

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

CERRAHİ UYGULANAN T4 KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ UZUN DÖNEM SAĞ
KALIM DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ANIL GÖKÇE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. İRFAN TAŞTEPE

ANKARA
TEMMUZ 2019



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	ANIL GÖKÇE
Baba Adı	EKREM
Doğum Yeri/Tarihi	ZONGULDAK/ 10.11.1986
Diploma Tarihi / Diploma No	01.07.2011 / 156600
Mezun Olduğu Fakülte	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GÖĞÜS CERRAHİ
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

CERRAHİ UYGULANAN T4 KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ AKCİĞER KANSERİ
HASTALARININ UZUN DÖNEM SAĞ KALIM DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI:

12/07/2019 TARİHİNDE YAPILAN TEZ SINAVINDA, UZMANLIK TEZİ OLARAK KABUL EDİLMİŞTİR.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE

Prof.Dr. İsmail Cihan KURBAN
T.C. Gazi Üniversitesi
Göğüs Cerrahisi
Dip. No: 90-01 / 161 Dış. Tez No: 60818

BAŞKAN

Prof.Dr. Ali İzzet YILMAZ
T.C. Gazi Üniversitesi
Göğüs Cerrahisi
Dip. No: 90-01 / 161 Dış. Tez No: 60818

ÜYE

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastaneleri
Prof.Dr. Serkan ENÖN
Göğüs Cerrahisi Uzmanı
Dip. Tez No: 90893

ÖNSÖZ

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitiminde klinik ve cerrahi bilgi, beceri ve tecrübesini benimle paylaşan başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. Abdullah İrfan TAŞTEPE, Prof. Dr. İsmail Cüneyt KURUL, Prof. Dr. Olgun Kadir ARIBAŞ, rahmetle andığım merhum Prof. Dr. Sedat DEMİRCAN, Doç. Dr. Ali ÇELİK ve Öğretim Görevlisi Dr. Muhammet SAYAN' a,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Op. Dr. C. Buğra SEZEN, Op. Dr. S. Anıl AKBOĞA ve Op. Dr. Anar SÜLEYMANOV'a,

Değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Aynur BAŞ, Dr. Merve ŞATIR TÜRK, Dr. Elgün VALİYEV, Dr. Nur Dilvin ÖZKAN, Dr. Aykut KANKOÇ, Dr. İsmail TOMBUL'a,

Başta servis sorumlu hemşiresi Selma Meral AKÇAL olmak üzere, kliniğimizdeki tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen babam Ekrem GÖKÇE, annem Nesrin GÖKÇE ve kardeşim Gizem GÖKÇE'ye,

Göğüs cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca yaşadığım tüm sıkıntılı ve başarılı anlarımda yanımda olan değerli eşim Nurseda KARAGÖZ GÖKÇE'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	6
2.2.1. Tütün Ürünleri	6
2.2.2. Asbest	7
2.2.3. Radyasyon	8
2.2.4. Diyet Alışkanlığı	8
2.2.5. Aile Öyküsü.....	9
2.2.6. Radon Teması.....	9
2.2.7. Gen-Çevre Etkileşmesi.....	9
2.2.8. Mesleki Temas	10
2.3. Akciğer Kanserinde Tanı.....	10
2.3.1. Semptom ve Bulgular	12
2.3.1.1 Primer Tümör İle İlişkili Bulgular	14
2.3.1.2 Intratorasik Ekstrapulmonal Metastazlara Bağlı Bulgular	15
2.3.1.3 Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar	16
2.3.1.4 Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar	16
2.4. Histopatolojik Sınıflandırılma	18
2.4.1. Adenokarsinom	20
2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom	22
2.4.3. Büyük Hücreli Karsinom.....	22

2.4.4.	Adenoskuamöz Karsinom	23
2.4.5.	Sarkomatoid Karsinom.....	23
2.4.6.	Karsinoid Tümörler	24
2.4.7.	Tükrük Bezi Tipi Tümörler	24
2.5.	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreleme.....	27
2.5.1.	T Tanımları.....	29
2.5.1.1.	Tümör Boyutu	32
2.5.1.2.	Ayrı Tümör Nodüllerinin Değerlendirilmesi	36
2.5.1.3.	İki Akciğer Tümörünün Değerlendirilmesi.....	37
2.5.1.4.	Buzlu Cam / Lepidik Özellikler Taşıyan Birden Fazla Nodül veya Pnömonik Tip Tutulumun Değerlendirilmesi.....	37
2.5.1.5.	Pnömonik Tip Akciğer Kanseri İçin T Sınıflaması	38
2.5.1.6.	Lenfanjitis Karsinomatoza	38
2.5.1.7.	Tümör İnvazyonu	38
2.5.1.8.	Ana Bronş Tutulumu.....	39
2.5.1.9.	Atelektazi / Pnömoni.....	39
2.5.1.10.	Göğüs Duvarı İnvazyonu	39
2.5.1.11.	Mediasten İnvazyonu	40
2.5.1.12.	Diyafragma İnvazyonu.....	41
2.5.2.	N Tanımları	41
2.5.2.1.	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularda Mediastinal Evreleme	41
2.5.2.2.	Tedavi Öncesi Yapılacak Mediastinal Evrelemenin Gerekliliği	43
2.5.2.3.	Tedavi Öncesi Mediastinal Lenf Nodu Evrelemesi	44
2.5.2.3.1.	Görüntüleme Teknikleri Toraks BT	45
2.5.2.3.2.	Endoskopik Teknikler	46
2.5.2.3.2.1.	Konvansiyonel Transbronşial İğne Aspirasyonu TBİA .	46
2.5.2.3.2.2.	Endoskopik Ultrason ile İnce İğne Aspirasyonu EUS- TBİA ve Endoskopik Bronkoskopi ile İnce İğne Aspirasyonu EBUS-TBİA.....	47
2.5.2.3.3.	Cerrahi Teknikler	48
2.5.2.3.3.1.	Servikal Mediastinoskopi	48

2.5.2.3.3.2. Video-Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi VAMLA ve Transservikal İlerletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi TEMLA.....	49
2.5.2.3.3.3. Video-Yardımlı Torakoskopik Cerrahi.....	50
2.5.2.3.3.4. Mediastinostomi ve İlerletilmiş Mediastinoskopi	51
2.5.2.4. İndüksiyon Tedavisi Sonrasında Mediastinal Evreleme	51
2.5.3. M Tanımları.....	54
2.6. Akciğer Kanseri Tedavi Prensipleri.....	59
2.6.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi Tarihçesi	62
2.6.2. Tx N0 M0'da Tedavi	63
2.6.3. Evre IA-B'de Tedavi	64
2.6.4. Evre II A-B'de Tedavi.....	65
2.6.5. Evre III A'da Tedavi	67
2.6.6. Evre III B'de Tedavi.....	68
2.6.7. Evre III C'de Tedavi.....	69
2.6.8. Evre IV'de Tedavi	69
2.6.9. Soliter Beyin Metastazına Yaklaşım	70
2.6.10. Soliter Sürrenal Bez Metastazına Yaklaşım	70
2.6.11. Malign Plevral Efüzyona Yaklaşım	71
2.6.12. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Prognoz	71
3. GEREÇ VE YÖNTEM	72
3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri	72
3.2. Preoperatif Yaklaşım	72
3.3. İntraoperatif Yaklaşım	74
3.4. Postoperatif Yaklaşım.....	75
3.5. Patolojik Evreleme.....	76
3.6. Çalışmanın Sağkalım Analizi	76
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi	77
4. BULGULAR.....	78
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇ	111
7. KAYNAKLAR	113

8. ÖZET	121
9. SUMMARY	123
10. EKLER	125
11. ÖZGEÇMİŞ.....	127

TABLÖLAR

Tablo 1. Türk Toraks Derneğinin 2009 Yılında Yaptığı Çok Merkezli Çalışmada Akciğer Kanserinin Yaşa Göre Dağılım Tablosu.....	4
Tablo 2. Globocan 2008 Verilerine Göre Türkiye’de Akciğer Kanserinin İnsidansı ve Mortalite Değerleri	5
Tablo 3. Tütün ürünü kullanımını Bırakma İle Akciğer Kanseri Riskinin Azalması	7
Tablo 4. Akciğer Kanseri ile İlişkili Mesleki Maruziyete Yol Açan Maddeler	13
Tablo 5. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı	14
Tablo 6. Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar	17
Tablo 7. Akciğer Kanseri İle İlişkili Paraneoplastik Sendromlar	18
Tablo 8. 2015 WHO Sınıflandırması, Akciğerin İnvaziv Malign Epitelial Tümörleri.....	19
Tablo 9. 2011 IASLC/ATS/ERS Adenokarsinom Sınıflandırması.....	21
Tablo 10. 2009 Yılında Akciğer Kanseri Derneğinin Yaptığı Çalışmada Türkiye’de Görülen Akciğer Kanseri Histopatolojik Tiplerinin Dağılımı.....	25
Tablo 11. Küçük Hücreli (SCLC) ve Küçük Hücreli Olmayan (NSCLC) Akciğer Kanserlerinin Özellikleri	26
Tablo 12. Tümör, Nod ve Metastaz Evreleme Sisteminin Sekizinci Versiyonuna Göre T Tanımları.....	30
Tablo 13. T1a, T1b ve T1c Tümörlerin Ayırımındaki Kriterler.....	31
Tablo 14. T Faktörü İçin Sekizinci Evrelemede Önerilen Değişiklikler.....	32
Tablo 15. N Tanımları	53
Tablo 16. N Tanımlamalarına Göre Sağ Kalım Durumu (Patolojik Evre, R0).....	53
Tablo 17. N Kategorilerine Göre İstatistiksel Sağ Kalım Karşılaştırmaları (Patolojik Evre, R0).....	54
Tablo 18. M Belirteci	58
Tablo 19. Akciğer Kanseri Sekizinci Tümör, Nod ve Metastaz Evreleme Sistemi	60

Tablo 20. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri	79
Tablo 21. Çalışma Grubunun Operasyon ve Tümör Özellikleri	80
Tablo 22. 30 Günlük Erken Dönemde Kaybedilen Hastaların Demografik Özellikleri	81
Tablo 23. Yaş Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi	82
Tablo 24. Cinsiyet Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi	82
Tablo 25. Operasyon Tipinin Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi ...	83
Tablo 26. Rezeksiyon Tipinin Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi ..	84
Tablo 27. Neoadjuvan Tedavi Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi ..	84
Tablo 28. Komorbidite Varlığı ve Tipinin 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi ..	85
Tablo 29. Yaş, Cinsiyet ve Operasyon Yönünün Genel Sağ Kalıma Etkisi	87
Tablo 30. Rezeksiyon Şeklinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	89
Tablo 31. Tümör Histopatolojisinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	89
Tablo 32. T4 Tümör Özelliklerinin Genel Sağ Kalıma Etkisi	90
Tablo 33. Tümör Evre ve Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağ Kalıma Etkisi.....	92
Tablo 34. Tedavi Şeklinin Genel Sağ Kalıma Etkisi.....	93

ŞEKİLLER

Şekil 1. Akciğer Kanseri Tanı ve Evreleme Algoritması	11
Şekil 2. Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği'nin Bildirdiği T Faktörüne Göre Ameliyat Olabileceği Düşünülen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Ameliyat Öncesi Yapılabilecek Mediastinal Evreleme Şeması	61
Şekil 3. Kaplan Meier Genel Sağ Kalım Grafiği.....	94
Şekil 4. Tümör Özelliklerine Göre Kaplan Meier Sağ Kalım Grafiği	95
Şekil 5. Tümör Histopatolojisine Göre Kaplan Meier Sağ Kalım Grafiği	96

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

T: Primer Tümörün Durumu

N: Bölgesel Lenf Nodları

M: Metastaz

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü

ATS: Amerikan Toraks Derneği

ERS: Avrupa Toraks Derneği

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

ACCP: Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji

AJCC: Kanserde Amerikan Birleşik Komitesi

UICC: Uluslararası Kansер Kontrol Birliği

VATS: Video Assisted Thoracoscopic Surgery

ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

1. GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri kalp hastalıklarından sonra en sık görülen ölüm sebepleri arasında yer almaktadır. Akciğer kanseri teşhisi her sene artış göstermekte ve dünya genelinde yıllık ortalama 1.2 milyon yeni akciğer kanserli hasta teşhis edilmektedir. Ülkemizde ise, yılda 30-40 bin arasında akciğer kanseri nedeni ölüm olduğu tahmin edilmekte ve akciğer kanseri ülkemizde de kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almakta olup, akciğer kanserinde tedavi sonuçlarında %18 başarı sağlanmaktadır.

Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Küçük hücreli akciğer kanseri primer olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilirken, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin seçkin tedavisi cerrahidir. Yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, ek hastalık varlığı prognozu etkileyen faktörler olup, tümör evresi ise en önemli prognostik faktördür. İleri evre tanılarda (evre III ve IV) 5 yıllık sağ kalım süreleri oldukça düşük saptanmakla birlikte, erken evrelerde bu oranlar oldukça yükselmektedir.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı Evre IA için %80, Evre IIA için % 60, Evre IIIA için %45, Evre IIIB için %15 ve Evre IVA için %7 olarak bildirilmektedir.

Çalışmamızda, cerrahi uygulanan T4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının uzun dönem sağ kalım değerlendirilmesi literatür ile karşılaştırılarak değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, akciğer kanserine bağlı insidans ve mortalite 1930'lerden bu yana düzenli olarak artmıştır. Son 100 yılda, akciğer kanseri nadir bir hastalıktan küresel bir soruna dönüşmüştür. 6 milyon yeni akciğer kanseri vakası ile dünyanın toplam kanser insidansının %12.7'si 2008 yılında teşhis edilmiştir. Dünyada erkeklerde en sık görülen (100.000'de 33.8) ve kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir (100.000'de 13.5). Erkeklerde en yüksek insidans oranları Kuzey Amerika, Doğu Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa'da gözlenmektedir (100.000'de 48.5-56.5). Daha az gelişmiş ülkelerde, en yüksek oranlar Batı Asya, Güney Afrika ve Karayipler'de görülmektedir (100.000'de 25.7-32.2). Kadınlarda, dünyadaki akciğer kanseri insidansı daha düşüktür; en yüksek oranlar Kuzey Amerika'da ve Kuzey Avrupa'da görülmektedir (100,00'de 35,8-37)¹.

Ülkemizde ise, Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2012 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde en sık görülen kanser tipidir. Erkeklerde birinci, kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21.8'ini, kadınlarda ise %4.9'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000'de 60.4, kadınlarda ise 100.000'de 9.3 olarak bildirilmektedir². Akciğer kanserinin erkeklerde daha sık görülmesinin

sebebinin tütün ürünleri olduğu düşünülmektedir. Tütün ürünleri dumanında yaklaşık 4000'den fazla kimyasal madde bulunması, bunların 60'dan fazlasında kanıtlanmış karsinogen madde saptanması bu düşüncüyü desteklemektedir. Tütün ürünleri kullanımının kanser oluşturma riski tütün ürünleri içme süresi ve kullanım miktarı ile yakın ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde erkeklerin tütün ürünleri kullanım prevalansı %40-60 arasında değişmekte iken kadınlarda ise bu prevalans %25-35 arasında değişmektedir. Türkiye'deki hastaların %88,7'sinde tütün ürünü kullanım öyküsü bulunmaktadır. Akciğer kanserinin gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, viral enfeksiyonlar, diyet, immünolojik ve genetik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir. Akciğer kanserinin yaş ile birlikte insidansı artmaktadır. Genç erişkinlerde görülme oranı ise %5-10 düzeyindedir. Ülkemizde erişkinlerde en sık adenokanser izlenmektedir. Adenokanser en sık izlenen ve aile öyküsü olan kanser türüdür. Median yaşam süresi 9 ay iken, 3 yıllık sağ kalım tahmini %13 bulunmuştur³.

Akciğer kanserinin görülme sıklığı yaş ile beraber artış göstermektedir. Özellikle hastaların büyük çoğunluğu 50-70 yaş arasında olup, ortalama tanı yaşı 60'dır. 50 yaş altında ise, %5-10 civarında görülmektedir. Türk Toraks Derneği tarafından yayınlanan çok merkezli çalışmada ülkemizde ortalama akciğer kanseri yaşı 60,7 ($\pm 10,7$) olarak saptanmıştır. Çalışmalarda insidans hızının erkeklerde 75-79, kadınlarda ise 80-84 yaş aralığında tepe noktaya ulaştığı gösterilmiştir.

