiz toleransı pulmoner rezeksiyonu engellese de hiperkapni cerrahi için bir kontrendikasyon değildir [60].

Egzersiz testleri:

Kapsamlı bir fizyolojik değerlendirme olan egzersiz testinde bir vakanın performansı; akciğer fonksiyonu, kardiyak fonksiyon ve periferik dokuların oksijen kullanımı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Egzersiz testleri merdiven çıkmaktan anaerobik eşik, oksijen tüketimi ve başarılabilen iş düzeyi ölçümlerini içeren kompleks kardiyopulmoner egzersiz testine kadar birçok şekilde olabilir.

Merdiven tırmanma testi hastaların değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılan geleneksel bir testtir. Standardizasyonu kötü olduğu düşünülmese de rağmen bu test akciğer rezeksiyonu için yüksek riskli olguların belirlenmesini sağlayabilmektedir [65-66]. Kardiyopulmoner egzersiz testinde postoperatif komplikasyonlarla en iyi korelasyon gösteren ölçüm $VO_2\text{max}$ (maksimal oksijen tüketim kapasitesi) olarak ölçülen başarılan iş düzeyidir [67]. $VO_2\text{max}$ mL/kg/dk olarak ölçüldüğünde vücut kitle indeksini içerdiği için testin prediktif özelliğini artırmaktadır. Bir çalışmada $VO_2\text{max}$ düzeyi >20 ml/kg/dk olan 10 olgudan birinde postoperatif komplikasyon izlenirken, $VO_2\text{max}$ düzeyi <15 ml/kg/dk olan 6 olgunun hepsinde komplikasyon izlendiği bildirilmiştir [68]. Diğer çalışmalarda bu sonuçları destekler özelliktedir [67-69]. Standart kriterlerle yüksek riskli olduğu düşünülen ve $VO_2\text{max}$ >15 ml/kg/dk olan 20 olguda cerrahi işlemin sonuçları kabul edilebilir düzeyde saptanmıştır [67]. $VO_2\text{max}$ <10 ml/kg/dk olan olguların perioperatif komplikasyon ve mortalite açısından çok yüksek riske sahip olduğu görülmüştür [69]. $VO_2\text{max}$ <10 ml/kg/dk olan ve postoperatif tahmini FEV1 ve DLCO düzeylerinin her ikisi beklenene göre $<\%40$ olan olgularda perioperatif mortalite ve kardiyopulmoner komplikasyonlar açısından yüksek risk olduğu bildirilmiştir [61]. Benzer olarak diğer bir rehber $VO_2\text{max}$ <10 ml/kg/dk olan olgularda cerrahiyi kontrendike olarak görürken, $VO_2\text{max}$ >20 ml/kg/dk olan olguları operabl kabul etmektedir [63]. $VO_2\text{max}$ düzeyleri bu iki değer arasında kalan olgular için ileri incelemeler önerilmektedir [63]. $VO_2\text{max}$ değerleri arada olan (10-20 ml/kg/dk) ve postoperatif tahmini FEV1 ve DLCO düzeyleri beklenenin $>\%30$ 'u olan olgular için rezeksiyon cerrahisi kabul edilebilir sayılmaktadır [63].

Kardiyovasküler risk:

Akciğer kanseri ve KOAH için risk sahibi olan olgular genellikle preoperatif değerlendirmeyi gerektirebilecek koroner kalp hastalığı ile ilişkili risk taşırlar. Bu nedenle akciğer kanseri nedeni ile opere olacak olgularda ayrıntılı kardiyak inceleme yapılmalıdır.

Tüm hastalara preoperatif dönemde elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir. Fizik muayenede kardiyak seslerde patoloji saptanması durumunda ekokardiyografi ile inceleme yapılmalıdır. Anjina öyküsü ya da anlamlı EKG bulgusu varlığında, ilk olarak non-invaziv egzersiz testi yapılmalıdır. Eforlu EKG iskemiye gösteriyorsa miyokard perfüzyon sintigrafisi çekilmeli ve patoloji saptanırsa koroner anjiyografi planlanmalıdır.



ARAŞTIRMANIN KONUSU, AMACI, YÖNTEMİ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır. Günümüz şartlarında en iyi tedavi metodu cerrahi tedavidir. Erken evrede tanı alan hastalar, postoperatif komplikasyon ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla, preoperatif dönemde iyi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede, solunum fonksiyon testleri önemli bir rol oynar. Ancak standart solunum fonksiyon testinde sadece akciğer fonksiyonları değerlendirilir, kardiyak veya periferik oksijen kullanım kapasitesi hakkında bilgi edinilemez. Bu da özellikle sınırda solunum fonksiyonuna sahip olgularda ameliyat sonrası dönemdeki performansı tahminde güçlükler meydana getirir. Bu durum egzersiz testlerinin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmayla, KHDAK nedeniyle opere olan hastaların preoperatif VO₂max ve akciğer perfüzyon sintigrafisi ölçümünün, postoperatif solunum fonksiyon kapasiteleri, komplikasyon ve mortalitenin tahmin edilmesindeki rolünün gösterilmesi amaçlandı.

Merkezimizde, Haziran 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında primer KHDAK nedeniyle anatomik cerrahi rezeksiyon yapılan hastalardan, preoperatif dönemde solunum fonksiyon testleri, VO₂max ölçümü ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ek malignitesi olan, bronş karsinomu nedeniyle operasyon öyküsü olan ve neoadjuvan tedavi uygulanmış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Her hastaya preoperatif dönemde, akciğer grafisi, toraks BT ve PET-BT çekildi. Beyinde metastaz taraması beyin BT ya da beyin MR ile yapıldı. Fiberoptik bronkoskopi yapıldı ve rutin biyokimyasal tetkikler istendi. Submaksimal test yöntemiyle (4,19 + 0,025 x mesafe) VO₂max ölçümü yapıldı ve 10 ml/kg/dk altında olan hastalar opere edilmedi. Preoperatif FEV₁ değeri %40'ın altında veya 0,8 L altında olan hastalar da opere edilmedi ve çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar polikliniğimiz tarafından 12 ay boyunca takip edildi ve hastaların son durumları Mernis üzerinden güncellendi. Hastaların takipleri 15, 30 ve 60. günlerde akciğer grafisi ve rutin biyokimyasal tetkiklerle, 3, 6, 9 ve 12. aylarda ise toraks BT, solunum fonksiyon testleri ve rutin biyokimyasal tetkiklerle yapıldı.