Tablo 1. Türk Toraks Derneğinin 2009 Yılında Yaptığı Çok Merkezli Çalışmada Akciğer Kanserinin Yaşa Göre Dağılım Tablosu

	Bulunan Olgu Sayısı		Yaşa Spesifik İnsidansı	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
0-4	0	0	0,00	0,00
5-9	0	0	0,00	0,00
10-14	0	0	0,00	0,00
15-19	0	0	0,00	0,00
20-24	1	0	0,22	0,00
25-29	2	3	0,46	0,69
30-34	16	2	3,91	0,50
35-39	40	6	11,01	1,68
40-44	106	13	31,07	3,87
45-49	280	37	94,77	12,95
50-54	397	62	157,70	24,51
55-59	505	48	255,92	23,85
60-64	555	56	356,20	34,32
65-69	583	80	473,17	57,62
70-74	557	76	538,19	66,44
75-79	340	54	572,87	73,90
80-84	89	33	365,52	105,47
85-	19	9	158,56	49,63
Bilinmeyen	5	6		
Bulunan Toplam Olgu Sayısı	3495	485		

Tablo 2. Globocan 2008 Verilerine Göre Türkiye’de Akciğer Kanserinin İnsidansive Mortalite Değerleri

	İnsidans			Mortalite				
	Vaka	K. Hız*	S. Hız**	K. Risk***	Vaka	K. Hız*	S. Hız**	K. Risk***
Erkek	14.667	39.5	49.1	6.15	13.462	36.3	45.3	5.72
Kadın	1.784	4.9	5.2	0.66	1.639	4.5	4.8	0.61

*: Kaba Hız (Yüz binde), **: Yaşa Göre Dünya Standart Nüfusu ile Standardize Edilmiş Hız (Yüz binde), ***:Kümülatif risk (Yüz binde)

Akciğer kanseri mortalite olarak incelendiğinde diğer kanser türlerine göre oldukça mortal seyreden bir kanser türüdür. Akciğer kanserinin özellikle erken evrelerde en önemli tedavisi cerrahidir. Akciğer kanseri olan hastalara cerrahi yapılması için incelenmesi gereken başlıca kriterler ise şunlardır;

- Metastaz olup olmadığı,
- Rezeksiyona uygun olup olmadığı (Küratif cerrahi için tümörün total olarak çıkarılması gerekmektedir),
- Ameliyata uygun olup olmadığı (Cerrahinin hasta için oluşturacağı riskler).

Cerrahide ise mutlaka komplet rezeksiyon (R₀) yapılması gerekmekte olup, geride herhangi bir tümöral lezyon bırakılmamalıdır. Ayrıca cerrahi olarak komplet rezeksiyon yapılan hastalarda mutlaka mediastinal lenf nodları total olarak disseke edilmeli ve cerrahi sonrası evreleme için ve tedavi süreci açısından disseke edilen lenf nodları mutlaka patoloji tarafından incelenmelidir.

2.2.Etiyoloji

2.2.1. Tütün Ürünleri

Dünya çapında en yaygın ölüm sebebi kanser olmadan önce, akciğer kanseri 1900'lerin başlarında nadir görülen bir hastalıktı. Her iki cinsiyette de akciğer kanserinin bir zamanlar bu kadar nadir görülmesi, mevcut tüm akciğer kanserinin çevresel risklerden kaynaklandığına işaret etmektedir. Tütün ürünleri kullanımının yaygın olduğu ülkelerde, akciğer kanseri vakalarının %80-90'ı çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır⁴.

Etiyolojide en önemli faktör olan tütün ürünleri aktif kullanıcılarında, içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski ortalama 30 kat, pasif içicilikte ortalama 2 kat artmaktadır. Tütün ürünleri kullananlarda bronş ve akciğer karsinomu gelişme riskini etkileyen faktörler; tütün ürünü içme süresi, başlama yaşı, içilen tütün ürünlerinin tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) ve günlük tüketilen tütün ürünleri miktarıdır. On paket/yıldan fazla tütün ürünleri kullananlarda ölüm sıklığı içmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tütün ürünlerine başlama ile akciğer kanseri gelişme arasındaki süre ortalama 20-30 yıl bulunmuştur. Histopatolojik olarak tütün ürünü kullanma alışkanlığı olanlarda skuamöz ve küçük hücreli karsinom, olmayanlarda adenokarsinom daha ön planda görülmüştür. Günlük kullanılan tütün ürünü miktarı arttıkça risk katlanarak artmakta ve tütün ürünü alışkanlığının bırakılması riski tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte giderek azaltmaktadır⁵.

Tablo 3'te Tütün ürünü kullanımını bırakma ile akciğer kanseri riskindeki azalmayı gösterilmiştir.

Tablo 3. Tütün Ürünü Kullanımını Bırakma İle Akciğer Kanseri Riskinin Azalması⁶

Tütün Kullanımını Bırakma Süresi	Relatif Risk	
	Erkek	Kadın
2-9 Yıl	0,66	0,41
10-19 Yıl	0,27	0,19
20-29 Yıl	0,17	0,08
30 Yıldan Fazla	0,08	0,13
Hiç tütün ürünü kullanmamış	0,04	0,11

2.2.2. Asbest

Asbestin maruziyeti süresine göre risk artmaktadır. Asbest amfibol ve serpentin olmak üzere iki ana birleşeni olan doğal fibröz bir silikanttır. Amfibol lifleri serpentine göre daha ince, uzun ve ısıya dayanıklıdır ve karsinojenite etkisi serpentine göre daha fazladır. Asbest lifleri inhale edildikten sonra alveolermakrofajlar tarafından fagozite edilmekte sonrasında ise ferröz bir proteinöz bir materyalle kaplanarak küçük bronşiol ve alveollerde depolanmaktadır. Asbest lifleri inhale edildikten sonra vücutta depo edildiği için tekrar atılamaz. Asbest lifleri ülkemizde özellikle Nevşehir yöresinde beyaz toprağa uzun yıllar maruz kalan hastalarda karsinoma sebep olmaktadır. Ayrıca

Ülkemizde asbest maruziyeti Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Diyarbakır illerinde yüksektir. Nevşehir, Ürgüp bölgeleri ise erionit lifleri ile yoğun temas halinde dir.

2.2.3. Radyasyon

Radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkisini radyasyonun yoğunluğu, her bir foton içindeki enerji ve doku tarafından emilen enerji miktarı belirlemektedir. Radyasyon ile çeşitli histolojilerde kanser indüklenebilir. Malign transformasyonların doğal oranında artışlara yol açmaktadır. İyonize radyasyonun neden olduğu kanserlerden biri akciğer kanseridir. Yüksek dozlarda akciğer kanserine neden olduğu kanıtlanmıştır. Ancak düşük dozlarda uzun süre maruziyette kansere neden olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır.

2.2.4. Diyet Alışkanlığı

Akciğer kanserinde diyetin % 5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir. Vitamin A ve β-karotenden, vitamin E ve selenyumdan fakir diyet akciğer kanseri riskini artırmaktadır. B-karoten / retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0,59'a düşmektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenen tütün tiryakilerinde risk artmış bulunmuştur. ay özellikle yeşil çay koruyucu etki gstermektedir⁷.

2.2.5. Aile Öyküsü

Ailede akciğer kanseri öyküsü akciğer kanseri oluşma riskini arttırmaktadır. Uluslararası Kansere Enstitüsünün yayınlarına göre epidemiyolojik çalışmaların meta analizleri sonucunda ailede akciğer kanseri öyküsü olanlar ile olmayanlar kıyaslandığında zaman akciğer kanseri gelişme riskinin iki kat daha fazla olduğunu saptamışlardır⁸.

2.2.6. Radon Teması

Radon gazı uranyumun parçalanma ürünlerinden biridir, renksiz kokusuz radyoaktif bir gazdır. Toprakta ya da kayalardan atmosfere doğal salınımı mevcuttur. Yetersiz havalandırılmış binalarda radon gazı birikimi görülebilir. Radonda bulunan yüksek enerji, bu gazla kümülatif temas sonrası solunum yolu epitelinin DNA'sında hasara neden olmaktadır. Radon maruziyetinde akciğer kanseri riski artmaktadır⁹.

2.2.7. Gen-Çevre Etkileşmesi

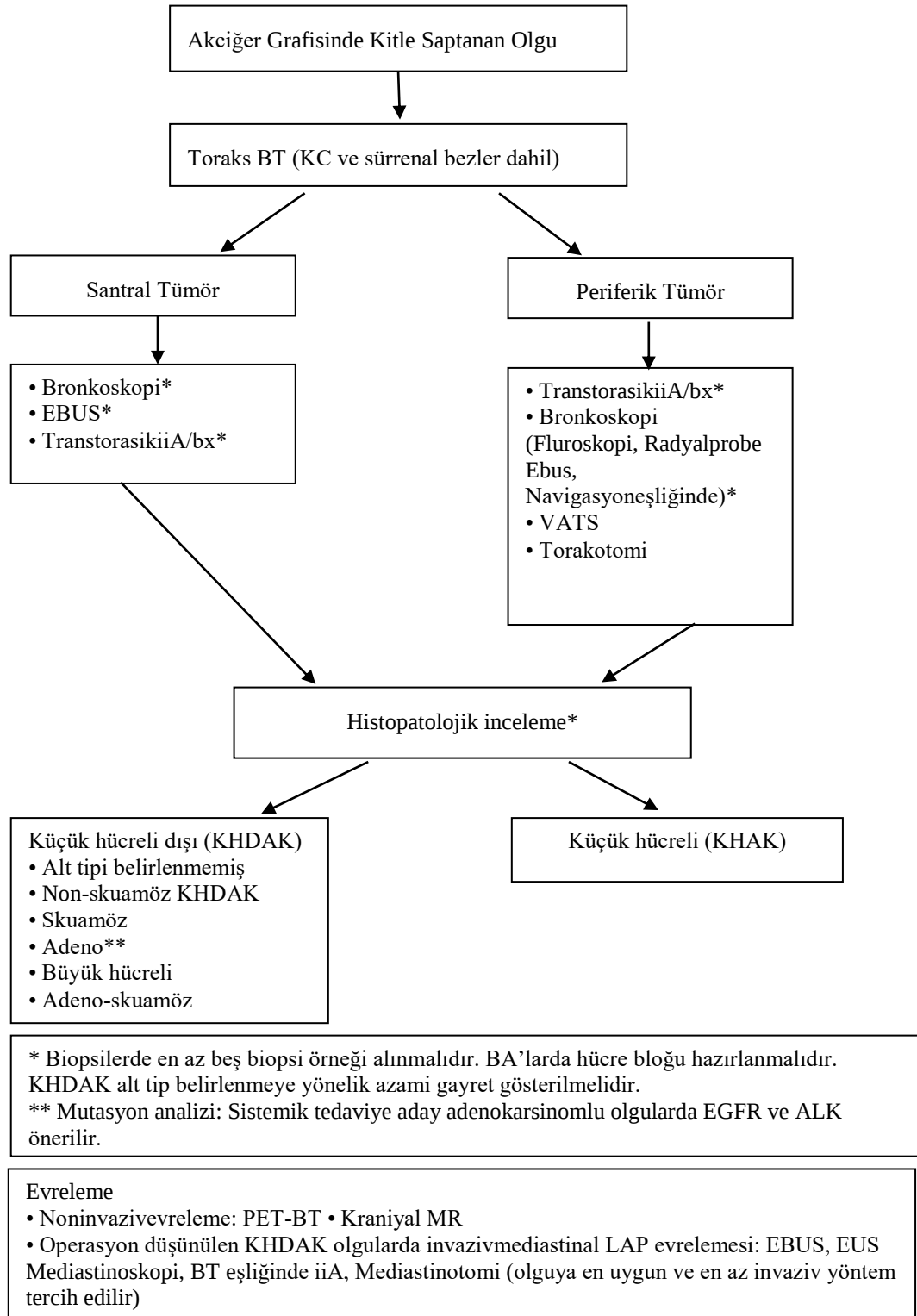
Çevresel faktörlerin hücre genetiğinde en çok iki gen grubunu hedeflediğinin üzerinde durulmuştur. Bunlar onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir. Onkogenlerden en fazla araştırılanlar epitelial büyüme faktörü (EGFR) reseptörünü kodlayan ERBB1 geni ve RAS protoonkogenleri, tümör baskılayıcı genler içinde ise p53 geni mutasyonudur.

2.2.8. Mesleki Temas

Mesleki karsinojenler akciğer kanserlerinin %9-15'inde etiyolojik neden olarak bulunmuştur. Ayrıca aktif tütün ürünü kullanımı ya da pasif maruziyet mesleki karsinojenlerin kanser yapıcı etkisini artırmaktadır. Mesleki karsinojenlerin listesi Tablo 4'te listelenmiştir.

2.3.Akciğer Kanserinde Tanı

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) ve ACCP (American College of Chest Physicians, Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji) rehberlerinin önderliğinde özetlenen akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması Şekil 1'de verilmiştir¹⁰. Toraks Derneğinin yapmış olduğu çok merkezli çalışmalarda akciğer kanserli hastaların %85'inin tanısında evre III ve IV olarak bulunmuştur. Akciğer kanserinde ölümler çoğunlukla uzak metastazlar nedeniyledir. Günümüzde akciğer kanserinin metastazlar oluşmadan ve preklinik olarak tanınması yani asemptomatik dönemde yakalanması, erken tanıda balgam immünohistokimyasının incelenmesi, oldukça önemlidir¹¹.



Şekil 1. Akciğer Kanseri Tanı ve Evreleme Algoritması

2.3.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri genellikle göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da yeni ortaya çıkan ya da önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgular veya semptomlar ile kendini göstermektedir. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir¹².

Akciğer kanserinde öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı, hemoptizi, kemik ağrısı ve ateş en sık görülen semptomlardır ve ilerlemiş akciğer kanserli hastalar için oldukça rahatsız edici semptomlardır. Genellikle izole semptomlar olarak yönetilirler ve sıklıkla eşzamanlı olarak ortaya çıkabilirler¹³. Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı anında tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. Semptom ve bulguların çoğu; primer tümörün büyümesi, mediastene bölgesel yayılması, sistemik yayılması ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucu oluşur. Akciğer kanserli olgularda en sık görülen semptomlar tablo 5'te görülmektedir.

Akciğer kanserli olgularda fiziksel bulgu bulunmayabilir. Fizik muayesinde supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronküs, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilmektedir¹².

Tablo 4. Akciğer Kanseri ile İlişkili Mesleki Maruziyete Yol Açan Maddeler

	Risk Oranı	İlgili Meslek
Asbest İşçisi		Madenciler, çimento, yapı malzemeleri, fren balatası yapımı, tekstil, izolasyon, tersane
Tütün ürünü kullanmayan	5	
Tütün ürünü kullanan	92	
Uranyum		Uranyum maddeleri
Tütün ürünü kullanmayan	7	
Tütün ürünü kullanan	38	
Kömür Kurumu, Katran	2-6	Havagazı işçileri, asfalt, katran, kok fırını işçileri, madenciler
Hardal Gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil Klorür	4	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	3-8	Maden ve kaynak işçisi, insektisitler, şarap, petro-kimya işçileri
Krom	3-40	Çamaşır suyu üretimi, cam-seramik, muşamba, basın endüstrisi, batarya işçileri, itfaiyeciler
Nikel		Nikel rafinerisi, kaynak işçisi
Bisklorometileter		Tekstil, boya, ev izolasyonu
Demir-Çelik		Dökümhaneler, çelik işçileri
Dizel-Egzoz		Kamyon sürücüleri, demiryolu işçileri
Berilyum		Berilyum madenleri
Kadmiyum		Eritme işçileri
Elektromanyetik Alanlar		Telekomünikasyon işçileri
Polisiklikaromatik Hidrokarbonlar		Tütün ürünü, kömür fırını işçileri
Formaldehit		Kimya endüstrisi, lastik imalatı, fotoğrafçılık, sanayi

Tablo 5. Akciğer Kansерinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı¹²

Semptom ve Bulgular	Yaklaşık Görölme Sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo Kaybı	68
Nefes Darlığı	58-60
Göğüs Ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik Ağrısı	25
Çomak Parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Superior Vena Kava Sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, Stridor	2

Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda sadece %6 oranında asemptomatik olduğu düşünülmüştür. %27'sinde primer tümör ile ilişkili yakınmalar, %27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve %32'sinin ise metastaz düşündüren yakınmalar izlenmiştir. Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınma ve bulguların sıklığı öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, kas güçsüzlüğü, disfaji, wheezing ve stridor olabilir⁷.