Solunum fonksiyon testleri, Zan 100 spirometre cihazı ile yapıldı ve üç deneme sonunda en iyi değer test sonucu olarak kabul edildi. Akciğer perfüzyon sintigrafisi ise Philips BrightView SPECT cihazı ile Teknesyum-99m Makroagregat Albumin kullanılarak çekildi ve lobların solunum işine katılımı hesaplandı. Preoperatif solunum fonksiyon testleri (FEV₁ ve FVC) ve akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak postoperatif tahmini solunum fonksiyon

testleri (kalacak lobların yüzdesi x FEV₁ ya da FVC) hesaplandı ve postoperatif reel solunum fonksiyon testleri ile karşılaştırıldı. Böylece akciğer perfüzyon sintigrafisinin prediktif değeri araştırıldı.

Solunum fonksiyon testleri ve VO₂max değerleri ile postoperatif mortalite ve komplikasyonlar arasındaki ilişki retrospektif dökümente edildi ve sonuçların istatistiksel analizi yapıldı. Ayrıca, hastaların cinsiyet, yaş, operasyon tipi, ek cerrahi işlem, bronkoplasti varlığı, tümörün histopatolojisi gibi değişkenlerin postoperatif erken dönem komplikasyonlar ve 12 aylık mortalite üzerine etkileri araştırıldı.

Retrospektif çalışmada SPSS 25 Paket Program kullanılmıştır. “Fisher’s Exact Test” ve “Pearson Chi-Square Testi” ile grupların karşılaştırmalı analizi yapıldı. “Independent Samples T Test” ile de ortalamaların karşılaştırılmalı analizi yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır.

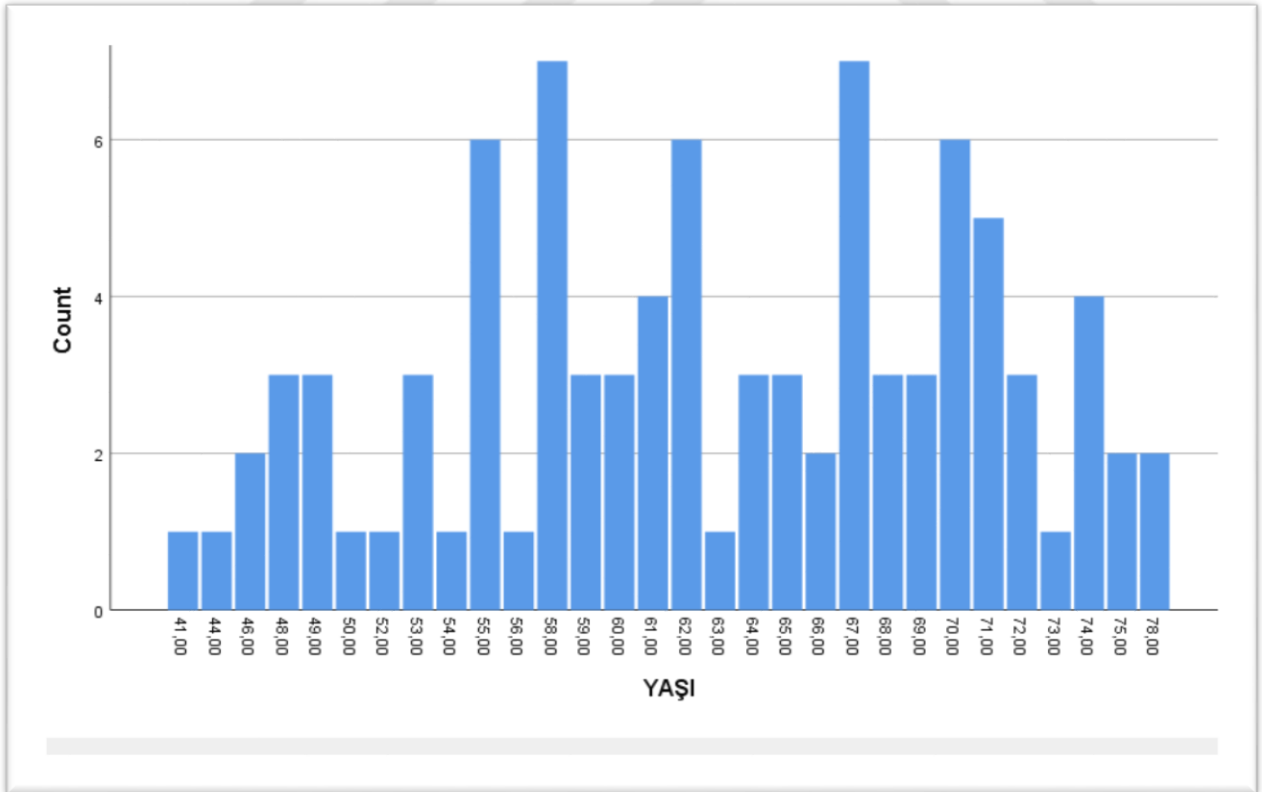
BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Cerrahi Kliniğinde Haziran 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında primer KHDAK nedeniyle anatomik cerrahi rezeksiyon yapılan hastalardan, ek malignitesi, öncesinde bronş karsinomu nedeniyle operasyon ve neoadjuvan tedavi öyküsü olmayan, preoperatif dönemde solunum fonksiyon testleri, VO₂max ölçümü ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılmış olan olan 91 hasta çalışmaya dahil edildi.

DEMOGRAFİK BULGULAR

Hastaların 81'i (%89) erkek, 10'u (%11) kadındı. Yaş ortalaması 62,37±8,52 (41-78 arası) olarak belirlendi (Grafik1). Hastaların 33'ü (%36,3) 60 yaş altında, 58'i (%63,7) 60 yaş ve üzerindiydi.

Grafik 1 : Hastaların Yaşlara Göre Dağılımı



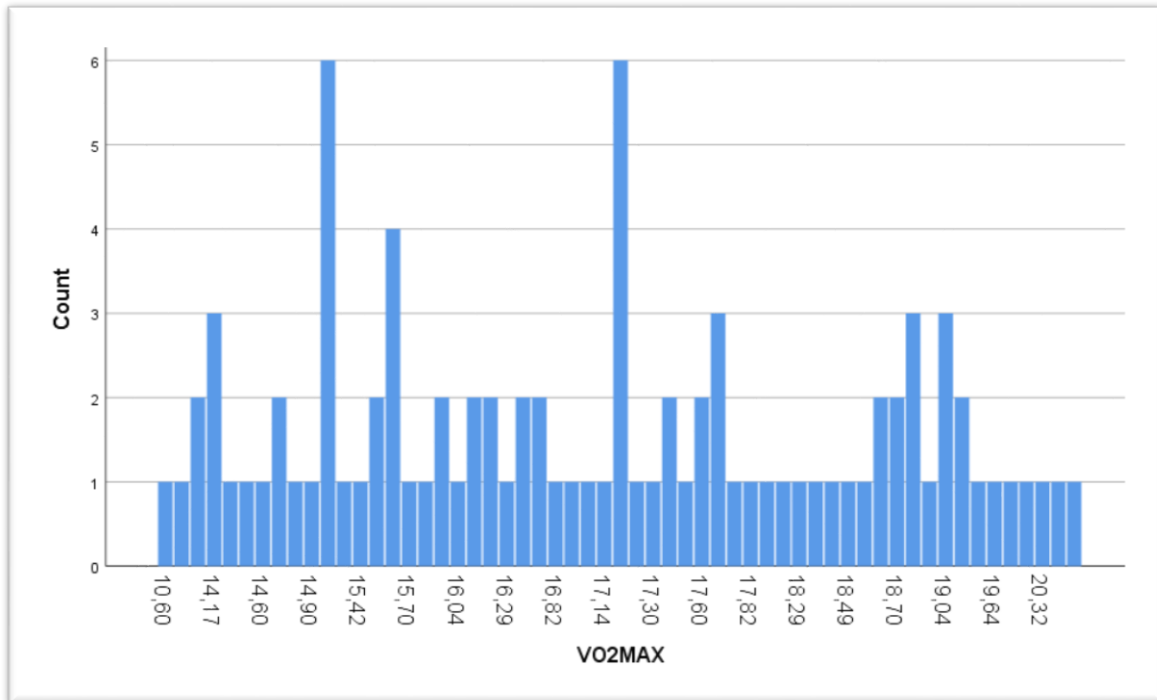
Tüm hastalara preoperatif dönemde, solunum fonksiyon testleri ile akciğer perfüzyon sintigrafisi uygulandı ve postoperatif tahmini solunum fonksiyon değerleri hesaplandı. Ayrıca tüm hastalara preoperatif ve postoperatif erken dönemde solunum fizyoterapisi uygulandı. Preoperatif ortalama FEV₁ değeri 2,23 L ve FVC değeri ise 2,88 L idi. Preoperatif solunum fonksiyon testleri ile akciğer perfüzyon sintigrafisi yardımıyla, tahmini postoperatif solunum fonksiyon testleri hesaplandı. Tahmini postoperatif ortalama FEV₁ değeri 1,56 L ve FVC değeri ise 2,01 L olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6: Preoperatif solunum fonksiyon testleri

	Preoperatif		Tahmini Postoperatif	
FEV ₁ (ortalama L)	2,23		1,56	
FEV ₁ (%)	<%80	56	<%60	55
	≥%80	35	≥%60	36
FVC (ortalama L)	2,88		2,01	
FVC (%)	<%80	50	<%60	56
	≥%80	41	≥%60	35

Tüm hastaların preoperatif VO₂max değerleri hesaplandı. VO₂max değeri, 87 (%95,6) hastada 20 ml/dk/kg altında, dört (%4,4) hastada ise 20 ml/kg/dk ve üzerinde hesaplandı (Grafik2).

Grafik 2 : Hastaların VO₂max Değerlerine Göre Dağılımı



Hastaları VO₂max değerlerine göre iki gruba ayırdık. Bu gruplar, VO₂max<20 ve VO₂max≥20 olarak belirlendi (VO₂max<10 hesaplanan hastalara herhangi bir cerrahi girişim uygulanmadı). Hastaların dördünde (%4,4) VO₂max≥20 (1. grup) ve 87'sinde (%95,6) VO₂max<20 (2. grup) olarak hesaplandı.

Birinci gruptaki hastaların demografik verileri incelendiğinde, hastaların üçü (%3,3) erkek, biri (%1,1) kadındı. Bu hastaların biri (%1,1) 60 yaş ve üzerinde, üçü (%3,3) ise 60 yaş altındaydı. Hastaların tümüne lobektomi uygulanmış olup, bronkoplastik işlem uygulanmadı. Hastaların birine (%1,1) ek cerrahi işlem uygulandı.

İkinci gruptaki hastaların 78'i (%84,8) erkek, dokuzu (%9,9) kadındı. Hastaların 57'si (%62,6) 60 yaş ve üzerinde, 30'u (%33) ise 60 yaş altındaydı. Altmış bir (%66,1) hastaya lobektomi, sekiz (%8,8) hastaya bilobektomi, 18 (%19,8) hastaya pnömonektomi, beş (%5,5) hastaya ise bronkoplastik işlem uygulandı. Hastaların 27'sine (%29,7) ek cerrahi işlem uygulandı (Tablo 7).

Tablo 7: VO₂max gruplarının demografik verileri

		VO ₂ max≥20	VO ₂ max<20
Cinsiyet	Erkek	3	78
	Kadın	1	9
Yaş	<60 yaş	3	30
	≥60 yaş	1	57
Operasyon	Sol pnömonektomi	0	8
	Sağ pnömonektomi	0	10
	Sol üst lobektomi	1	20
	Sol alt lobektomi	1	9
	Sağ üst lobektomi	2	22
	Orta lobektomi	0	1
	Sağ alt lobektomi	0	9
	Bilobektomi superior	0	5
	Bilobektomi inferior	0	3
Operasyon türü	Lobektomi	4	61
	Bilobektomi	0	8
	Pnömonektomi	0	18
Bronkoplasti	Var	0	5
	Yok	4	82
Ek cerrahi işlem	Var	1	27
	Yok	3	60

Hastaların 23'ünde (%25,3) hipertansiyon, 13'ünde (14,2) kardiyak hastalıklar, 13'ünde (%14,2) diyabetes mellitus gibi ek hastalıklar mevcuttu.

Hastaların 65'ine (%71,4) lobektomi (47'si torakotomi, 18'i VATS ile), sekizine (%8,8) bilobektomi, 18'ine (%19,8) ise pnömonektomi operasyonu uygulandı. Hastaların sekizine (%8,8) evreleme amaçlı mediastinoskopi uygulanırken, beşine (%5,5) bronşiyal sleeve rezeksiyon uygulandı. En sık uygulanan operasyon 24 (%26,3) hasta ile sağ üst lobektomi (20'si torakotomi ile 4'ü VATS ile) iken, bunu 21 (%23) hasta ile sol üst lobektomi (15'i torakotomi, 6'sı VATS) izledi (Tablo 8).

Tablo 8: Yapılan operasyonlar

	Torakotomi	VATS	Toplam
Sol pnömonektomi	8	0	8
Sağ pnömonektomi	10	0	10
Sol üst lobektomi	15	6	21
Sol alt lobektomi	8	2	10
Sağ üst lobektomi	20	4	24
Orta lobektomi	1	0	1
Sağ alt lobektomi	3	6	9
Üst bilobektomi	5	0	5
Alt bilobektomi	3	0	3
Toplam	73	18	91

Hastaların 28'ine (%30,7) rezeksiyonla birlikte ek cerrahi prosedür uygulandı. Dokuz (%9,9) hastaya göğüs duvarı rezeksiyonu, sekiz (%8,7) hastaya perikard rezeksiyonu ve yedi (%7,7) hastaya arteriyoplasti uygulandı (Tablo 9).