2.3.1.1 Primer Tümör İle İlişkili Bulgular

Akciğer kanserinin belirti ve bulguları erken dönemde spesifik değildir. Santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla öksürük şikayetleri karşımıza çıkmaktadır. Öksürüğün sebebi genel olarak post-obstrüktif pnömoni veya genişlemiş lenf nodlarıdır. Yoğun tütün ürünü kullanan ve kronik bronşit ve amfizem nedeniyle önceden var olan öksürük şikayetlerinin karakter değiştirmesi klinisyen açısından oldukça önemlidir. Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur ve öksürüğün şiddetinin artması, tedavi yanıtının azalması ve kanlı balgam görülmesi akciğer kanseri düşünülmelidir. Santral yerleşimli tümörlerde endobronşial lezyonlara bağlı olarak atelektaziler, geçmeyen pnömoniler, segmental amfizem, lokalize ronküsler izlenebilmektedir. Akciğer kanserinde yaygın olarak görülen diğer semptom olan hemoptizde, gelişmiş olgularda tümörün akciğer radyografisinde değişiklik meydana getirdiği görülebilir. Ancak direkt akciğer grafi bulguları normal olan ve hemoptiziolan olgularda ek olarak tütün ürünleri maruziyeti varsa, 40 yaşından büyük, kronik obstrüktif akciğerhastalığı tanısı mevcutsa mutlaka bronkoskopi ve/veya bilgisayarlı torakstomografisi ile ileri inceleme düşünülmelidir

2.3.1.2 Intratorasik Ekstrapulmonal Metastazlara Bağlı Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, diyafragma ve göğüs duvarı, kalp gibi tutulumlara bağlı olarak semptom ve bulguların meydana gelmesidir. Superior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar

sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofileri sinir tutulumuna bağlı olarak görülmektedir. Rekürrenlaringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür iken vena kava superior sendromu sağ akciğer üst lob tümörlerinde sıklıkla izlenmektedir. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilmektedir. Bu sinirlerin tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda ağrı oluşmaktadır. Primer akciğer kanserlerinde perikart ve miyokardın tutulumu nedeniyle de ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponat ortaya çıkabilmektedir.

2.3.1.3 Akciğer Kanserin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar

Ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86 olarak saptanmıştır¹⁴. Tablo 6’da akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptomlar yer almaktadır.

2.3.1.4 Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar

Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserlerinde izlenmektedir.

Tablo 6. Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptomlar

Santral Sinir Sistemi Metastazı	Tanı aşamasında hastaların % 10'unda SSS metastazları bulunmaktadır. Beyin parankimi metastazlarının % 80-85'i supratentoriyal bölgede, sıklıkla frontal loblarda yer almaktadır.
Kemik Metastazı	Vertebralar, pelvis, kaburgalar ve femur en sık tutulum bölgeleridir. Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum, alkalenfosfataz yüksekliği kemik metastazının işareti olabilir.
Karaciğer Metastazı	İştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi ile birliktedir. Serum transaminaz düzeyleri yükselebilir.
Adrenal Metastazlar	Klinik bulgu vermediği için klinisyenlerce tanınması zordur. Ancak bilgisayarlı tomografi %41 – 90 oranında duyarlılığa sahip bir yöntemdir.
Pankreas Metastazı	Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olmaktadır. Hastalarda obstruktif sarılık görülmektedir.
Subkutanöz yada İntradermal Metastaz	Gövde, boyun ve kafa derisinde ağrısız, eflatun renginde iyi sınırlı kitleler şeklindedir.
Nadir Metastazlar	Gastrointestinal ve böbrek metastazları nadirdir ve klinik olarak sessizdir. Bulanık görme ve uçuşan lekeler koroidal metastazlara bağlı olabilmektedir.
Organ Spesifik Olmayan Metastazlar	Kilo kaybı, İştahsızlık, Ateş, Halsizlik, Anemi

Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immun kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Tablo 7'de paraneoplastik sendromlar ile ilişkili semptomlar yer almaktadır.

Tablo 7. Akciğer Kanseri İle İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Endokrin	Cushing Sendromu, Nonmetastatik Hiperkalsemi, Uygunsuz ADH Sendromu, Jinekomasti, Hiperkalsitoninemi, FSH, LH Artışları, Hipoglisemi, Hipertiroidi, Karsinoid Sendrom
Nörolojik	Subakut Duyusal Nöropati, Mononörit, Multipleks, İntestinal Psödo-Obstrüksiyon, Lambert-Eaton Sendromu, Kansere İlişkili Retinopati, Ensefalomyelit (Limbik, Beyin Sapı, Subakut Kortikal Serebellar), Nekrotizan Myelopati
Metabolik	Laktik Asidoz, Hipourisemi, Hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda Çomaklaşma, Hipertrofik Osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, Nefrotik Sendrom
Cilt	Hipertrikoz, Lanuginosa, Eritema Gyratum Repens, Paraneoplastik Akrokeratoz (Bazex Hastalığı), Eritrodermi (Eksfoliyatif Dermatit), Akantozis Nigrikans, İktiyozis, Palmoplanter Keratodermi, Leser-Trelat Bulgusu, Sweet Sendromu, Prurit, Ürtiker
Hematolojik	Anemi, Lökositoz, Eozinofili, Lökositoid Reaksiyon, Trombositoz, Trombositopenik Purpura
Koagulopatiler	Dissemine İntravasküler Koagülasyon, Tromboflebit, Trombotik Non-Bakteriyel Endokardit
Sistemik	Ateş, Anoreksi, Kaşeksi, Ortostatik Hipotansiyon, Hipertansiyon

2.4. Histopatolojik Sınıflandırılma

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 sınıflamasına göre, invaziv malign epitelyal tümörleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. 2015 WHO Sınıflandırması, Akciğerin İnvaziv Malign Epitelyal Tümörleri

Skvamöz Hücreli Karsinom	Keratinize, Non-keratinize, Bazaloid, Squamous cell karsinoma in situ
Küçük Hücreli Karsinom	Kombine Küçük Hücreli Karsinom
Adenokarsinom	Lepidik, Asiner, Papiller, Mikropapiller, Solid, İnvaziv Musinoz, Kolloid, Fetal, Enteric, Minimal İnvaziv, Preinvaziv lezyonlar
Nöroendokrin Tümörler	Küçük Hücreli Karsinom (Kombine Küçük Hücreli Karsinom) Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Karsinoid Tümörler (Tipik, Atipik) Preinvaziv Lezyonlar (Diffüz idiyopatik pulmonar nöroendokrin hücreli hiperplazi)
Büyük Hücreli Karsinom	
Adenoskuamöz Karsinom	
Sarkomatoid Karsinom	Pleomorfik, İğsi Hücreli Dev hücreli Karsinosarkom Pulmoner Blastom
Tükrük Bezi Tipi Tümörler	Mukoepidermoid Karsinom Adenoid Kistik Karsinom Epitelyal-Miyoepitelyal Karsinom
Sınıflandırılmayan Karsinomlar	Lenfoepitelyoma bezeri karsinoma NUT karsinoma

Günümüzde tütün ürünü kullanım sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tüm dünyada akciğer kanseri insidansını ve mortalitesini etkilemektedir. Tümörlerin sınıflandırılması, hastaların tedavisinde uyum

sağlanması yanında epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır.

2.4.1. Adenokarsinom

Tüm akciğer karsinomlarının %30-50'sini oluşturan adenokarsinomların %75'i periferik yerleşimlidir. Glandüler farklılaşma veya müsin üretimi özellikleri olan bu tümörlerin görülme sıklığı birçok ülkede skuamöz hücreli kanserin önüne geçmiştir. Birçok olgu tütün ürünü ile ilişkili bulunsa da hiç tütün ürünü kullanmamış bireylerde en sık görülen tiptir¹⁵. Genellikle periferik 4 cm'den küçük nodüller şeklinde görülür ve düzgün sınırlıdır. Göğüs duvarı tutulumu ve plevralinvazyon ve diğer tiplere göre daha sık görülmektedir. WHO tarafından yapılan 2004 sınıflamasında kullanılan bronkioalveolerkarsinom terimi kaldırılarak yeni önerilen sınıflamada bu tümörler adenokarsinomainsitu olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca yeni sınıflama sisteminde papiller tümörler papiller ve mikropapiller olarak iki gruba ayrılmış ve mikropapiller tümörlerde prognoz daha kötü olduğu vurgulanmıştır. 2011 IASLC/ATS/ERS (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü / Amerikan Toraks Derneği / Avrupa Toraks Derneği) adenokarsinom sınıflaması Tablo 9'da yer almaktadır. Rezeksiyon uygulanan adenokarsinomların %80 kadarını mix tip adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Her alt tipte az veya çok epitelyalmüsinaptanır. Makroskopik olarak içerisinde nekroz ve hemorajik alanlar içeren, düzgün kenarlı gri-beyaz renkli tümörler olarak görülürler. Periferik oldukları için genelde balgam sitolojisinde malign hücre

gösterilmemektedir. Mikroskopik olarak uniform görünümlü, büyük nükleuslu, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, vakuollü sitoplazma gibi özelliklere sahiptir. Ayırıcı tanıda mezotelyoma oldukça önemlidir. Mezotelyomadan ayırıcı tanı yapmak için immünohistokimyasal çalışma gereklidir.

Tablo 9. 2011 IASLC/ATS/ERS Adenokarsinom Sınıflandırması

Preinvaziv Lezyonlar	Atipikadenomatözhiperplazi Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm, eski sınıflamada BAC)
Minimal İnvazivAdenokarsinom (≤ 5 mm invazyonu olan, ≤ 3 cm lepidikpredominant tümör)	Nonmüsinöz Müsinöz Mikstmüsinöz/nonmüsinöz
İnvazivAdenokarsinom	Lepidik baskın patern Asiner baskın Papiller baskın Mikropapiller baskın Müsin üreten solid baskın
İnvazivAdenokarsinom Varyantları	İnvaziv müsinöz adenokarsinom (eski sınıflamada BAC) Kolloid Fetal (düşük ve yüksek grade'li) Enterik

2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Akciğer karsinomları arasında %25-40 oranında görülen skuamöz hücreli karsinomların, %65'i santral yerleşimli olmakla birlikte periferik yerleşim de gösterebilmektedir. Akciğer karsinomları içerisinde en sık kavitasyon gösteren ve %90 oranında tütün ürünü ile ilişkisi olan tümörlerdir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık olarak görülmektedir. Santral yerleşimli olanlar intrabronşial ya da ekstrasbronşial büyüyerek, pnömoni, atelektazi gibi obstrüktif semptomlar oluşturabilmektedir. Diğer akciğer kanserlerine göre daha yavaş büyümekte ve daha geç metastaz yapmaktadır. Bu nedenle de lokal yayılım sıklıkla izlenmektedir. Yavaş seyirli ve lokal yayılım göstermesi sebebiyle de geriatrik popülasyonda daha sık olarak izlenmektedir. Makroskopik olarak düzensiz sınırlı ve büyük boyutlu, gri beyaz renkli tümörlerdir. Orta kısmında nekroz görülür, balgam sitolojisinde malign hücre saptanması diğer tümörlere göre daha kolaydır. Hücre tipleri şunlardır:

- a. Keratinize skuamöz hücreli karsinom
- b. Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
- c. Bazaoid skuamöz hücreli karsinom
- d. Skuamöz hücreli karsinom in situ

2.4.3. Büyük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %9'unu oluşturan büyük hücreli karsinomlar genellikle periferik yerleşimlidir. Büyük hücrelerden oluşur ve tümör hücreleri belirgin çekirdekçik, iri çekirdek ve orta düzeyde sitoplazma içermektedir. Plevra, göğüs duvarı ve çevre yumuşak dokuyu invaze edebilir¹⁶.

Alt Tipleri:

- a. Büyük hücreli nöroendokrinkarsinom,
- b. Berrak hücreli karsinom,
- c. Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinomdur.

2.4.4. Adenoskuamöz Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom ve Adenokarsinomun karışımıdır. Tümörün %10'undan fazlasını oluşturduğu bir tümördür. Genellikle santral yadaperiferik yerleşim gösterebilirler. Mukoepidermoidkarsinomla ayırıcı tanı gerekir. Düşük dereceli mukoepidermoidkarsinomdan mukoid, skuamöz ve intermediyet hücrelerin görülmesi ile ayrılabilir.

2.4.5. Sarkomatoid Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %0,3-13'ünü oluşturan sarkomatoid karsinomlar santral veya periferik yerleşimlidir.

Alt Tipleri:

- a. Pleomorfik Karsinom,

- b. İğsi Hücreli Karsinom,
- c. Dev Hücreli Karsinom,
- d. Pulmoner Blastom,
- e. Karsinosarkomlar olarak 5 alt gruba ayrılmaktadırlar.

2.4.6. Karsinoid Tümörler

Akciğerin nöroendokrin tümörlerinin tanı aşamasında histopatolojik olarak nöroendokrin morfolojik bulgular, yuvalar şeklinde gelişme, rozet ya da rozet benzeri formasyonlar, palizadik dizilim ve trabekül gelişimi aranmaktadır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle tanıyı kesinleştirmektedir. Akciğer karsinoid tümörlerinde mitoz sayısı ve nekroz varlığına göre tipik ve atipik formlarına ayrılır.

2.4.7. Tükrük Bezi Tipi Tümörler

Adenoidkistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom olmak üzere iki tipi mevcuttur. Adenoidkistik tümörler, genellikle trakea ve ana bronşlara yerleşmekte olup, tütün ürünleriyle ilişkisi düşünülmektedir. Epitelyal, miyoepitelyal kanser; endobronşial yerleşen, miyoepitelyal hücre ve duktus yapan epitelyum hücrelerinden oluşan malign tümörlerdir. Mukoepidermoid karsinomlar ise, genellikle büyük bronşlarda izlenen ve santral yerleşimli tümörlerdir. Tütün ürünü ile ilişkisiz olduğu düşünülmektedir.

Tablo 10. 2009 Yılında Akciğer Kanseri Derneğinin Yaptığı Çalışmada Türkiye’de Görülen Akciğer Kanseri Histopatolojik Tiplerinin Dağılımı

Histolojik Tipler	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Skvamöz Hücreli Karsinom	2105	29,2
Adenokarsinom	1220	16,9
Büyük Hücreli Karsinom	98	1,4
Adenoskuamöz Karsinom	24	0,3
Alt Tipi Belirlenmemiş KHDAK	1679	23,3
Küçük Hücreli Karsinom	1110	15,4
Sarkomatoid Karsinom	23	0,3
Karsinoid Tümör	34	0,5
Tükruk Bezi Tipindeki Tümörler	5	0,1
Sarkom	2	0,0
Histolojik Tip Ayrımı Yapılmış Akciğer Kanseri	165	2,3
Radyolojik Olarak Akciğer Kanseri	743	10,3

Tablo 11. Küçük Hücreli (SCLC) ve Küçük Hücreli Olmayan (NSCLC) Akciğer Kanserlerinin Özellikleri

SCLC (% 25)		NSCLC (%75)		
		Skuamoz	Adeno	Büyük Hücreli
Sıklık	%20-30	%40-60	%20-30	%5-10
Cins (sıklık)	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın
Yaş	Genç-orta	Orta-ileri	Orta	Orta-ileri
Tütün ürünü kullanımı	Kuvvetli	Kuvvetli	Zayıf	Kuvvetli
Yerleşim	2/3 santral	2/3 santral	2/3 periferik	2/3 periferik santral
Kavite-Abse	Kitle	Sık	Nodül < 4 cm	Kitle>4 cm
Histoloji	Dar sitoplazmalı, küçük lenfosit benzer hiperkromatik nükleuslu, ince kromatinli, keratin + bronş mukozası	Keratin formasyonu, hücreler arası ipliğimsi bağlantılar (desmozom), geniş sitoplazmalar	Skar zemini Asiner, papiller veya Sitoplazmasında üsün içeren yapılar	Büyük nükleus, belirgin nükleulus, bol sitoplazma, keratinizasyon yok
Kökeni	Nöroendokrin orijinli K tipi granüler hücreler	Bronş epiteli bazal membrana paralel bazal hücreler	Bronş epiteli, müsin salgılayan bezler veya bronkoalveolar	

2.5. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Evreleme

Ülkemizde akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (Evre IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Olguların %70'i tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır. Akciğer kanserli hastalarda tümörün anatomik yaygınlığı tedavi seçimi ve prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastalara genel yaklaşım; mediasteninin evrenmesi ve toraks dışı evreleme için evreleme yöntemlerini, öykü ve fizik muayene, görüntüleme, minimal invaziv teknikler ve invaziv cerrahi teknikleri içermektedir¹⁷. Kanserli hastaların prognoz özelliklerine göre gruplanarak tedavilerinin planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin geliştirilmesine neden olmuştur. Dünyada ilk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uyarlanmıştır. 1986'da ise, AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilerek "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir. Uzun yıllardan beri kullanılan bu evreleme sisteminde Evre I, II ve IIIA içindeki TNM alt gruplarının prognoz açısından oldukça heterojen olduğu gözlenmiştir. Evreleme sisteminin daha özgül hale getirilmesi amacıyla AJCC ve UICC'nin 1996 yıllık toplantılarında da onaylanarak yeni bir düzenleme yapılmıştır. Evre I ve II, T'nin durumuna göre A ve B olarak ikiye ayrılmış, T3N0M0, T2N1M0 ile benzer prognoz özelliklerine sahip olması nedeniyle IIIB'ye alınmıştır. T4 kavramı içine yeni bir tanımlama

(tümörle aynı lobda satellit lezyon) sokulmuş, tümörden farklı lobdaki satellit lezyon ise M1 içine dahil edilmiştir^{12,18}. Mevcutta ise, Ocak 2017 itibariyle akciğer kanseri evreleme sistemi tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflamasının sekizinci baskısı kullanılmaya başlanmıştır.