Tablo 9: Yapılan ek cerrahi prosedürler

	Sayı	Oran (%)
Perikard rezeksiyonu	8	8,7
Arteriyoplasti	7	7,7
Göğüs duvarı rezeksiyonu	9	9,9
Dekortikasyon	3	3,3
Diyafragma rezeksiyonu	1	1,1
Toplam	28	30,7

Tüm hastaların, preoperatif dönemde histopatolojik tanıları mevcuttu. En sık saptanan histopatolojik tanı, 54 (%59,4) hasta ile skuamöz hücreli karsinomdu. Bunu, 31 (%34) hasta ile adenokarsinom izledi (Tablo 10).

Tablo 10: Histopatolojik tanılar

	Sayı	Oran (%)
Skuamöz hücreli karsinom	54	59,4
Adenokarsinom	31	34
Büyük hücreli karsinom	5	5,5
Pleomorfik karsinom	1	1,1

Hastaların postoperatif histopatolojik sonuçları, tümör boyutu (T faktörü) ve lenf nodu metastazı (N faktörü) açısından incelendi. TNM-8 evrelemesine uygun olarak, hastaların 24'ü (%26,4) T₁, 28'i (%30,8) T₂, 19'u (%20,8) T₃, 20'si (22) ise T₄ olarak sınıflandırıldı (Tablo 11).

Tablo 11: T faktörü

	Sayı	Oran (%)
T ₁	24	26,4
T ₂	28	30,8
T ₃	19	20,8
T ₄	20	22

Hastaların postoperatif lenf nodu tutulumu incelendiğinde, 60 (%66) hasta N₀, 21 (%23) hasta N₁, 10 (%11) hasta ise N₂ olarak değerlendirildi (Tablo 12).

Tablo 12: N faktörü

	Sayı	Oran (%)
N ₀	60	66
N ₁	21	23
N ₂	10	11

Hastaların hastanede postoperatif ortalama yatış süresi $6,7 \pm 2,58$ (3-18) gün olarak hesaplandı. Postoperatif ilk 30 gün içinde, hastaların 31 (%34,1)'inde komplikasyon gelişti. Komplikasyonların 25 (%27,5)'i pulmoner, dördü (%4,4) kardiyak komplikasyonlar iken ikisi (%2,2) yara yeri enfeksiyonu idi.

Hastaların ağrı durumu postoperatif dönemde, görsel ağrı skalası (VAS) ile subjektif olarak değerlendirildi. Postoperatif 3. ayda, 10 (%11) hastada hiç ağrı olmazken (VAS=0), 31 (%34) hastada VAS<3, 34 (%37,4) hastada ise VAS $\geq$ 3 saptandı. Torakotomi ve VATS sonrası postoperatif 3. aydaki ağrı durumu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13).

Tablo13: Postoperatif 3. ay ağrı durumu

	VAS=0	VAS<3	VAS≥3	P değeri
Torakotomi	8 (%13,3)	23 (%38,3)	29 (%48,4)	0,536
VATS	2 (%13,3)	8 (%53,4)	5 (%33,3)	

Hastalardan 38'ine (%41,7) adjuvan kemoterapi, üçüne (%3,3) radyoterapi, 11'ine (%12,1) ise kemoradyoterapi uygulandı (Tablo 14).

Tablo 14: Adjuvan tedaviler

	Sayı	Oran (%)
Yok	39	42,9
Kemoterapi	38	41,7
Radyoterapi	3	3,3
Kemoradyoterapi	11	12,1

Mortalite izlenmeyen hastalar postoperatif dönemde 12 ay boyunca takip edildi. İlk 30 günde mortalite izlenmedi. On iki aylık takipte yedi (%7,7) hastada mortalite izlendi. Mortalite analizlerinde 12 aylık mortalite dikkate alındı.

MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mortaliteyi etkileyen faktörler incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 60 yaş üzerindeki hastalarda 60 yaşın altındakilere oranla artmış mortalite izlendi (<60 yaş iki ölüm, ≥60 yaş beş ölüm) (p=0,659). Mortalitelerin tamamı erkek cinsiyette izlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,430) Ayrıca ek hastalık varlığı, operasyon tipi, bronkoplasti varlığı ve histopatolojik sonucun da mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği saptandı.

Hastaların preoperatif FEV₁ değerleri incelendi. FEV₁ değeri, normalin alt değerinin (Lower Limit of Normal-LLN) altında olan hastalarda bu değerin üstündekilere oranla artmış mortalite izlendi (FEV₁<LLN beş ölüm, FEV₁≥LLN iki ölüm) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,112). FEV₁ değeri, %80'in altında olan hastalarda da üstünde olanlara kıyasla artmış mortalite izlendi (FEV₁<%80 beş ölüm, FEV₁≥%80 iki ölüm) ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,576).

Hastaların preoperatif FVC değerleri incelendi. FVC değeri %80'in altında olan hastalarda da üstünde olanlara kıyasla artmış mortalite izlendi ($FVC < \%80$ altı ölüm, $FVC \geq \%80$ bir ölüm) ve istatistiksel olarak sınırda anlamlı farklılık saptandı ($p=0,089$).

Akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak, hastaların postoperatif tahmini (PPO) FEV_1 ve FVC değerleri hesaplandı. Postoperatif tahmini FEV_1 ve FVC değerleri %60'ın altında olan hastalarda da üstünde olanlara kıyasla artmış mortalite izlendi (ppo FEV_1 ve ppo $FVC < 60$ beş ölüm, ppo FEV_1 ve ppo $FVC \geq 60$ iki ölüm) ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,536$ ve $p=0,576$).

Hastaların preoperatif VO_{2max} değerleri incelendiğinde, mortalitelerin tamamının VO_{2max} değeri 20 ml/kg/dk altında olan hastalarda olduğu izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,555$) (Tablo 15).

POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Hastaların postoperatif takiplerinde, 31 (%34,1) hastada postoperatif erken dönemde komplikasyon izlendi. Bunu etkileyen faktörler incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte komplikasyonların, 60 yaş üzerindeki hastalarda 60 yaşın altındakilere oranla artmış (<60 yaş 10, ≥ 60 yaş 21 komplikasyon) olduğu görüldü ($p=0,649$).