Yeni evreleme sisteminin skuamöz hücreli, adenokarsinom (bronkioloalveoler dahil), büyük ve küçük hücreli olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipinin yanısıra spesifik alt grubu belirlenememiş indifferansiye karsinomlara da uygulanması önerilmiştir. Akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesinde, tedavinin planlanmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde bölgesel lenf bezlerinin durumu önemli bir faktördür. Lenf bezlerinin durumunu daha standart bir şekilde değerlendirmek amacıyla haritalar geliştirilmiştir. İlk olarak 70’li yıllarda Naruke ve arkadaşları tarafından geliştirilen harita, AJCC tarafından da kabul edilmiş; 1983’de “AmericanThoracicSociety” tarafından geliştirilen ikinci bir harita daha sonraki yıllarda “North AmericanLungCancerStudyGroup” tarafından yeniden düzenlenerek yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Aslında birbirine oldukça benzeyen bu iki harita, çalışmaların sonuçlarını yorumlamada karışıklıklara yol açmıştır. AJCC ve “PrognosticFactors TNM Committee of theUICC”nin 1996 yıllık toplantılarında bu iki harita birleştirilmiş ve tek bir bölgesel lenf bezi haritası kullanılması önerilmiştir ^{12,19}.

2.5.1. T Tanımları

Akciğer kanserlerinin 8. TNM evreleme sistemi için Cancer Research and Biostatistics (CRAB) tarafından veri girişleri ve istatistiksel analizler yapılmıştır. Sağ kalım analizlerinde T evreleme, tümör büyüklüğü ölçümlerine göre değerlendirildiğinde ≤ 1 cm ise T1a, $> 1-2$ cm ise T1b, $> 2-3$ cm ise T1c, $> 3-4$ cm ise T2a, $> 4-5$ cm ise T2b, $> 5-7$ cm ise T3 ve > 7 cm ise T4 olarak belirtilmiştir.

2011 yılında adenokarsinomun patolojik sınıflandırmasında Amerikan Göğüs Derneği/Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği/Avrupa Solunum Derneği (American Thoracic Society / International Association for the Study of Lung Cancer / European Respiratory Society) tarafından tanımlanan^{17, 20} ve 2015'te Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilerek patolojik sınıflamaya dahil edilen değişikliklerden sonra, adenokarsinoma in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve lepidikpredominant adenokarsinom (LPA)'un nasıl evreleneceği konusunda IASLC yakın zamanda önerilerde bulunmuştur^{17,21}.

Tablo 12'de tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre t tanımları, tablo 13'te T1a, T1b ve T1c tümörlerin ayrımındaki kriterler, tablo 14'te ise T faktörü için sekizinci evrelemede önerilen değişiklikler yer almaktadır.

Tablo 12. Tümör, Nod ve Metastaz Evreleme Sisteminin Sekizinci Versiyonuna Göre T Tanımları

T	Primer Tümör
T0	Primer tümör yok
Tx	Primer tümörün saptanamaması veya Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
Tis	KarsinomaInsitu
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin: ana bronşta olmayan)
T1ami	Minimal invaziv (mi) adenokarsinoma
T1a	En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En geniş çapı >1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En geniş çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	>3 cm fakat ≤ 5 cm veya Aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör - Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok - Visseral plevra invazyonu var - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör
T2a	En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En geniş çapı >4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En geniş çapı >5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör
T4	>7 cm tümör veya Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürrenlarengeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

Tablo 13. T1a, T1b ve T1c Tümörlerin Ayrımındaki Kriterler

Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1 olarak sınıflandırılır.
Daha baskın olarak lepidikpaterni ve herhangi bir odakta en büyük çapındaki invazyon ≤ 5 mm olan soliteradenokarsinom(≤ 3 cm).
Bu özellikleri olan T2 tümör eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.
Tis (AIS): Klinik Tis: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır. Patolojik Tis: Bu tümörler 3 cm veya altında olup saf lepidik büyüme gösterirler, invazyon yoktur. Eğer BT’de saf buzlu cam nodül veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmı baskın olan nodül 3 cm’den büyük ise lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T1a olarak sınıflandırılır.
T1mi:Klinik Tmi: MIA 0.5 cm veya altında solid bileşeni olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir. Patolojik Tmi: MIA histolojik olarak invaziv bileşeni 0.5 cm veya altında olan, 3 cm veya altındaki lepidik bileşeni baskın adenokarsinomu gösterir. Aynı şekilde, eğer buzlu cam bileşeni baskın kısmi solid nodül 0.5 cm veya altında solid bileşene sahip ise veya tümör MIA için patolojik kriterleri taşıyor fakat toplam büyüklüğü 3 cm’den fazla ise bu tümörler de cT1a veya pT1a olarak sınıflandırılır.
T1a:Klinik T1a: Solid bileşeni 0.6-1 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam kısmı baskın nodülleri gösterir. Patolojik T1a: İnvaziv bileşeni 0.6-1 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinom.
T1b:Klinik T1b: Solid bileşeni 1.1-2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam baskın nodülleri gösterir. Patolojik T1b: İnvaziv bileşeni 1.1-2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinom.
T1c:Klinik T1c: Solid bileşeni 2.1-3 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam kısmı baskın nodülleri gösterir. Patolojik T1c: İnvaziv bileşeni 2.1-3 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinom.

Tablo 14. T Faktörü İçin Sekizinci Evrelemede Önerilen Değişiklikler

<u>T1'in alt gruplara ayrılması</u> T1a: Tümör ≤ 1 cm T1b: Tümör >1 cm ancak ≤ 2 cm T1c: Tümör >2 cm ancak ≤ 3 cm
<u>T2'nin alt gruplara ayrılması</u> T2a: Tümör >3 cm ancak ≤ 4 cm T2b: Tümör >4 cm ancak ≤ 5 cm
5 cm'den büyük tümörlerin yeniden sınıflandırılması; >7 cm tümörlerin T3 kapsamından çıkarılıp T4 kapsamına alınması
Ana bronş tutulumunun (karina tutulumu olmaksızın) karinadan uzaklığına bakılmaksızın T2 olarak sınıflandırılması.
Kısmi veya total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan, akciğerin belli bir bölgesini tutan obstrüktif pnömonitisin T2 olarak sınıflandırılması
Diyafragmainvazyonunun T4 olarak sınıflandırılması
Mediastinal plevra invazyonunun T faktörünün içinden çıkarılması

2.5.1.1. Tümör Boyutu

Uluslararası kanser araştırma ekipleri tarafından primer tümörde nasıl ölçüm yapılacağına dair net bir bilgi sunulmamıştır. Ancak, klinik evreleme için yapılan genel uygulama, inspirasyon esnasında elde edilen aksial toraks bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinin parankim penceresinde, tümörün en uzun

çapının ölçülmesidir. Patolojik evreleme için ise tespit edilmemiş örneklerde direkt, tespit edilmiş örneklerde ise inflasyon sonrasında ölçüm yapılarak en uzun tümör boyutu hesaplanır. Sekizinci evrelemede tümör boyutu 5 cm'e kadar olan tümörlerde, tümör boyutunda her cm için T tanımı yapılmış (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b), 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve altındaki tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmıştır²².

Tümör boyutunun ölçülmesinde önemli bir etken olan tamamı solid olmayan ya da buzlu cam opasitesi şeklindeki tümörlerin değerlendirilmesidir. Bu tümörler genellikle adenokarsinomlardır. 2011 yılında adenokarsinomun patolojik sınıflandırmasında American Thoracic Society/International Association for the Study of Lung Cancer/European Respiratory Society tarafından tanımlanan ve 2015'te WHO tarafından kabul edilip, patolojik sınıflama kartına dahil edilen değişikliklerden sonra, adenokarsinoma in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve lepidik predominant adenokarsinom (LPA)'un nasıl evreleneceği konusunda IASLC yakın zamanda öneriler sunmuştur. Buna göre ufak boyutlu adenokarsinomlar (3 cm ve altı)'ın evrelemesi şu şekilde yapılmaktadır²²:

- Tis (AIS):

Klinik Tis: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır.

Patolojik Tis: Bu tümörler 3 cm veya altında olup saf lepidik büyüme gösterirler, invazyon yoktur.

Eğer BT'de saf buzlu cam nodülü veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmı baskın olan nodül 3 cm'den büyükse lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T1a olarak sınıflandırılır.

- T1mi:

Klinik Tmi: MIA 0.5 cm veya altında solid komponenti olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni belirgin olan nodülleri gösterir.

Patolojik Tmi: MIA histolojik olarak invaziv komponenti 0.5 cm veya altında olan, 3 cm veya altındaki lepidik predominant adenokarsinomu gösterir. Aynı şekilde, eğer buzlu cam bileşeni baskın kısmı ya da nodül 0.5 cm veya altında solid komponente sahipse veya tümör MIA için patolojik kriterleri taşıyor fakat toplam büyüklüğü 3 cm'den fazlaysa bu tümörler de cT1 a veya pT1a olarak sınıflandırılır.

- T1a:

Klinik T1a: Solid bileşeni 0.6 - 1 cm arasında olan ve 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam kısmı baskın 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 komponenti 1.1 - 2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T: invaziv komponenti 1.1- 2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

- T1c:

Klinik T: Solid komponenti 2.1 - 3 cm arasında olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük buzlu cam kısmı baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T: İnvaziv komponenti 2.1 - 3 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

Tis kapsamında AIS'nun yanında skuamöz hücreli karsinoma in situ (SCIS)'nun da olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. BT'de müsinöz olmayan AIS'ların çoğu 0.5 - 3 cm arasında saf buzlu cam nodülleri olarak görülür. Tipik olgularda komşu anatomik yapılarda herhangi bir sorun yoktur. Müsinöz AIS'lar ise daha çok solid veya hava bronkogramları ile birlikte kısmen solid nodül olarak saptanır. MIA; T1 mi olarak sınıflandırılmaktadır. AIS'ya benzer şekilde MIA çoğunlukla müsinöz değildir fakat musinöz, müsinöz dışında veya mikst olabilir. BT'de nonmüsinöz MIA'ların genellikle toplam büyüklüğü 3 cm veya altında olup, küçük bir solid komponent içeren, kısmen solid nodül olarak görünür. Fakat bazı olgularda saf buzlu cam nodülü şeklinde de olabilir. AIS veya MH'den MIA'yı ayırmada yardımcı olan diğer görüntüleme bulguları ise pulmoner venlerde sorun, hava bronkogramları veya plevral çekintilerdir. Müsinöz MIA'lar ise daha çok solid veya hava bronkogramları ile birlikte kısmen solid nodül olarak görünür. Lepidik komponent içeren nonmusinöz adenokarsinomda T tanımlaması için, lepidik olan kısım hariç tutularak invaziv olan kısmın boyutu

kullanılmaktadır. Tümör boyutu BT'de ince kesit ve "multiplanar rekonstrüksiyon" tekniği kullanılarak belirlenir. Ölçülen en büyük boyut alınır. Patolojik değerlendirmede ise üç boyut da ölçülür ve evrelemede en büyük boyut dikkate alınır. Akciğerdeki nodüllerin BT'deki ölçümleri için öneriler²².

- Küçük nodüllerin doğru ölçülebilmesi için ardışık 1 mm'lik kesitler alınması,
- Tüm ölçümler için parenkim penceresinin kullanılması,
- Tümör boyutunun en yakın olduğu milimetre alınarak kaydedilmesi,
- Solid ve saf buzlu cam nodüllerinin her ikisi için de kısa ve uzun boyutların kaydedilmesi ancak evrelemede uzun boyutun dikkate alınması,
- Kısmi solid nodüller için uzun ve kısa boyutun ölçülmesi, ayrıca solid komponentin en uzun boyutunun da kaydedilmesi,
- Evreleme amaçlı yalnızca solid komponentin uzun boyutunun kullanılmasıdır.

2.5.1.2. Ayrı Tümör Nodüllerinin Değerlendirilmesi

Ayrı tümör nodülleri bir tane baskın "klasik" lezyon (solid veya spiküle) ve histolojik olarak aynı tümör olduğu bilinen veya öyle kabul edilen, bir veya daha fazla solid, ayrı nodüllerin olması anlaşılmaktadır. Ayrı tümör nodülleri ikinci primer akciğer kanserinden, multifokal buzlu cam/lepidik tümörlerden ve pnömonik - tip akciğer kanserinden ayırt edilmelidir. Ayrı tümör nodülleri aynı

lobda ise T3, aynı taraf farklı lobda bulunuyorsa T4 ve karşı tarafta ise M1a olarak sınıflandırılmaktadır. Tümü için tek bir N ve M kullanılır¹⁷.

2.5.1.3.İki Akciğer Tümörünün Değerlendirilmesi

İki tümörü olan hastalarda ikinci primer ile metastaz ayrımının yapılabilmesi için multidisipliner tümör konseyi tarafından elde edilebilen tüm verilerin, patolojik-genetik-radyolojik değerlendirme, biyobelirteç analizi, nodal veya sistemik metastazın değerlendirilmesi gibi faktörlerin dikkate alınması gerekir. Eğer tümör farklı histolojik tipte ise, rezeksiyon materyalinde yapılan kapsamlı patolojik değerlendirmede farklılıklar varsa iki tümörün birbirinden farklı olduğu yani iki ayrı primer tümör olduğu söylenebilir. Bu hastalarda her bir tümör için T, N ve M bazında ayrı evreleme yapılır. Kalan veriler (biyobelirteç sonuçları, radyolojik bulgular, nodal tutulum veya sistemik metastazın olup olmaması) ile tek başına yapılan değerlendirmeler yanlış sınıflamalara neden olabilir²².

2.5.1.4. Buzlu Cam / Lepidik Özellikler Taşıyan Birden Fazla Nodül veya Pnömonik Tip Tutulumun Değerlendirilmesi

Bu tümörlerde T sınıflaması en büyük T lezyonu dikkate alınarak belirlenir. Tümörün multifokal özelliğini belirtmek için parantez içinde tümör

sayısı veya sadece m yazılır ve tüm lezyonlar için tek bir N ve M sınıflaması kullanılır (Ör. T1 a (4) N0M0 veya T1 b(m)N0M0)²².

2.5.1.5.Pnömonik Tip Akciğer Kanseri İçin T Sınıflaması

Tümör eğer bir bölgede ise TNM'ye bağlı olarak büyüklüğüne göre sınıflama yapılır. Eğer birden fazla akciğer dokusu etkilenmişse T ve M tutulumu olan bölgenin yerine göre belirlenir. Bir lobda ise T3, bir akciğerde farklı lobları tutuyorsa T4 ve her iki tarafta da varsa M1a olarak belirlenir. Eğer tutulum komşu loba uzanıyorsa T4 olarak alınır. Yine tek bir N ve M kullanılır²².

2.5.1.6.Lenfanjitis Karsinomatoza

Tümör mikroembolilerinin hematojen yayımını takiben damar duvarının invazyonu ile karakterize olup, perilenfatik interstisyumda neoplastik birikim ile sonuçlanan bir durumdur. BT'de interlobuler septa veya bronkovasküler alanlar boyunca görülen nodüler kalınlaşmalar ve değişen büyüklükte pulmoner nodüller ile karakterizedir. Lenfanjitis karsinomatozanın nasıl evrenmesi gerektiği konusunda net bir öneri günümüze kadar sunulmamıştır.²².

2.5.1.7.Tümör İnvazyonu

Herhangi bir boyuttaki tümörün lokal yayımının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan standart tetkik toraks BT'dir. Tetkikin kontrastlı yapılması invazyonun daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Ancak bazı durumlarda Manyetik Rezonans Görüntülemesi(MRG) BT'ye üstündür. Konvansiyonel BT kullanan cihazlarda Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)-BT'nin invazyonu değerlendirmedeki yeri sınırlıdır^{17, 23}.

2.5.1.8.Ana Bronş Tutulumu

Ana bronş tutulumu klinik evreleme bronkoskopi ile veya toraks BT'nin koronal kesitlerinde yapılabilir. 8. evrelemede ana bronş tutulumu karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın T2 olarak tanımlanmıştır¹⁷.

2.5.1.9.Atelektazi / Pnömoni

Klinik evrelemede akciğer kanserinin postobstrüktif atelektazi veya pnömoniden ayrımı BT bulguları ile zor olabilmektedir. Bu durumda PET - BT veya MRG faydalı olabilir. 8. evrelemede hem kısmi hem de total atelektazi T2 olarak tanımlanmıştır¹⁷.

2.5.1.10.Göğüs Duvarı İnvazyonu

Akciğer kanserli hastalarda göğüs duvarı tutulumunu belirlemede ekstraplevral yağ planlarının silinmesi, tümör - plevra temasının 3 cm'den uzun olması, tümörün plevra ile geniş açı yapması, tümöre eşlik eden plevral kalınlaşma olması, göğüs duvarını invaze eden kitle görünümü ve kasta yıkımı göğüs duvarı invazyonuna işaret eden kriterler olarak düşünülebilir. Ancak, BT'nin kasta tutulumu olmayan hastalarda göğüs duvarı invazyonunu belirlemedeki doğruluk oranı düşüktür. Tümöre komşu alanda kasta yıkımı olması, göğüs duvarı invazyonunu belirlemede en güvenilir BT bulgusudur. Burada önemli bulgulardan biri de göğüs ağrısıdır. Ağrısı olan hastalarda göğüs duvarı tutulumu düşünülebilir. Bu hastalarda BT kemik yıkımını göstermede daha üstün iken, MR brakial pleksus, subklavian damarlar ve nöral foramina tutulumunu BT'ye göre daha iyi tespit etmektedir. Paryetal plevra ve superior sulkus tümörlerini de içine alan göğüs duvarı tutulumu T3 olarak tanımlanır. Ancak, superior sulkus tümörü eğer belirgin bir şekilde C8 ve üzerini, brakial pleksusu, subklavian damarları, vertebral cisimi, laminayı veya spinal kanalı tutuyorsa T4 olarak tanımlanır²².

2.5.1.11. Mediasten İnvazyonu

Tümör ile mediastinal vasküler yapılar arasındaki temas 180°'nin üzerinde ise invazyon olasılığı yüksek kabul edilir. MR mediasten, kalp, büyük damarların invazyonunu göstermede bazı vakalarda BT'ye üstündür²².

2.5.1.12.Diyafragma İnvazyonu

Bazı vakalarda MR ile daha iyi değerlendirilebilir. 8. Evrelemede T4 olarak tanımlanmıştır¹⁷.

2.5.2. N Tanımları

8. evrelemede N tanımlamaları 7. evreleme ile aynı kabul edilerek değişiklik yapılmamıştır. N0, Nod tutulumu yok; N1, aynı taraf peribronşiyal, interlober veya hiler lenf nod tutulumu; N2, aynı taraf mediastinal ve/ veya subkarinal lenf nod tutulumu; N3, karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler veya supraklavikular lenf nod tutulumu olarak tanımlanmıştır. Ancak yapılan ek analizler sonucu, nod tutulum lokalizasyonlarına göre sınıflımlarda farklılıklar görülmüştür. N1a, tek istasyon N1; N1b, multipl istasyon N1; N2a, tek N2; N2a1, skip N2; N2a2, N1 tutulumu ile birlikte olan tek N2; N2b ise multipl istasyon N2 olarak tanımlanmıştır^{24,25}.

2.5.2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Mediastinal Evreleme

T1-T4 arası küçük hücreli dışı akciğer kanserli olup, metastazı olmadığı belirlenen hastalarda mediastinal evreleme, hastanın ameliyattan fayda görüp göremeyeceğini belirleyeceği, en uygun tedaviyi gösterebileceği ve hastanın prognozunu göstermede önemlidir. Mediastinal lenf nodu tutulumunun tespit

edilmesi yalnızca ameliyat edilebilir hastalarda değil, ameliyat edilemeyen hastalarda da saptanması, hastaların tedavilerinin en iyi şekilde planlanmasını sağlayabilmektedir. Bu evreleme öneri cetvelinde şu ana kadar yayınlanmış çalışmalar, bu çalışmaların niteliğine ve çalışmalarda vurgulanan sonuçların derecesine göre belirli başlıklar halinde sınıflandırılmış ve ayrıca bu çalışmalardan çıkan öneriler, bu önerilerin bildirildiği çalışmaların düzeyi ve önerilerin kanıt düzeyine göre sıralanmıştır²⁶.

Bulgu Düzeyi:

- Metodolojisinin niteliği iyi en az bir (taraflılığı düşük olasılıklı) geniş randomize çalışma ya da iyi yapılmış bir meta-analizden dayanak alan bulgu.
- Bir taraflılık şüphesi olan geniş ya da küçük bir randomize çalışmanın sonucu olarak veya heterojenliği yüksek çalışmaların metaanalizlerinden dayanak alan bulgular.
- Prospektif kohort serilerinden kaynaklanan bulgular
- Retrospektif kohort ya da olgu-kontrollü çalışmalara dayanan bulgular
- Kontrol grubu olmayan, ya da olgu sunumu olarak bildirilen çalışmalara veya uzman görüşlerine dayandırılan bulgular.

Öneri Derecesi:

- Klinik yararı yüksek olan ve kuwetle önerilen öneriler.

- Orta ya da kuwetli klinik yararı olan, genel olarak önerilebilecek işlemler/bulgular.
- Yararını tam olarak gösterilemeyen veya zararına/maliyetine oranla daha baskın olamayan, yan etki ya da maliyet gibi dezavantajları olan işlemler/bulgular.
- Geçerliliğine karşıt olarak orta derecede önemli kanıtlar bulunan, genelde yapılması önerilmeyen işlemler/bulgular
- Geçerliliğine karşıt güçlü bulgular olan, hiçbir zaman önerilmeyecek işlemler/bulgular.

2.5.2.2.Tedavi Öncesi Yapılacak Mediastinal Evrelemenin Gerekliliği

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan birçok çalışma, olgulardan evre IA ile IIIA {N1) arasında olduğu tespit edilene hastaların, cerrahi tedaviden yarar gördüğünü, evre IIIB ve evre IV(A-B) olgularda yapılacak cerrahinin onkolojik tedaviye üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, toraks tomografisi ve Positron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) ile yapılan ve hastalığın T evresinin olduğu kadar TNM evrelemesinin çok önemli bir bileşeni olan N evresinin de hastalarda muhtemel bir ameliyattan önce saptanması oldukça önemlidir. T faktörü {T1-4) ve M Faktörü (M0) ne bakıldığında potansiyel olarak ameliyat olabilecek hastalardan ameliyattan sağkalım ve hastalığın yinelemesi (nüks) açısından yarar görebilecek hastalar belirlenebilir. Aynı zamanda, mediastinal evreleme ile N2 veya N3 olan hastalar

önceden bilinerek, cerrahi rezeksiyonun sağkalım ve/veya tekrarlama açısından fayda getirmeyeceği ve böylece gereksiz bir cerrahi morbidite yaşayabilecek hastalar da önceden saptanmış ve cerrahi yerine onkolojik tedaviye yönlendirilmiş olur. Bununla birlikte, cerrahi tedaviden, onkolojik bir tedavi ardından (neoadjuvan keme/radyoterapi) yarar görebilecek çoğu tek istasyonda saptanan mediastinal lenf nodu metastazı olan hastalar da ameliyat öncesi mediastinal evreleme öğrenilebilir. Bu hastalarda, onkolojik tedavi sonrası, öncesinde metastaz bulunan mediastinal lenf nodlarında tümör ortadan kalkar ise ameliyatın sağ kalım avantajı sağlayabildiği bildirilmiştir. Bu hastalar, radyolojik olarak büyük gözüken ve/veya birden fazla istasyonda lenf nodu tutulumu olmayan hastalar olabilmektedir²⁶.

2.5.2.3.Tedavi Öncesi Mediastinal Lenf Nodu Evrelemesi

Akciğer kanserli olguların mediastinal evrelemesinde kullanılabilecek 3 grup evreleme yöntemi bulunmaktadır:

- Görüntüleme Teknikleri
- Endoskopik Teknikler
- Cerrahi Teknikler

Yukarıda sınıflaması yapılan tüm tekniklerin, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik ihtimali bulunmaktadır. Ancak, hem istatistiksel hem de tıbbi olarak %10 civarındaki bir yanlışma payı kabul edilebilir olarak düşünülmektedir²⁶.

2.5.2.3.1. Görüntüleme Teknikleri Toraks BT

Bilgisayarlı toraks tomografisi akciğer kanserinin evrelemesinde standart ve akciğer grafisinden sonraki ilk yöntem olarak kullanılmaktadır ve evrelemenin T bileşenini (faktör) göstermek açısından çok değerlidir. Ancak, tomografide izlenen mediastinal lenf nodunun kısa çapın 1 cm'den büyük olması olarak tanımlanabilecek göstergesinin, hassasiyeti %55, özgüllüğü ise %81 civarındadır. Bu nedenle, lenf nodu evrelemesinde güvenle kullanılması ve yukarıda belirtildiği gibi, lenf nodu tutulumu açısından belirleyici kabul edilmesi imkansızdır. PET-BT, metabolik olarak aktif olan, daha da doğrusu glikoz kullanan hücreleri ölçtüğü için mediastinal lenf nodu pozitifliği açısından %40'lara kadar, negatiflik açısından da %30'lara kadar yanılabilir. Buna bağlı olarak, mediastinal evreleme seçilmiş ayrı bir grup dışında doğru olmamaktadır. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmayan (kısa çapı 1 cm'den küçük ve PET-BT'de patolojik fluorodeoksiglikoz tutulumu olmayan hastalar) hastalarda tümör özellikleri ancak aşağıdaki özellikleri sağlıyorsa, ek bir mediastinal evreleme tetkikine (az invaziv ya da invaziv evreleme) gerek kalmaz. Bu özellikler şunlardır:

- Tümörün 3 cm'den küçük olması
- Akciğer periferinde (1/3 dış kısım) yerleşmiş olması
- Adenokarsinom dışı bir patoloji olması
- PET-BT'de N1 saptanmamış olması.

PET-BT'nin N1 şüphesini bildirdiği 143 olgunun irdelendiği bir çalışmada %30 oranında N2-N3 bulunmuş olması, N1 saptanan olgularda sadece PET-BT'ye güvenilemeyeceğini göstermektedir. Buna karşılık, 3 cm'den küçük ve PET-BT'de lenf nodu tutulumu görülmeyen hastaların lenf nodlarının gerçekten negatif çıkma ihtimali yeni bir metaanalizde %94 gibi yüksek bir oranda (>3 cm olan hastalarda %98) bildirilmiştir. Bu bulgu, bir prospektif çalışmada da doğrulanmıştır. Lee ve çalışma arkadaşları, PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan periferik akciğer tümörlü hastalarda, mediastinal lenf nodu metastazı oranını %2.9, hiler tümörlerde ise, bu oranı %21.6 olarak bulmuştur²⁶.

2.5.2.3.2. Endoskopik Teknikler

2.5.2.3.2.1. Konvansiyonel Transbronşial İğne Aspirasyonu TBİA

Yöntem ile mediastinal lenf bezlerine fiberoptik bronkoskopi ile yapılan transbronşial iğne aspirasyonu ile ulaşmak mümkündür. Bu konuda yapılan meta-analizde metod ile yapılan biopsinin hassasiyetinin %78, yanlış negatiflik oranının ise %28 olduğu saptanmıştır. Ancak, bronkoskop ile TBİA'nın başarılı olması için, lenf nodunun genellikle 1.5 cm'den büyük olması gerekir. Ayrıca, işlem, günümüzde az sayıda göğüs hastalıkları uzmanı tarafından uygulanmaktadır²⁶.

2.5.2.3.2.2. Endoskopik Ultrason ile İnce İğne Aspirasyonu EUS-TBİA ve Endoskopik Bronkoskopi ile İnce İğne Aspirasyonu EBUS-TBİA

EBUS ile mediastinal lenf gangliyonları sol ve sağ 2 ve 4 nolu istasyonlardan subkarinal (No:7) istasyondan, sol ve sağ ana bronş etrafındaki hiler gangliyonlardan (10R ve 10L), hatta tecrübeli bronkologlar tarafından 11 ve 12 no'lu N1 istasyonlarından dahi iğne aspirasyonu yapılabilir. EUS ile ise, 4L,7, paraözofageal (No:8) ve inferior mediastinal (No:9) no'lu istasyondan örnekleme yapılabilir. EUS, özellikle, mediastinoskopi ile ulaşamayacak 8 numaralı istasyona ulaşabilmek açısından da avantaj sağlar. Her iki yöntem de özel bronkoskopilerin ucuna yerleştirilmiş ultrasonografi yolu ile hem damarların hem de lenf nodlarının görülmesini ve uygun lenf nodundan transbronşial iğne ile biyopsi alınmasını mümkün kılar. EUS ve EBUS ile birlikte yapılmış mediastinal evrelemenin hassasiyeti %83-94 arasında değişmektedir. Ancak, bu metodların özellikle EUS'un az eğimli bir öğrenme eğrisi bulunmaktadır ve genellikle (tarihsel ve eğitimsel olarak) gastroenteroloji uzmanları tarafından yapılmaktadır.. Bundan başka, EBUS'ta her istasyonda gerekli olan ve belli bir maliyeti bulunan iğneler, genellikle birden fazla istasyon için kullanılabilir. Bu yöntemlerde ayrıca, göğüs hastalıkları uzmanı ile patoloğların uyumu önemlidir ve patoloğların da elde edilen materyali değerlendirmede belli bir öğrenme sürecini tamamlamaları gereklidir. Ancak, bu metodları için en önemli nokta, her iki metodun hassasiyetinin, lenf nodlarında test öncesi öngörülen lenf nodu pozitifliğine son derece bağlı olmalarıdır. Bu nedenle, özellikle T2 hastalara

yapılan örneklemelelerde yanlış negatiflik oranları %30'lara varabilmektedir. Genel olarak, EBUS /EUS-TBİA ile negatif olduğu saptanan hastalarda mediastinal lenf nodu saptanma oranı %13-15 arasındadır. Bu nedenle, negatif raporlanan EBUS/EUS-TBİA işlemlerinden sonra mediastinoskopi yapılması önerilir²⁶.

2.5.2.3.3. Cerrahi Teknikler

2.5.2.3.3.1.Servikal Mediastinoskopi

Servikal mediastinoskopi, ilk olarak Carlens tarafından yapıldı. Suprajuguler/servikal bir insizyon ile yapılan yöntem ile, biltareral olarak mediastinal lenf nodlarından ve subkarinal lenf nodundan örnekleme yapılması mümkündür. Yöntem, mediastinal evrelemede altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu yöntem, 1995'de Lerut tarafından video-görüntüleme ünitesi eklenerek yapılmaya başlamıştır. Videomediastinoskopi, daha iyi görüntüleme sağlar ve mediastinoskopinin öğretilmesinde önemli etkin bir yöntemdir. Videomediastinoskopi ile subkarinal lenf nodu başta olmak üzere bazı istasyonlardan daha yüksek hassasiyet sağlanacak şekilde biopsi yapıldığı bildirilmiş olmak ile birlikte, 1988 ila 2011 arasında yapılan 5156 standart mediastinoskopi ile 956 videomediastinoskopinin karşılaştırmasının rehber çalışmasında, doğruluğunun standart mediastinoskopiye olmadığı bildirilmiştir. Ancak videomediastinoskopi ile daha çok istasyondan daha etkin biopsi alınabildiği ve videolu yöntemin, mediastinoskopinin niteliği daha yüksek bir

şekilde yapılmasını sağladığı düşünülmektedir ve günümüzde mediastinoskopi yerine önerilmektedir²⁶.