Erkeklerde kadınlara oranla artmış komplikasyon izlendi (erkeklerde 28, kadınlarda üç komplikasyon) ancak istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olmadığı saptandı ($p=0,774$). Ayrıca ek hastalık varlığı, operasyon tipi, bronkoplasti varlığı ve histopatolojik sonucun da postoperatif komplikasyonları istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen değişkenler olmadığı saptandı.

Tablo 15: Mortaliteye etki eden faktörler

		Ölüm (1 yılda)		P değeri
		Var	Yok	
Yaş ortalaması		62,4	62,3	0,986
Yaş	<60	2 (%6)	31 (%94)	0,659
	≥60	5 (%8,6)	53 (%91,4)	
Cinsiyet	Kadın	0 (%0)	10 (%100)	0,430
	Erkek	7 (%8,6)	74 (%91,4)	
Ek Hastalık	Var	3 (%8,3)	33 (%91,7)	0,853
	Yok	4 (%7,3)	51 (%92,7)	
Operasyon Tipi	Lobektomi	6 (%10,9)	59 (%89,1)	0,384
	Diğer	1 (%3,8)	25 (%96,2)	
Ek cerrahi işlem	Var	3 (%10,7)	25 (%89,3)	0,471
	Yok	4 (%6,3)	59 (%93,7)	
Bronkoplasti	Var	0 (%0)	5 (%100)	0,507
	Yok	7 (%8,1)	79 (%91,9)	
Ortalama Preoperatif FEV ₁ (L)		2,28	2,22	0,784
LLN FEV ₁ (L)	FEV ₁ > LLN	2 (%3,8)	50 (%96,2)	0,112
	FEV ₁ < LLN	5 (%12,8)	34 (%87,2)	
Preoperatif %FEV ₁	<%80	5 (%8,9)	51 (%91,1)	0,576
	≥%80	2 (%5,7)	33 (%94,3)	
PPO %FEV ₁	<%60	5 (%9)	50 (%91)	0,536
	≥%60	2 (%5,5)	34 (%94,5)	
Ortalama Preoperatif FVC (L)		2,90	2,88	0,957
LLN FVC (L)	FVC > LLN	4 (%7,7)	48 (%92,3)	1,000
	FVC < LLN	3 (%7,7)	36 (%92,3)	
Preoperatif %FVC	<%80	6 (%12)	44 (%88)	0,089
	≥%80	1 (%2,4)	40 (%97,6)	
PPO %FVC	<%60	5 (%8,9)	51 (%91,1)	0,576
	≥%60	2 (%5,7)	33 (%94,3)	
VO ₂ max	<20	7 (%8)	80 (%92)	0,555
	≥20	0 (%0)	4 (%100)	
Postoperatif patoloji	Skuamöz hücreli karsinom	3 (%5,7)	49 (%94,3)	0,427
	Diğer	4 (%10,2)	35 (%89,8)	

Hastaların preoperatif FEV₁ değerleri incelendi. FEV₁ değeri, normalin alt değerinin (Lower Limit of Normal-LLN) altında olan hastalarda bu değerin üstündekilere oranla artmış komplikasyon izlendi (FEV₁<LLN 15, FEV₁≥LLN 16 komplikasyon) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,506). FEV₁ değeri, %80'in altında olan hastalarda da üstünde olanlara oranla artmış komplikasyon izlendi (FEV₁<%80 19, FEV₁≥%80 12 komplikasyon) ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Hastaların preoperatif FVC değerleri incelendi. FVC değeri %80'in altında olan hastalarda da üstünde olanlara kıyasla artmış komplikasyon izlendi (FVC<%80 17, FVC≥%80 14 komplikasyon) ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000) (Tablo 16).

Tablo 16: Postoperatif komplikasyonlara etki eden faktörler

		Komplikasyon		P değeri
		Var	Yok	
Yaş ortalaması		63,2	61,9	0,496
Yaş	<60	10 (%30,3)	23 (%69,7)	0,649
	≥60	21 (%36,2)	37 (%63,8)	
Cinsiyet	Kadın	3 (%30)	7 (%70)	0,774
	Erkek	28 (%34,5)	53 (%65,5)	
Ek Hastalık	Var	13 (%34,2)	25 (%65,8)	0,577
	Yok	18 (%34)	35 (%66)	
Operasyon Tipi	Lobektomi	21 (%32,3)	44 (%67,2)	0,628
	Diğer	10 (%38,5)	16 (%61,5)	
Ek cerrahi işlem	Var	10 (%35,7)	18 (%64,3)	0,471
	Yok	21 (%33,3)	42 (%66,7)	
Bronkoplasti	Var	1 (%20)	4 (%80)	0,495
	Yok	30 (%34,9)	56 (%65,1)	
Ortalama Preoperatif FEV ₁ (L)		2,16	2,26	0,386
LLN FEV ₁ (L)	FEV ₁ ≥ LLN	16 (%30,8)	36 (%69,2)	0,506
	FEV ₁ < LLN	15 (%38,5)	24 (%61,5)	
Preoperatif %FEV ₁	<%80	19 (%34)	37 (%66)	1,000
	≥%80	12 (%34,3)	23 (%65,7)	
PPO %FEV ₁	<%60	19 (%34,5)	36 (%65,5)	0,544
	≥%60	12 (%33,3)	24 (%66,7)	
Ortalama preoperatif FVC (L)		2,91	2,87	0,800
LLN FVC (L)	FVC > LLN	18 (%34,6)	34 (%65,4)	1,000
	FVC < LLN	13 (%33,3)	26 (%66,7)	
Preoperatif %FVC	<%80	17 (%34)	33 (%66)	1,000
	≥%80	14 (%34,1)	27 (%65,9)	
PPO %FVC	<%60	18 (%32,1)	38 (%67,9)	0,655
	≥%60	13 (%37,1)	22 (%62,9)	
VO ₂ max	<20	30 (%34,5)	57 (%65,5)	0,696
	≥20	1 (%25)	3 (%75)	
Postoperatif patoloji	Skumöz hücreli karsinom	16 (%30,8)	36 (%69,2)	0,506
	Diğer	15 (%30)	35 (%70)	

POSTOPERATİF TAHMİNİ VE POSTOPERATİF REEL SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların postoperatif tahmini solunum fonksiyon testleri, preoperatif akciğer perfüzyon sintigrafisi yardımıyla hesaplandı. Postoperatif 3, 6, 9 ve 12. aylardaki solunum fonksiyon testleri değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif %FEV₁ değerlerinin ortalamaları hesaplandı ve karşılaştırıldı. Reel %FEV₁ değerinin 3. ayın sonunda beklenen değerin üzerine ulaştığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,008). 6. ve 12. aylarda da beklenen %FEV₁ değerine ulaşıldığı ve beklenen değerin üzerinde olduğu görüldü (Tablo 17) ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,038 ve p=0,013).