2.5.2.3.3.2. Video-Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi VAMLA ve Transservikal İlerletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi TEMLA

Video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi, ilk olarak, Hürtgen ve çalışma arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanmış ve videomediastinoskopi ile üst ve alt paratrakeal lenf nodları ile subkarinal lenf nodlarının tamamına yakının çıkarılmasını sağlayan, mediastinoskopik yöntemi daha yüksek bir doğruluğa ulaştıran bir yöntemdir. Yanlış negatiflik, VAMLA ardından %2 civarındadır. Yöntem ile, subkarinal bölgedeki posterior subkarinal kısım dahil tüm lenf nodlarına ulaşılabilmekte sağ ve sol ana bronş etrafındaki 1 OR ve 1 OL numaralı lenf nodlarından biopsi alınabilmekte ve gerekli olgularda sağ paraözofageal (No:8) gangliyondan da biopsi yapılabilir. Bu yöntemin, mediastinoskopi yerine evreleme için tercih edilmesinin ameliyat olan akciğer kanserli olgularda sağkalımı arttırabileceği de bildirilmiştir. VAMLA, yapılabilen merkezlerde mediastinoskopi yerine önerilmektedir.

Transservikal ilerletilmiş mediastinal lenfadenektomi ise ilk olarak Kuzdzal ve arkadaşları tarafından bildirilmiş, mediastinoskopi ve VAMLA'ya göre daha geniş bir servikal insizyon ile yapılan, VAMLA gibi, lenf nodlarının biopsisi yerine tama yakın çıkarılmasını amaçlayan, bilateral olarak tüm mediastinal lenf

nodlarının çıkarılabildiği bir yöntemdir. Yanlış negatiflik, bu yöntem ile % 1 'in altına inebilmektedir. Ancak, bu yöntem, ancak, az sayıda merkezde özel bir sternum retraktörü kullanılarak yapılabilmektedir.

2.5.2.3.3.3.Video-Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

Video-yardımlı torakoskopik cerrahi, her bir hemitoraksta yapıldığında, o hemitoraksta yer alan hemen tüm mediasitnal istasyonlara ulaşılmasını sağlayabilir. Sağ taraftan yapılan VATS ile bilateral olarak üst mediastinal (2R, 2L), alt paratreakeal (4R, 4L), anterior ve posterior prevasküler (3A, 3P), subkarinal, paraözofageal ve inferior mediastinal lenf nodlarına ulaşılabilir. Ayrıca, gerektiği durumlarda 10 ve 11 numaralı lenf nodlarından da biopsi alınması mümkündür. Sol taraftan uygulanan VATS ile ise, 2R, 2L, 4R numaralı istasyonlardan biopsi yapılması teknik olarak çok zordur. Sol alt paratrakeal (4L) lenf nodundan ise, teknik olarak zor olmasına karşın gerektiği durumlarda biopsi yapılabilir. Aortikopulmoner (No:5) ve anterior mediastinal lenf nodlarından (No:6) ise, gereken durumlarda parça alınabilir. Sağ tarafa benzer şekilde solda da paraözofageal, inferior mediastinal, hiler ve interlober lenf nodlarından biopsi alınması VATS ile mümkündür. Ancak, VATS için hastanın çift lümenli entübasyon tüpü ile entübe edilmesi gerekir. Mediastinoskopiye göre daha invaziv bir yöntemdir ve ameliyat sonrası genellikle bir göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekmektedir²⁶.

2.5.2.3.3.4.Mediastinostomi ve İlerletilmiş Mediastinoskopi

Mediastinotomi, soldan 2.kosta hizasından parasternal olarak 2-3 cm'lik bir insizyon ile anterior mediastinal bölgeye ulaşılır. Bu lenf nodlarında, PET-BT'de izlenen, 1 cm'den büyük ve/veya belirgin tutulumu olan özellikle sol üst tümörlü (nadiren sol alt lob tümörlü) olgularda yapılması önerilir. Bu yöntem ile anterior mediastinal kitlelere de biopsi yapılması mümkündür. İlerletilmiş mediastinoskopi ise, mediastinoskopi insizyonundan, soldaki anterior mediastinal ve aortikopulmoner istasyonlara ulaşılmasını sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile mediastinoskopi yapılma endikasyonu olan sol üst lob tümörlü olan, 5 ve 6 numaralı gangliyonlarda PET-BT ile patolojik lenf nodu saptanmış bir hastada aynı cerrahi anestezi sırasında bu gangliyonlardan da biopsi alınması mümkün olmaktadır. Bu yöntem ile negatif tahmin ettirici değer %89 ila %97 arasındadır²⁶.

2.5.2.4.İndüksiyon Tedavisi Sonrasında Mediastinal Evreleme

Mediastinal lenf bezinde tümör tutulumu nedeni ile yapılan indüksiyon tedavisi sonrasında lenf nodu tutulumu ortadan kalkmış olgularda cerrahi tedavi yarar sağlayabilmektedir. Bu neden ile uygulanan onkolojik tedavi sonrasında, öncesinde tümör varlığı gösterilmiş lenf nodlarının tutulumunu göstermek önerilebilir. Ancak, PET-BT, tek başına tutulumu göstermede yeterli değildir. Tekrar evreleme için uygulanan PET-BT sonuçları, patoloji verileri ile karşılaştırıldığında yanlış negatiflik değerinin %20'lere, yanlış pozitiflik oranının

ise %25'e ulaşabildiği bildirilmiş ve bu değerlerin kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden, tedavi sonrası doku biopsisi gereklidir. Endoskopik teknikler biopsi için uygulanabilir ancak, negatif tahmin ettirici değer, Herth ve çalışma arkadaşları tarafından %20, Szlubowski ve çalışma arkadaşları tarafından ise %78 olarak bildirilmiştir ve bu nedenle kabul edilebilecek düzeylerde değildir. Bu olgularda onkolojik tedavi sonrası tekrar mediastinoskopi yapılması teknik olarak zor olsa da mümkündür. Ancak, oluşan yapışıklıklar ve fibrozis nedeni ile zordur. Özellikle ilk mediastinoskopide sağ alt paratrakeal gangliyondan önemli ölçüde biopsi parçası alınmış ise, tekrar bu istasyondan biopsi almak teknik olarak zordur. Ancak, TEMPLA, yeniden evrelemede şu ana kadar en iyi sonuçları, başka bir deyişle, gerçek patolojik lenf nodu tutulumunu ameliyat öncesinde gösteren en iyi 'tekrar evreleme' yöntemidir. Bu yöntem ile, tekrar evrelenen hastalarda negatif tahmin ettirici değer %99, hassasiyet %97 ve özgüllük %100 olarak bulunmuştur. Buna karşın TEMPLA çok az sayıda bu konuda tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmakta, cerrahi işlem olarak uzun sürmekte ve belli bir morbidite ile yapılabilmektedir. Sonuç olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılacak en iyi tedaviyi belirlemede mediastinal evreleme çok önemlidir. Çünkü mediastinal lenf nodu tutulumuna göre uygun olan en iyi tedavi değişim göstermekte; cerrahi tedavi mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda yarar getirmektedir. Mediastinal evreleme ise, en iyi şekilde ancak çok-disiplinli bir yaklaşım ile yapılabilmektedir²⁶.

Aşağıda N tanımları, patolojik evre R0 için N tanımlamalarına göre sağ kalım durumu ve N kategorilerine göre istatistiksel sağ kalım karşılaştırmalarının yer aldığı tablolar bulunmaktadır.

Tablo 15. N Tanımları

<u>N</u>	<u>Bölgesel Lenf Nodları</u>
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateralperibronşiyal ve / veya perihiler lenf nodları ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz. Direk yayılımla invazyon da dahil
N2	İpsilateralmediastinal ve / veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateralmediastinal, hiler, ipsilateral veya kontrolateraliskalen veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
NX	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

Tablo 16. N Tanımlamalarına Göre Sağ Kalım Durumu (Patolojik Evre, R0)

N	MedianSağkalım (Ay)	Beş Yıllık Sağkalım (%)
Tek N1 (N1a)	Değerlendirilmedi	59
Multipl N1 (N1b)	60.9	50
Tek N2 skip (N2a1)	70.9	54
Tek N2 + N1 (N2a2)	46	43
Multipl N2 (N2b)	40	38

Tablo 17. N Kategorilerine Göre İstatistiksel Sağ Kalım Karşılaştırmaları (Patolojik Evre, R0)

Karşılaştırmalar	HR	P
N1b karşı N1a	1.39	0.0005
N2a1 karşı N1b	0.89	0.2863
N2a2 karşı N2a1	1.35	0.0007
N2b karşı N2a2	1.26	0.0028
N2a2 karşı N1b	1.21	0.0064

2.5.3. M Tanımları

8. evrelemede tanımlamalarında da değişiklikler yapılmıştır. M1a, Plevralve perikardiyalmalign sıvı varlığı, karşı akciğer veya bilateral tümör nodülleri, plevral veya perikardiyalnodüller, multipl M1a kriterlerinin varlığı olarak tanımlanmış, M1b tek organ metastazı, M1c ise tek organda multipl metastazlar veya multipl organda multipl metastazlar olarak belirlenmiştir^{25,27}. M faktörü uzak metastazı tanımlamaktadır. Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlerdir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Hastanın tüm vücut ayrıntılı muayenesinin yapılması ile aksillar ve diğer cilt altı lenf nodu metastazlarının saptanmasını sağlar. Semptom odaklı değerlendirmeye ek olarak laboratuvar testleri uygun ve hızlı tanı koymayı sağlayabilir. Solunum sistemine ait olmayan semptomlar doğrudan metastazın varlığını gösterebilir. Örnek olarak;

- Kalça ağrısı, hızlıca kalçanın düz grafisi ile metastazın tanısını koydurabilir (M1 b hastalık)
- Nörolojik semptomlar, beyin ve spinal kord görüntüleme (M1 b) varlığını gösterebilir.
- Hipotansiyon ve sinüs taşikardisi ve pulsus paradoksus varlığında hızlıca ekokardiyogram malign perikardiyal efüzyonun ve nodüllerin varlığı (M1a) gösterilebilir.

Anormal kan testleri metastaz varlığını düşündürülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik hızlıca karaciğer odaklı görüntülemeye yönelmeyi sağlar. Kalsiyum yüksekliği kemik metastazı ve paraneoplastik sendrom gösterir. Alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazına bağlı olabilir, böyle olunca hemen gamma glutamil transpeptidaz(GGT) ölçülmelidir. Normal seviyede GGT kemik metastazını gösterir; eğer yüksekse karaciğerin metastaz açısından değerlendirilmesi gerekir. Akciğer kanserinin evrelemesinde ve metastazların araştırılmasında BT VE PET-BT rutin kullanıma girmiştir. Tüm vücut PET ve PET-BT, şüphelenilmeyen plevral ve ekstratorasik metastazların saptanmasında uygundur. Uzak metastazların saptanmasında PET-BT tek başına BT ve tek başına PET'e üstündür. Beyin metastazlarının saptanmasında PET'in imkanları sınırlıdır²⁸.

Beyin metastazları, kontrastlı MR, beyin metastazlarının değerlendirilmesinde nan-kontrast MR ve BT' ye göre daha üstündür. Semptomatik hastalarda mutlaka, asemptomatik hastalarda ise özellikle evre III ve IV ise rutin beyin MR ya da MR mümkün değilse BT çektilirmelidir. Radyografik

bazı özellikler beyin metastazlarını diğer santral sinir sistemi lezyonlarından ayırır. Bu bulguların varlığı malign metastazı düşündürür:

- Multipl lezyonların varlığı
- Gri ve beyaz cevher sınırında olması
- Kenarlarının sınırlanmış olması
- Lezyonu çevreleyen geniş miktarda ödem olması

Görüntüleme yöntemleri faydalıdır ancak bazen biyopsi gerekebilir. Primer tümör bilinmiyorsa, özellikle tek lezyon varlığında ve metastaz olduğu konusunda şüphe varsa, enfeksiyon ve inflamasyondan şüpheleniliyorsa biyopsi yapılmalıdır. Beyin metastazları dışında tüm vücut PET ya da PET/BT, tüm vücut konvansiyonel tarama (abdominal BT ve kemik sintigrafisine) göre daha uygundur. Eğer PET yaptırmak mümkün değilse abdominal BT ve kemik sintigrafisi çektirilebilir²⁸.

Adrenal bezler, bilgisayarlı tomografide başlangıç değerlendirmesinde %3-4 vakada kitle izlenebilir. Adrenal nodüllerin çoğu benigndir. Adrenal bezlerin değerlendirmesinde MR' ın sensitivitesi düşüktür ancak yağ içeren adenomların ayırt edilmesini sağlar ve malignite şüphesi devam ediyorsa biyopsi alınabilir. PET ile de adrenal bezlerin malignite açısından sensitivite ve spesifitesi yüksektir (%93, %90). Suv max 1 ± 0.2 benign lezyonlar ve 4.5 ± 3.0 malign lezyonların ayırımında kullanılabilir. Suv max 2.5 alındığında sensitivite %89, spesifite %94, pozitif prediktif değer %94 ve negatif prediktif değer %88 bulunmuştur. Karaciğer, akciğer kanserinin metastaz bölgelerinden biridir. Karaciğerdeki birçok lezyon benign kist ya da hemanjiomaya bağlı olabilir.. PET

ile yanlış negatif ya da yanlış pozitif bulgular saptansa da karaciğer metastazlarının saptanmasında BT'ye üstündür (doğruluk %92-100)²⁸.

Kemik metastazlarının saptanmasında PET kemik sintigrafisine üstündür. Kemik sintigrafisi eğer PET çektilerilemiyorsa kullanılabilir. Kemik sintigrafisinin yanlış pozitif sonuçları toplumda travmatik iskelet sistemi lezyonları olması nedeniyle yüksektir. Plevral metastazlar, değerlendirmede birçok görüntüleme yöntemi (PET, BT, ultrason ve/veya MR) kullanılabilirdiği gibi invaziv testler (torasentez, torakoskopi ve plevral biopsi) de kullanılır. Görüntüleme yöntemleri (sıklıkla BT) tümörün visseral ya da parietal plevraya, extraplevral yağlı dokuya yayılımını göstermek için önemlidir. PET görüntüleme yönteminin %88 ve %91 sensitivite ve doğruluk payı ile malign efüzyonları gösterdiği de görülmüştür.

Ultrason plevral alanı değerlendirmede kullanılır. Plevral kalınlaşma > 1 cm, Plevral nodülarite ve diafragmada kalınlaşma >7 mm ise yüksek oranda malignite akla getirilmelidir²⁸.

Ekstratorasik lenf nodları, fizik muayene ile tespit edilebilir. PET-BT ile ayrıntılı görüntüleme elde edilir, yüzeysel lenf nodları ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Ultrasonografik değerlendirmede, lenf nodunun heterojen yapısı, santral yağlı dokunun silinmesi, nekroz ya da mikrokalsifikasyonların olması ve düzensiz sınır malignite olasılığını düşündürür. Lenf nodunun iğne aspirasyonu ya da eksizyonel biopsisi hem tanı hem evreleme imkânı sağlayacağı için düşünölmelidir²⁸.

Tablo 18. M Belirteci

M	Uzak Metastaz
M1	Uzak metastaz yok
M1 a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri); tümörle birlikte plevral ya da perikardiyal nodül(ler) ya da malignplevral ya da perikardiyalefüzyon*
M1b	Ekstratorasik tek metastaz**
M1c	Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz

* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (perikardiyal) efüzyonlar en sık olarak tümöre bağlı olur. Çok az hastada multiplmikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik değildir ve eksüda değildir. Bu bulgular var ise ve klinik karar efüzyonun tümörle ilgili olmadığını düşündürüyor ise, efüzyonevreme kararından çıkarılmalıdır.

** Bu evreleme uzak tek (nonregional: bölgesel olmayan) lenf nodu metastazını da kapsar.

Evreleme kategorisine göre evre I ve III'e kadar birbirinden kesin ayrılmakla birlikte evre IIIC (T3-T4N3) ve evre IVA (M1a toraksa sınırlı metastaz ve M1b toraks dışı tek metastaz) arasında sağ kalım açısından örtüşme mevcuttur. Çok değişkenli analizde bu örtüşme belirgin değildir, IVA ve IIIC karşılaştırılmasındaki hazard ratio 1.75 ($p<0.0001$)'dir. Evre IIIC hastaların sağ kalımı evre IVA hastalara yakın olmakla birlikte farklı tedavi yaklaşımları olabilmesi bu iki grubun ayrılmasını haklı çıkarmaktadır. Karşı akciğer ve/veya plevral perikardiyal yayılma aynı şekilde M1a olarak sınıflanmıştır. M1b kategorisi bir organda tek metastazı tariflemektedir ve M1a ve M1b yeni

evrelemede evre IVA'ya taşınmıştır. Bu iki grup arasında sağ kalım oranı benzer olsa da ilerde veri toplanması açısından yararlı olması, bazı oligometastatik hastaların sistemik tedaviye ilaveten daha yoğun lokal tedavileri de alabilmeleri amacıyla grubun ayrı kalmasının daha doğru kalacağına inanılmıştır. Daha sık görülen durum olan genellikle birden fazla organda olan birden fazla metastatik odak M1c olarak sınıflanmış ve evre IVB olarak değerlendirilmiştir. Önerilen 8. evreleme ışığında ve M faktörlerinin değerlendirmesinde gelecekte prospektif analizlerde metastatik lezyonların sayısı, metastatik lezyonun boyutunun ve etkilenen organ sayısının göz önüne alınmasının akıllıca olacağı ileri sürülmektedir²⁸.

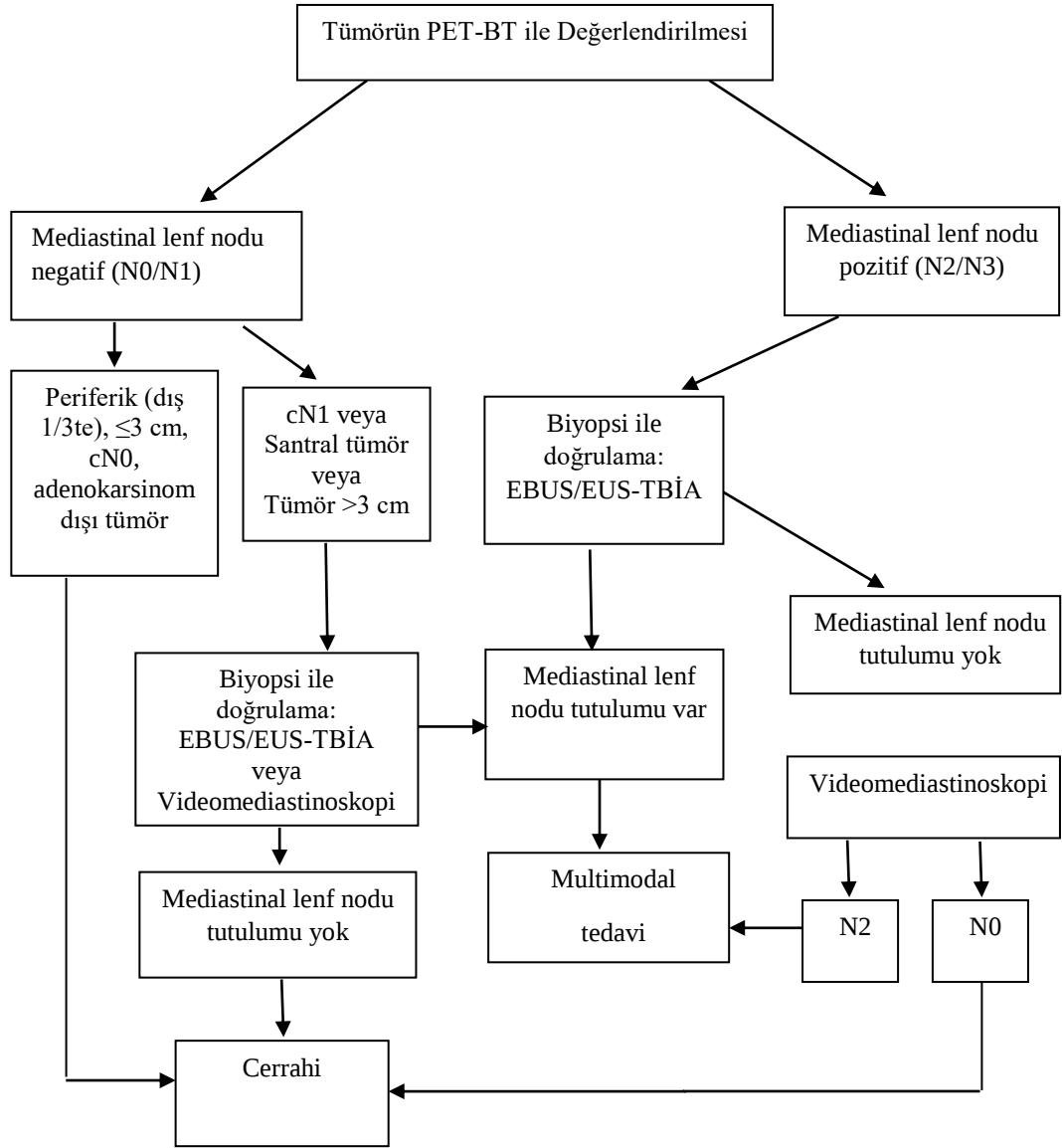
Tablo 19’da akciğer kanseri sekizinci tümör, nod ve metastaz evreleme sistemi ve Şekil 2’de Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği’nin bildirdiği T faktörüne göre ameliyat olabileceği düşünülen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılabilecek mediastinal evreleme şeması ile detaylandırılmıştır.

2.6. Akciğer Kanserinde Tedavi Prensipleri

Akciğer kanserinde küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinin biyolojik ve klinik davranışları belirgin şekilde farklıdır. Küçük hücreli akciğer karsinomu tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde %15-20’sini oluşturmaktadır. Bu tip; yüksek bölünme hızı, bölgesel lenf nodları ve uzak organlara erken metastaz özelliği ve kemoterapi, radyoterapi duyarlılığı ile dikkat çekmektedir.

Tablo 19. Akciğer Kanseri Sekizinci Tümör, Nod ve Metastaz Evreleme Sistemi

	T	N	M
Okültkarsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1ami T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a T1b T1c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N1 N1 M0	M0 M0 M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a T1b T1c T2a T2b T3 T4 T4	N2 N2 N2 N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a T1b T1c T2a T2b T3 T4	N3 N3 N3 N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0
IVA	Herhangi bir T Herhangi bir T	Herhangi bir N Herhangi bir N	M1a M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c



Şekil 2. Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği'nin Bildirdiği T Faktörüne Göre Ameliyat Olabileceği Düşünülen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Ameliyat Öncesi Yapılabilecek Mediastinal Evreleme Şeması

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi; EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi; EUS: Endoskopik ultrasonografi; TBİA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu

Bu özellikleri ile cerrahi şansı çok az olup sınırlı hastalık ve seçilmiş vakalarla kısıtlıdır. Tedavisinde kemoterapinin etkin kullanılması ile 1970'lerden 1990'lara sağ kalımlarda ilerlemeler elde edildiyse de son dönemde sağ kalım eğrilerinde hem sınırlı hem yaygın hastalık için plato seyri söz konusudur^{29,30}.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ise yaklaşık %80 oranla akciğer kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hastalık çoğu zaman tanı konulduğu anda ileri evrededir ve uzak metastazlar mevcuttur. Bu tip vakalarda cerrahi rezeksiyon fayda sağlayan bir tedavi seçeneği değildir. KHDAK hastalarının az bir kısmını oluşturan akciğerde sınırlı lezyonu olan vakalarda ise cerrahi, primer ya da tek tedavi seçeneği olarak en etkili tedavi şeklidir. Bölgesel tutulum göstererek ilerlemiş vakalarda da çoğunlukla cerrahi rezeksiyonu içeren multimodal tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır³¹.

2.6.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi Tarihçesi

Göğüs Cerrahisi'nin modern tarihi ösofagus ameliyatı yapabilmek için çözüm arayan Johan von Mikilicz'in (1850-1905) görevlendirdiği asistanı Ferdinand Sauerbruch'un (1875-1951) negatif basınç odasını bulması ile başlamıştır. Bu oda sayesinde açık pnömotoraks olmadan göğüs kafesinde cerrahi yapma imkanı doğmuştur. Sauerbruch'un negatif basınç odası, yazmış olduğu kitap 'Die Chirurgie der Brustorgane' sayesinde ve Amerika'da negatif basınç odasını tanıtmasıyla kitlelere yayılmıştır. Aynı dönemlerde intratrakeal

ventilasyonun da bulunması, 1891 yılında Theodore Tuffier'in (1857-1929) selektif ventilasyonu uygulamasını ve tüberküloz için ilk kısmi akciğer rezeksiyonunu gerçekleştirmesini sağlamıştır. 1932 yılında Rudolf Nissen benign bir hastalık için ilk kez pnömonektomi operasyonu uygulamıştır. 1933'te ise Ewart Graham akciğer kanseri için ilk başarılı pnömonektomi operasyonunu gerçekleştirmiştir³². Bundan sonraki yaklaşık 20 yıllık süreçte akciğer kanserinde tercih edilen girişim pnömonektomi olmuştur. Lobektomi ve segmentektomiler ise 1940'lı yılların başlarında başarılı bir şekilde yapılmaya başlanmıştır³³. 1959'da Carlens mediastinal lenf nodu örneklemesine olanak veren mediastinoskopinin bugünkü halini geliştirmiştir³⁴. Bronkoplastik operasyonlar ise, 1940'ların sonuna doğru gelişmeye başlamıştır. 1947'de Price Thomas, benign bir nedenle bronşiyal sleeve rezeksiyon uygulamış, 1952'de ise Allison, ilk kez primer akciğer kanseri için pulmoner arter rekonstrüksiyonunu da içeren bir sleeve lobektomi gerçekleştirmiştir. 1971'de Pichlmaier ve Spelsberg ilk kez kombine bronkovasküler sleeve rezeksiyonu yapmışlardır³⁵. 1985'de ise ilk kez kombine bronkovasküler sleeve rezeksiyonla birlikte inferior pulmoner venin rezeksiyonla superior pulmoner venin güdüğüne transpozisyonu ve anastomozu Toomes ve Vogt-Moykopf tarafından bildirilmiştir.

2.6.2. Tx N0 M0'da Tedavi

Tx N0 M0'da bronkoskopik tedavi yöntemleri oldukça başarılıdır. Fotodinamik tedavi, yüksek frekanslı elektrokoter tedavisi, kriyoterapi, lazer ve

brakiterapi yöntemleri kullanılabilir. Ancak endobronşiyal lezyonun 2 cm'den büyük ve bronş duvarı invazyonunun 1cm'yi aşmamış olması şarttır. Lazer pahalıdır ve derine penetre olarak perforasyon oluşturabilir. Elektrokoter en ucuz yöntemdir, kriyoterapi ise 1cm'lik lezyonlarda başarılıdır. Eksternal radyoterapiye oranla brakiterapi daha tercih edilen yöntemdir. Tüm bu yöntemlerde 5 yıllık yaşam %85 oranında olmasına rağmen lokal nüks ve multipl tümör gelişimi riski nedeniyle her 3 ayda bir bronkoskopik kontrol gerekir. Endobronşiyal tedavi yöntemlerinin yüzeysel epidermoid kanserlerde ve özellikle trakea, ana bronş lezyonlarında tercih edilmesi gerekmektedir³⁶.

2.6.3. Evre IA-B'de Tedavi

Evre IA-B'de standart tedavi cerrahidir. Lobektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılması önemlidir. Son yıllarda VATS segmentektomi ve lobektomi ile operatif mortalite ve morbitite riski azalmaktadır. Segmentektomi ve wedge rezeksiyonu solunum rezervi kısıtlı olgularda yapılmaktadır. Zira segmentektomi yapılan olgularda ikinci pirimer ortaya çıkma olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu grupta radyoterapi ancak inoperabl olgulara yapılan bir tedavi yöntemidir. Tam bir cerrahi rezeksiyon sağlanmış ise postoperatif radyoterapiye gerek yoktur. T1 N0 M0 olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %80 dir. T2 N0 M0 olgularda ise % 60-65 dir. Postoperatif kemoterapinin kullanımı standart değildir. Bazı kemoterapi ajanları uzak metastaz olasılığını azaltmış olsa

da meta analiz sonuçlarına göre yaşam süresi uzamamaktadır. Bu olgularda üst aerodigestif sistemde ikinci primer kanser olasılığı %20-33 dür.

2.6.4. Evre II A-B'de Tedavi

Evre II A-B'de standart tedavi cerrahidir. Lobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılması önerilmektedir. İntraoperatif lenf nodu patolojik incelemesi cerrahi seçiminde önemlidir. 5 yıllık yaşam oranı %39-%48 arasında değişmektedir. Postoperatif lokal nüks epidermoid kanserde daha fazla iken uzak metastaz (özellikle beyin metastazı) adenokarsinomda sık görülür. Postoperatif mediastinal radyoterapi lokal nüks oranını azaltır ancak yaşam süresini uzatmaz hatta yüksek dozlarda yan etki nedeniyle yaşam süresi kısalabilir. Ancak peribronsiyal N1 ile hiler N1 aynı tarzda davranmaz. Hiler N1'lerin kötü prognozlu oldukları gösterilmiştir. Bu olgularda mediastinal RT seçeneği düşünülebilir. Postoperatif kemoterapi sonuçları son yıllarda olumlu olarak kabul edilmiştir. Meta-analizde %13 ölüm oranı azalır ve 5 yıllık yaşam süresi %5 oranında artar. Sonuçlar istatistik olarak anlamlı bulunduğundan adjuvan kemoterapi standart olarak önerilmektedir. Postoperatif kemoterapiye hasta uyumu genellikle %50-66 oranında sağlanabilmektedir. Son yıllarda preoperatif kemoterapi sonuçları hasta uyumu ve mikrometastazların kontrolü açısından olumlu sonuçlar bildirmesine rağmen henüz standart tedavi yöntemi değildir. Zira yaşam süresi açısından sonuçları istatistik olarak sınırlı avantaj sağlamaktadır. Göğüs duvarı invazyonu olan T3N0M0 olgularda parietal plevra,

tüm etkilenmiş dokular blok olarak çıkarılır. Anteriorda ve skapula ile korunmayan alanlarda üç veya daha fazla kosta çıkarılmışsa Marlex, Gore-Tex, Prolene, methylnmethacrylate ile göğüs duvarı stabilitesi sağlanır. Kostalar tümörlü alandan 5 cm'ye kadar sağlam görünen kısımlarıyla çıkarılır. Postoperatif cerrahi sınırda tümör yoksa radyoterapiye gerek yoktur. Cerrahi sınır pozitif inkomplet rezeksiyonda veya kuşkulu olgularda adjuvan radyoterapi eklenmelidir. Trakeal karinaya 2 cm'lik mesafe içindeki T3 N0 M0 olgularda sleeve pnömonektomi yapılmalıdır. 5 yıllık yaşam %40 olarak bildirilmiştir. Cerrahi yapılamayan olgularda brakiterapi ve radyoterapinin kombine olarak kullanılması önerilmektedir. Pancoast tümörleri apekte lokalize olur ve göğüs kafesinin dışına doğru büyüyerek pleksus brakialis, subclavian damarlar ve vertebraya doğru invazyon gösterebilir. Eğer tümör parietal plevra, kostalar ve interkostal kasları tutmuşsa T3 dür. Ancak Horner sendromu oluşturmuşsa ve üst brakial pleksus invazyonu, büyük damar ve vertebra tutulumu varsa T4 kabul edilir. CT bulguları ile yetinmeyerek mutlaka manyetik rezonans ile inceleme yapılmalıdır. Preoperatif mediastinoskopi mutlaka yapılmalıdır. Zira N2 varlığı kötü prognozu gösterir. Rezeksiyon yapılabilecek olgularda preoperatif kemo-radyoterapi yapılır ve 4 hafta sonra üst lob, kostalar, dorsa sempatik zincir, brakial pleksusun alt kısmı en blok olarak çıkabilir. 5 yıllık yaşam % 30 oranındadır. Olguların çoğu beyin metastazı ile ölmektedir.

2.6.5. Evre III A'da Tedavi

Evre III A oldukça heterojendir. T3N1 olgularda tedavi sadece cerrahidir. Postoperatif kemoterapi veya radyoterapi standart değildir. Yüksek doz postoperatif radyoterapi mortaliteyi artırır. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. N2 olguların sürvi dezavantajı vardır. Eğer preoperatif mediastenoskopi N2 saptanmaz ama postoperatif mediastinal lenf nodu diseksiyonu sonrası patolojik inceleme sırasında N2 belirlenirse sürvi daha iyidir. Keza tek istasyonda N2 varlığı olumlu iken birden çok istasyonda N2, bulky N2 ve ektranodal N2 kötü prognostik göstergedir. 5 yıllık yaşam minimal N2'de %41 diğer N2'de %5-10 dur.