Tablo 17: Hastaların postoperatif tahmini ve postoperatif reel %FEV₁ değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Sayısı	Postoperatif Ortalama %FEV ₁ Değerleri	Beklenen Postoperatif Ortalama %FEV ₁ Değerleri	P değeri
3.ay	75	55,33	55,08	0,008
6.ay	53	61,28	56,96	0,038
9.ay	46	61,58	57,89	0,076
12.ay	47	62,19	57,59	0,013

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde postoperatif morbidite ve mortaliteyi öngörebilmek, günümüz cerrahları açısından oldukça önemlidir. Akciğer rezeksiyonu planlanan olguların preoperatif dönemde cerrahi tolerabilite açısından iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Cerrahi girişim düşünülen tüm olgularda öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon bulguları saptanan hastalar akciğer perfüzyon sintigrafisi ve egzersiz testleriyle değerlendirilmelidir. Ayrıca, solunum fonksiyon testleriyle egzersiz testleri arasında ve olguların postoperatif performansları arasında çoğunlukla uyumsuzluk bulunmaktadır. Bu uyumsuzluğun sebebi egzersiz performansının akciğer fonksiyonları, kardiyak fonksiyon ve periferik oksijen kullanımı tarafından etkilenmesidir. Standart solunum fonksiyon testinde sadece akciğer fonksiyonları değerlendirilir, kardiyak veya periferik oksijen kullanım kapasitesi hakkında bilgi edinilemez. Bu da özellikle sınırda solunum fonksiyonuna sahip olgularda ameliyat sonrası dönemdeki performansı tahminde güçlükler meydana getirir. Bu nedenle tek başına solunum fonksiyon testleri pulmoner rezeksiyonlar için tahmin kriteri olarak kullanılmamalıdır [70].

Merkezimizde, Haziran 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında primer KHDAAK nedeniyle anatomik cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar değerlendirildi. Preoperatif solunum fonksiyon testleri ve akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak postoperatif tahmini solunum fonksiyon testleri hesaplandı ve VO₂max değerleri ile kombine edilerek, postoperatif dönemde komplikasyonlara ve mortaliteye etkisi araştırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 81'i (%89) erkekti. Yaş ortalaması 62,37±8,52 (41-78 arası) idi. Hastaların 33'ü (%36,3) 60 yaş altındaydı. Preoperatif ortalama FEV₁ değeri 2,23 L ve FVC değeri ise 2,88 L idi. Tahmini postoperatif ortalama FEV₁ değeri 1,56 L ve FVC değeri ise 2,01 L olarak hesaplandı. Bu değişkenlerin, ölüm ve komplikasyonları anlamlı derecede etkilemediği saptandı. Yapılan çalışmalarda da spirometrenin postoperatif pulmoner komplikasyonlar açısından tek başına bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir [71]. Busch ve ark. yaptığı çalışmada, preoperatif solunum fonksiyon testlerinin postoperatif morbidite ve mortaliteyi saptamada etkili faktörler olmadığı gösterilmiştir [72]. Algar ve ark. yaptığı çalışmada, tahmini postoperatif FEV₁ değerinin mortalite ve komplikasyonları tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmiş ancak preoperatif solunum fonksiyon testlerinin komplikasyonların tahmininde faydalı olmadığı belirtilmiştir [73].

Preoperatif VO₂max değeri, 87 (%95,6) hastada 20 ml/dk/kg altında hesaplandı. Tüm ölümler, VO₂max değeri 20 ml/dk/kg'dan küçük olan hastalarda gerçekleşti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,555). Komplikasyonlar da VO₂max değeri 20 ml/dk/kg'dan küçük olan hastalarda artmış izlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,696) Yapılan çalışmalarda, VO₂max ölçümünün postoperatif morbidite ve mortalitenin belirlenmesinde en yararlı test olduğu gösterilmiştir. Akciğer rezeksiyon cerrahisinde VO₂max'ın 15 mL/kg/dakikanın üzerinde olduğu durumlarda perioperatif mortalite ve risklerin artmadığı gösterilmiştir. VO₂ max'ın 15 mL/kg/dakikanın altında olduğu durumlarda ise postoperatif komplikasyon riski artmaktadır ve hasta operasyon için yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir [74,75]. Benzo ve ark. yayınladığı bir meta-analizde, VO₂max değeri 20 ml/kg/dk üzerinde olan hastalarda komplikasyon riskinin azaldığı, 15 ml/kg/dk altında olan hastalarda ise komplikasyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Egzersiz kapasitesi arttıkça kardiyopulmoner komplikasyon riski azalmıştır [76]. Kallianos ve ark. yaptığı çalışmada VO₂max değeri 15 ml/kg/dk altında olan hastalarda artmış mortalite ve komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir [77]. Salati ve Brunelli'nin çalışmasında ise VO₂max değeri 20 ml/kg/dk üzerindeki hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmiştir [78].

Yapılan akciğer rezeksiyonları incelendiğinde, en sık yapılan rezeksiyonun 65 (%71,4) hasta ile lobektomi olduğu, lobektomilerden de en sık yapılanın 24 (%26,3) hasta ile sağ üst lobektomi olduğu saptandı. Bu oranlar büyük serilerle benzerlik göstermektedir. Örneğin, Staatis ve ark. serisinde lobektomi oranı %66 iken bir başka çalışmada sağ üst lobektomi oranı %27 olarak bildirilmiştir [79,80]. Bronkoplastik işlem uygulanan hastaların hiçbirinde ölüm izlenmezken, bir hastada komplikasyon gelişti ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,495).

Cerrahi ek prosedür 28 (%30,8) hastaya uygulanmış olup, en sık yapılan işlem dokuz (%9,9) hasta ile göğüs duvarı rezeksiyonuydu. Ek cerrahi işlem varlığında ölüm ve komplikasyon varlığının artmış olduğu saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,471).

Hastaların ağrı durumu postoperatif dönemde, görsel ağrı skalası (VAS) ile subjektif olarak değerlendirildi. Postoperatif 3. ayda, torakotomi uygulanmış sekiz (%13,3) ve VATS uygulanmış iki (%13,3) hastada hiç ağrı olmazken (VAS=0), torakotomi uygulanmış 23 (%38,3) ve VATS uygulanmış sekiz (%53,4) hastada VAS<3, torakotomi uygulanmış 29 (%48,4) ve VATS uygulanmış beş (%33,3) hastada ise VAS≥3 saptandı. Torakotomi ve VATS sonrası postoperatif 3. aydaki ağrı durumu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,536). Ancak

yapılan çalışmalarda VATS uygulanmış hastalarda torakotomiye oranla daha az ağrı hissettikleri saptanmıştır [81,82].

Hastaların histopatolojik sonuçları incelendiğinde, en sık saptanan histopatolojik tanı, 54 (%59,4) hasta ile skuamöz hücreli karsinomdu. Ayrıca, 31 (%34) hasta adenokarsinom, beş (%5,5) hasta büyük hücreli karsinom, bir (%1,1) hasta ise pleomorfik karsinom tanısı aldı. Hastaların histopatolojik sonuçları, ülkemizdeki sonuçlarla uyumlu olarak, en sık skuamöz hücreli karsinom idi [29]. Adenokarsinom ise dünya genelinde ilk sırada olmasına rağmen, çalışmamızda yine ülkemiz geneli ile benzer olarak 2. sırada idi [31].

Akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak, hastaların postoperatif tahmini solunum fonksiyon değerleri hesaplandı. Tahmini postoperatif ortalama FEV₁ değeri 1,56 L ve FVC değeri ise 2,01 L olarak hesaplandı. Postoperatif tahmini FEV₁ ve FVC değerleri %60'ın altında olan hastalarda da üstünde olanlara oranla artmış mortalite izlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,536 ve p=0,576). Stéphan ve ark. yaptığı çalışmada prediktif postoperatif solunum fonksiyon testlerinin postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olmadığı saptanmıştır [83]. Hastaların postoperatif 3, 6, 9 ve 12. aylardaki solunum fonksiyon testleri değerlendirildi. Reel %FEV₁ değerinin 3. ayın sonunda beklenen değerin üzerine ulaştığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,008). 6. ve 12. aylarda da beklenen %FEV₁ değerinin üzerinde olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,038 ve p=0,013). Yoo ve ark. yaptığı çalışmada, akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak hesaplanan tahmini postoperatif solunum fonksiyon testlerinin postoperatif reel solunum fonksiyon testleri ile benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir [84]. Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, prediktif postoperatif solunum fonksiyon testlerine, postoperatif 1. ayda ulaşılmıştır [85]. Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, postoperatif solunum fonksiyon testlerini tahmin etmede oldukça güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir [86].

SONUÇ

Primer KHDAK nedeniyle, preoperatif dönemde $VO_2\text{max}$ ölçümü ve akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılmış olan, 91 hastaya anatomik akciğer rezeksiyonu uygulanmıştır. Hastaların 12 aylık takiplerinde %7,7'sinde mortalite ve postoperatif ilk 30 günde %34'ünde komplikasyon geliştiği saptandı.

Erkek cinsiyette, 60 yaş üzerindeki hastalarda, preoperatif FEV_1 ve FVC değerleri %80'in altında olan hastalarda ve $VO_2\text{max}$ değeri 20 ml/kg/dk'nın altında olan hastalarda mortalite daha yüksek saptansa da mortaliteyi anlamlı derecede etkileyen bir değişken saptanmadı.

Preoperatif FEV_1 değeri normalin alt değerinin (LLN) altında olan hastalarda, erkek cinsiyette ve 60 yaş üzerindeki hastalarda artmış komplikasyon saptanmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı derecede komplikasyon gelişimine etkili bir değişken bulunamadı.

Hastaların preoperatif solunum fonksiyon testleri ve akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılarak hesaplanan postoperatif tahmini solunum fonksiyon kapasitesine 3. ayda ulaştığı ve 1. yılın sonuna kadar da anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Akciğer perfüzyon sintigrafisinin, postoperatif tahmini solunum fonksiyon testlerini hesaplamada güvenli bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1) World Health Organization (WHO) (İnternet sitesi). Web adresi : <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> . Erişim Tarihi: Mart 2019
- 2) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2014 yılı Türkiye istatistikleri (internet sitesi) Web adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/495-2014-y%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri.html> . Erişim Tarihi: Mart 2019
- 3) Mackay J, Ericson M. The Tobacco Atlas. WHO. Part One 6. Cigarette Consumption, 2002: 30-1
- 4) United States Environmental Protection Agency (EPA) (İnternet sitesi) Health Risk of Radon. Web adresi : <https://www.epa.gov/radon> . Erişim Tarihi: Mart 2019
- 5) Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 2007;132(3 suppl):29-55
- 6) Aldigton S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case control study. Eur Respir J 2008; 31:280-6.
- 7) Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer 2008, Am J Respir Crit Care Med 2009; 15:179(10):860-8
- 8) DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. Mutat Res 2004; 567(2-3):447-74
- 9) Kocabaş A, Erdiñç E, Polatlı M ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH). Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2010: 27-42
- 10) Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2016 yılı Türkiye’de yaşayan bireylerin tütün kullanımının cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı. Web adresi: http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095 . Erişim tarihi: Mart 2019
- 11) Proctor R. The Nazi war on cancer. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1999
- 12) Tanoue LT, Matthey RA. Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In Shields TW ed. General Thoracic Surgery. Sixth edition. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2005: 1425-41
- 13) Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 21; 91(14):1194:210.
- 14) Köksel O: Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Karsinogenez: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013: 1029-44
- 15) Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. Food and Chemical Toxicology 2003; 41: 807-17
- 16) Downward J. Signal transduction. New exchange, new target. Nature 1998; 396:416-7
- 17) Vojtek A, Der C. Increasing complexity of the ras signaling pathway. J Biol Chem 1998; 273:19925-8.
- 18) Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009; 15:6(2):201-5
- 19) Forbes S, Clements J, Dawson E, et al. Cosmic 2005. Br J Cancer 2006; 94:318-22
- 20) Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical Significance of K-ras Oncogene Activation in Human Lung Cancer. Cancer Res 1992; 52:2668
- 21) Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutation in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res 1994; 54: 4855-78
- 22) Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure and lung cancer. Hum Mutat 2003; 21: 229-39

- 23) Mao L. Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications. Lung Cancer 2001; 34(Suppl 2): 27-34
- 24) International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoking. IARC; 1986; 37-375
- 25) Aydılek R, Işıtmangil G. Akciğer kanserinde ailesel yatkınlık. Hastürk S, Yüksel M, ed. Akciğer Kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup, 2000: 385-90
- 26) Greenblatt MS, Reddel RR, Harris CC. Carcinogenesis and cellular and molecular biology of lung cancer. Philadelphia:WB Saunders Co, 1995: 5.
- 27) Santos ES, Blaya M, Raez LE. Gene expression profiling and non-small-cell lung cancer: where are we now? Clin Lung Cancer 2009; 10(3): 168-73
- 28) Ergün D, Savaş İ, Ergün R, ve ark. Akciğer kanseri ve ailesel kanser hikayesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009; 57(3): 251-8
- 29) Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004
- 30) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (2015) WHO Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon, France 2015
- 31) Jamal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90
- 32) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6: 244-85
- 33) Van Schil PE, Asamura H, Rush VW, Mitsudomi T, Tsuboi M, Brambilla E, Travis WD. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. Eur Respir J 2012; 39:478-86
- 34) Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. Hum Pathol. 2007; 38(1):1-16
- 35) International Association for the Study of Lung Cancer, Staging Handbook in Thoracic Oncology. Goldstraw P executive ed. Editorial Rx Press Orange Park, FL, USA, 2009.
- 36) Fontano SR, Senderson DR, Taylor WF, Woolner LB, et al. Early lung cancer detection: results of the initial, (prevalance) radiologic and cytologic screening in Mayo Clinic study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 561-5
- 37) Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer? Mayo Clin Proc 1997; 72: 788-90
- 38) NCCN Guidelines for Detection, Prevention, Risk Reduction (lung cancer) (İnternet sitesi). Web adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx . Erişim Tarihi: Mart 2019
- 39) Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva K, McGuinness G, et al. CT screening for LC: frequency and significance of part-solid and non-solid noduls. Am J Roentgenol 2002; 178: 1053-7
- 40) Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 87-98
- 41) Gardner D, van Sounenberg E, D'agastino HB. CT guided transthoracic needle biopsy. Cardiovasc Inter Radiol 1991; 14: 16-23

- 42) Shannon JJ et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Med* 1996; 153: 1424-30
- 43) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51
- 44) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003
- 45) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60
- 46) Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assesment of tumor size in part solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1204-23
- 47) Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the classification of lung cancer with separate tumor noduls in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 681-92
- 48) Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, et al. The AISLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multipl nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 666-80
- 49) Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Summary of proposals for revisions of the classifications of lung cancers with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming eighth edition of he TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 639-50
- 50) Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American Collage of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: 211-50
- 51) Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: 278-313
- 52) Albian KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy wih or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009 Aug 1; 374(9687): 379-86
- 53) Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste JF. Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 Sep 23.
- 54) Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patiens with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 26-9

- 55) De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45(5):787-98
- 56) Boysen PG, Block AI, Moulder PV. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 152: 813-5
- 57) Wang L, Shao ZH. Relationship between anemia and clinical features and prognosis of advanced lung cancer patients. *Chinese Journal of Oncology* 2018 Jul 23; 40(7): 512-516
- 58) Kocatürk C, & Kalafat S. Akciğer Kanserli Hastalarda Malnutrisyon ve Perioperatif Nutrisyon Desteği. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*, 2015; 9(4).
- 59) Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, et al. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1985;40:349-52
- 60) British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89.
- 61) Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161-77.
- 62) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003;123:105-14.
- 63) Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
- 64) Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. *Clin Chest Med* 1993;14:305-20.
- 65) Brunelli A, Xiumé F, Refai M, et al. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. *Respiration* 2010;80:207-11.
- 66) Brunelli A, Refai M, Xiumé F, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardio-pulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2008;86:240-7
- 67) Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2009;135:1260-7.
- 68) Walsh GL, Morice RC, Putnam JB Jr, et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994;58:704-10.
- 69) Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-72
- 70) Ahmet Sami Bayram, Tarık Candan, Hüseyin Dülger, Muharrem Erol, Metin Özcan, Cengiz Gebitekin. The Importance Of Maximal Oxygen Consumption Test In The Estimation Of Complications Following Postoperative Lung Resections. *Turk Gogus Kalp Dama* 2004;12:30-34
- 71) Smentana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
- 72) Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll DR, Takita H. Pulmonary Complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest* 1994;105:760–766.

- 73) Francisco Javier Algar, Antonio Alvarez, Angel Salvatierra, Carlos Baamonde, José Luis Aranda, Francisco Javier Lopez-Pujol. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003; 23:201–208
- 74) Pate P, Tenholder MF, GrinYn JP. Preoperative assesment of high risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1494-500.
- 75) Larsen KR, Svedsen UG, Milman N. Exercise tetsting in the preoperative evaluation of patients with bronchpogenic carci-noma. *Eur Respir J* 1997;10:1559-65.
- 76) Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciurba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med.* 2007;101(8):1790–1797. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.012
- 77) Kallianos A, Rapti A, Tsimpoukis S, Charpidou A, Dannos I, Kainis E, Syrigos K. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) as preoperative test before lung resection. *In Vivo* 2014 Nov-Dec;28(6):1013-20.
- 78) Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep.* 2016;4(11):37
- 79) Stamatis G, Eberhard W, Pöttgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;2:107-12
- 80) Gönül Sağıroğlu, Burhan Meydan, İlker İskenderoğlu, Elif Çopuroğlu, Mustafa Küpeli, Çağatay Tezel, Aysun Mısırlıoğlu, Erdal Okur. Retrospective Analysis of 100 Patients Underwent Lobectomy for Lung Cancer. *GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg.* 2013; 19(1): 16-22
- 81) Muraoka M, Oka T, Akamine S, Tagawa T, Nakamura A, Hashizume S, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy reduces the morbidity after surgery for stage I non-small cell lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:49-55.
- 82) Tashima T, Yamashita J, Nakano S, Joutsuka T, Hayashi N, Saishoji T, et al. Comparison of video-assisted minithoracotomy and standard open thoracotomy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2005;14:203-8.
- 83) François Stéphan, MD, PhD; Sophie Boucheseiche, MD; Judith Hollande, MD; Antoine Flahault, MD, PhD; Ali Cheffi, MD; Bernard Bazelly, MD; and Francis Bonnet, MD. Pulmonary Complications Following Lung Resection-A Comprehensive Analysis of Incidence and Possible Risk Factors. *CHEST* 2000; 118:1263–1270.
- 84) Yoo, I. D., Im, J. J., Chung, Y.-A., Choi, E. K., Oh, J. K., & Lee, S.-H. (2019). Prediction of postoperative lung function in lung cancer patients using perfusion scintigraphy. *Acta Radiologica*, 60(4), 488–495.
- 85) Hyun Koo Kim MD PhD, Yoo Jin Lee MSc, Kook Nam Han MD PhD, and Young Ho Choi MD PhD. Pulmonary Function Changes Over 1 Year After Lobectomy in Lung Cancer. *Respiratory Care* 2016;61-3.
- 86) Katarzyna Kovacević-Kuśmerek, Józef Kozak, Łukasz Pryt, Małgorzata Bienkiewicz, Paweł Cichocki, Jacek Kuśmerek, Anna Płachcińska. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postoperative residual pulmonary function in patients with lung cancer. *Nucl. Med. Rev* 2015;18(2):70-77.