T3 olgularda preoperatif uzak metastaz araştırılmalı ve mediastinoskopi mutlaka yapılmalıdır. Mediastinoskopi ile olgularda 2. istasyon N2 si, bulky N2 ve ektranodal tutulum saptanırsa cerrahi yapılmaz ve kemoradyoterapi uygulanır. Mediastinoskopi ile diğer N2 (+) olgularda neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon sadece cerrahi yapılan olgulara göre hastalıksız yaşam ve sürvi avantajı sağlar. Sadece cerrahi yapılanlarda ortalama yaşam 11 ay, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılanlarda ortalama yaşam 64 aydır. Neoadjuvan tedavide perioperatif takip çok önemlidir. Zira hastalarda enfeksiyon ve emboli riski artmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi mikrometastazları tedavi eder ve cerrahi rezektabilite şansını artırır. Ancak neoadjuvan tedavinin inoperable olguları operable hale getirmek için yapılması gibi bir yaklaşım söz konusu değildir. 3 kür neoadjuvan kemoterapiden sonra progresyon gelişirse cerrahi yapılmaz

radıyoterapi yapılır. Cerrahi sonrası mediastinal N2'si olan olgulara ve inkomplet rezeksiyon yapılan olgulara radıyoterapi yapılmalıdır. Postoperatif N2'ye yapılan radıyoterapi lokal nüksü azaltır, hastalıksız yaşamı uzatmakta ancak uzun süreli yaşam avantajı sağlamamaktadır. Ayrıca, Evre IIIA da postoperatif kemoterapinin de uzak metastaz çıkma olasılığını azalttığı ancak uzun süreli yaşama katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Bu grup değişik tedavi modalitelerini içeren bilimsel çalışmalara açıktır. Pre ve postoperatif kemoradıyoterapi kombinasyonları yanıt oranını ve toksisiteyi artırır ancak uzun süreli yaşam avantajı gösterilmemiştir.

2.6.6. Evre III B'de Tedavi

Evre III B'de cerrahi şansı sadece seçilmiş olgulara verilir. Aynı lobda satellit nodülü nedeniyle T4 kabul edilen rezektabl olgularda cerrahi denenmelidir. Keza trakeal karinadaki tutulum nedeniyle T4 olan rezektabl trakeal karina tümörlerinde karina rezeksiyonu gibi agresif cerrahi seçeneği söz konusudur.

Evre III B'nin standart tedavisi kemoradıyoterapidir. Cisplatin içeren kombine kemoterapi sonrası yapılan 60-65 cG RT nin tek başına RT yapılmasına belirgin sürvi avantajı sağladığı gösterilmiştir. Seçilmiş olgularda indüksiyon kemoterapisi + radıyoterapiden sonra cerrahi denebilir. Plevral sıvı ve N3'ü olan olgularda prognoz kötüdür. Evre IIIB'de pek çok tedavi kombinasyonuna dayalı çalışmalar yapılabilir.

2.6.7. Evre III C’de Tedavi

Evre 3C de T3-T4 tümör grubunda N3 lenf nodu tutulumu olan hastalar bulunmaktadır. N3 varlığı tespit edildikten sonra bu grubun standart tedavisi eş zamanlı kemoradyoterapidir.

2.6.8. Evre IV’de Tedavi

Evre IV’de performansı iyi olan olgularda kemoterapi yapılmalıdır. Kemoterapi yaşam kalitesini düzeltir, hastalıksız yaşam süresini uzatır ve ortalama yaşam süresi kısmen uzar. Ortalama 4 kür kemoterapi yapılması yeterlidir. Cisplatin içeren kombinasyonlar tercih edilir. Yaşlı (70 yaş) ve böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda tek ilaç olarak vinorelbin, gemcitabin uygulanabilir. Paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine veya irinotecanın, cisplatin veya carboplatinli kombinasyonlarının cevap oranı ve yaşam süresi açısından birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Ortalama yaşam süresi 18-64 haftadır. Beyin ve kemik metastazı olan olgulara palyatif amaçlı lokal radyoterapi yapılır. Keza hemoptizi, dispne gibi semptomları olan olgulara radyoterapi, brakiterapi veya diğer bronkoskopik palyatif tedavi yöntemleri uygulanır. Performansı iyi olan olgularda 2 kür kemoterapiden sonra semptom palyasyonu sağlanır ve progresyon görülmez ise aynı kombinasyon 4 küre tamamlanır. 2 kürden sonra hastanın yaşam kalitesi bozulur ve progresyon olursa tedavi kesilir veya ikinci seçenek ilaç denenebilir. Performansı iyi ise ikincil seçenek uygulanabilir. Değilse palyatif semptomatik tedavi yapılır. Relaps oluşan

hastalarda performans iyi ise ikinci seçenek olarak Docetaxel' in sürvi avantajı sağladığı gösterilmiştir.

2.6.9. Soliter Beyin Metastazına Yaklaşım

Rezektabl akciğer kanserinde (T1-T2) hastanın performansı iyi kilo kaybı yoksa öncelikle MR, ile beyin taranır tek metastaz varsa diğer organlarda (surrenal, karaciğer, kemik v.s) metastaz yoksa mediastinoskopi yapılır ve N2 yoksa hastaya önce kranial rezeksiyon veya radiosurgery (Gamaknife)+ kranial radyoterapi yapılır ve daha sonra akciğer lezyonu çıkarılırsa ortalama yaşam süresi cerrahi yapılmayanlara göre belirgin uzama gösterir. 1 yıllık yaşam %46.3, 5 yıllık yaşam %30 dur. 60 yaşından büyük olgu, erkek olma, infratentorial lokalizasyon, kötü prognoz göstergesidir.

2.6.10. Soliter Sürrenal Bez Metastazına Yaklaşım

Tek sürrenal metastazından dolayı M1 olan olgularda da önce sürrenal sonra akciğer lezyonu çıkarılırsa ortalama yaşam 31 ay iken sadece kemoterapi yapılanlarda 8.5 aydır. 5 yıllık yaşam %15-38, 15 yıllık yaşam % 17 olarak bildirilmiştir. Adjuvan kemoterapi uygulaması önerilmektedir. Aynı akciğerde farklı lobda tek nodülü olan ve bu nedenle M1 kabul edilen rezaktabl ve N2'si olmayan genç olgularda pnömonektomi yapılmasını tercih eden gruplar mevcuttur. Bu olgularda adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir.

2.6.11. Maling Plevral Efüzyona Yaklaşım

Malign hücre kan yolu ile veya malign hücrenin salgıladığı hyalürinaz'ın plevra mezotel monomerini bozması sonucu plevra boşluğuna geçebilir. Plevrada sitolojik düzeyde tümör saptanırsa T4 kabul edilir ve cerrahi yapılmaz. Plevra sıvısı eksuda niteliğindedir ve öncelikle kemoterapiye yanıtı izlenmelidir. Kemoterapi'ye yanıt vermiyorsa tedavi edici torasentez, kısa süreli tüp drenajı, kimyasal plöredex (tetrasiklin, Bleomycin, Talk), dekortikasyon, plöro-peritoneal şant uygulanabilir. En iyi sonuç 7-16 numara toraks tüpü içinde 4 gr steril talk uygulaması ile elde edilir. Tüp 2 gün sonra çıkarılabilir. Talk, biyopsiden sonra ve aynı anda iki taraflı, çok ağır hastalarda yapılmamalıdır. ARDS gelişebilir.

2.6.12. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Prognoz

KHDAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır ve tüm evrelerde 5 yıllık sağ kalım ortalama olarak yaklaşık %15 civarındadır. Fakat metastatik hastalık olma durumunda bu oran %1'lerin altına düşmektedir. Her ne kadar erken evre, lokalize KHDAK'de hastaların büyük çoğunluğunda küratif olabildiği gösterilmiş tek tedavi yöntemi cerrahi olsa da evre IA hastalarda bile sadece cerrahi ile sağlanan 5 yıllık sağ kalım yaklaşık olarak %70 civarındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri

Çalışmaya Ocak 2011-Aralık 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda T4 evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeniyle opere edilmiş hastalar alınmıştır. Yaptığımız bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, çalışmaya alınan hastalara lobektomi ve pnömonektomi uygulanmıştır. Hastaların patolojik evrelerine bakıldığında, T4 tümörü olan ve lenf nodu tutulumu varlığına göre Evre IIIA-IIIB hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların başlıca klinik bilgileri ve dataları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane sisteminden ve hastalara ulaşılarak elde edilmiştir. Çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, tütün ürünü kullanım öyküsü, komorbid hastalıkları, operasyonları, operasyon tipleri, neoadjuvan tedavi alıp almadığı, aldığı postoperatif tedavileri ve komorbid hastalık öyküleri sorgulanmıştır. Çalışmanın başlıca amacı cerrahi uygulanan T4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının uzun dönem prognostik olarak değerlendirilerek literatür ile karşılaştırılmasıdır.

3.2. Preoperatif Yaklaşım

Çalışmaya alınan hastalardan operasyon öncesi, başlıca solunum fonksiyon testleri, postero-anterior akciğer grafileri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer

fonksiyon testleri istenmiştir. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesine yönelik elektrokardiyografi yapılmıştır. Kardiyak problemleri olan hastalar cerrahi öncesinde kardiyoloji bölümü ile konsülte edilmiştir. Gerek duyulan hastalardan ekokardiyografi ve anjiografi istenmiştir. Hastalar var olan ek hastalıklarına göre de ilgili bölümler ile konsülte edilmiş, preoperatif onay ve önerileri alınmıştır. Pulmoner fonksiyonları değerlendirmek amacıyla tüm hastalardan cerrahi öncesinde solunum fonksiyon testi ve karbondioksit difüzyon testi istenmiştir. Solunum kapasitesi düşük olan hastalara akciğer perfüzyon sintigrafisi yapılmıştır. Operasyon öncesi tüm hastalardan akciğerdeki tümörünü değerlendirmek amacıyla bilgisayarlı toraks tomografisi istenmiştir. Toraks BT’de akciğerdeki lenf nodları, tümörün etraf dokular ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) ile de preoperatif lenf nodlarının evrelemesi yapılmıştır. Lenf nodlarında tutulum olan hastalara evreleme amacıyla cerrahi öncesinde endobronşial ultrasonografi ya da mediastinoskopi yapılmıştır. Klinik olarak evrelendirilen hastalara cerrahi planlanarak operasyona alınmıştır. Anesteziyoloji kliniğine preop dönemde konsülte edilerek preoperatif tetkikleri tamamlanan hastalar ameliyattan bir gece önce veya ameliyat sabahı servise yatırılmış en az 8 saat süreli oral alımın kapatılması sağlanarak operasyona alınmışlardır. Preoperatif hazırlık süresince hasta ve hasta yakınlarına olacakları operasyonla ilgili mortalite ve morbidite bilgisi verilerek hastaların aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.3. İntraoperatif Yaklaşım

Hastalara operasyon sabahı ameliyathanede torakal epidural ağrı kataterleri preoperatif dönemde takılmış, başarılı olunamadığı hallerde operasyon sonunda interkostal sinirlere ağrı blokajı uygulanmış ve kontrollü intravenöz analjezi ile hastaların postoperatif ağrı kontrolü sağlanmıştır. Tüm hastalara çift lümenli endobronşial tüp (erkek için 39 F, kadın için 37 F) ile sol selektif entübasyon uygulanmıştır. İnvazif arterial monitörizasyon uygulanmış ve operasyon tarafına subklavyen vene veya juguler vene santral kateter yerleştirilmiştir.

Hastaların solunum fonksiyon kapasitesi, komorbit durumları, ek hastalıkları, tümör lokalizasyonu ve çapı değerlendirilerek yapılacak olan cerrahi yöntem belirlenmiştir. Hastalara standart posterolateral torakotomi insizyonu yapıldıktan sonra latissimus dorsi kası kesilmiş ve serratus anterior kası korunduktan sonra 5. interkostal aralıktan toraksa girilmiştir. Solunum fonksiyon kapasitesi yeterli olan hastalara anatomik rezeksiyon uygulanan vakalarda standart olarak mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Çalışma grubu T4 lokal ileri hastalardan oluştuğu için, çeşitli anatomik yapılara invazyon olabilmektedir. İntraoperatif ihtiyaca göre omurga cerrahisi ve vasküler cerrahi de tecrübeli ekipler operasyona dahil edilmiştir. Hastalara anatomik rezeksiyon sonrasında 1 veya 2 adet toraks dreni yerleştirilmiştir.

3.4. Postoperatif Yaklaşım

Komorbit hastalığı ya da sınırda solunum kapasitesi olup preop dönemde yoğun bakımda takibi planlanmış hastalar dışında tüm hastalar postop operasyon masasında ekstübe edilmiş ve servis yataklarına çıkarılarak monitörize olarak takip edilmişlerdir. Postoperatif ertesi sabah erken saatte oral alımları açılmış, mobilize edilip ve solunum fizyoterapisi başlanmıştır. Hastalar toraks drenleri çekilene kadar postoperatif dönemden başlamak üzere intravenöz antibiyoterapisi altında takip edilmiştir. Oral ve inhaler şekilde bronkodilatatör ve mukolitik tedaviler rutin olarak kullanılmıştır. Hastalar günlük postero-anterior akciğer grafisi ile takip edilip, solunum fizyoterapisi ile giderilemeyen atelektazide, uzamış hava kaçağı ve bronkoplevral fistül şüphelerinde fiberoptik bronkoskopi uygulanmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi drenaj karakteri ve miktarı uygun ise, postoperatif erken dönemde başlanmıştır. Serviste hastalar hipoksi, hiperkarbi, hipoksemi ve hemodinamik instabilite açısından monitörize olarak, parmak oksimetreleri ile yakın takibe alınmıştır. Gerekli görülen hastalarda nazal kanül veya maske ile ek oksijen desteği sağlanıp, bu desteğin yetersiz kaldığı durumlarda noninvazif mekanik ventilasyon desteği sağlanmıştır. Arteryal kan gazı incelemelerinde $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg, dakika solunum sayısı < 30 -35/dk olan ve yardımcı solunum kasları kullanımı, paradoksal solunum, bilinç bozukluğu saptanan hastalar reanimasyon ekibi ile acil konsülte edilerek yoğun bakım ünitesine aktarılıp reentübe edilmişlerdir. Postoperatif ilk 30 gün içinde gerçekleşen ölümler mortalite olarak kaydedilmiştir.

3.5. Patolojik Evreleme

Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflamasının 7. versiyonu Eylül 2009'da yayınlanmış ve Ocak 2010'da yürürlüğe girmiştir. Yeni revizyon Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından organize edilmiş; 100.000'den fazla olgu 19 ülke ve 46 merkezin katılımı ile analiz edilmiştir. Bu analizde, T, N ve M faktörleri ile sağ kalımlar arasındaki bağıntılar irdelenmiş, evrelemedeki değişiklikler bu bağıntılara göre yapılmıştır. 8. TNM Sınıflaması ise, Uluslararası Kansер Kontrolü Birliği ve Amerikan Kansер Komitesi Ortaklığı'nın katılımı ile Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir. Çalışmamızda patolojik evreleme için 8.TNM evreleme sistemi kullanılmıştır. Tümör çapı, tümör etraf dokulara invazyonu, aynı taraf farklı lobda tümör nodülü varlığı gibi T4 tümörlerin özellikleri başta olmak üzere, lenf nodu tutulumu varlığı da patolojik evrelemede kullanılmıştır.

3.6. Çalışmanın Sağkalım Analizi

Hastaların mortalitesi 30 günlük erken dönem, 2 yıllık ve 5 yıllık surveyleri değerlendirilmiştir. Hastaların sağkalım analizinde, yaş, cinsiyet, komorbit hastalıklar, tütün ürünü kullanımı, tümör histopatolojisi, evreleri, yapılan cerrahi rezeksiyonlar, ameliyat öncesi ve sonrasında alınan tedaviler gibi veriler karşılaştırılmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS for Windows Version 21.0 Programı kullanılmış, sayısal değişkenler median [minimum – maksimum] değerler ile özetlenmiştir. Nitelik değişkenler ise, sayı ve yüzde ile gösterilmiş, nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ise, Ki Kare Testi ile incelenmiştir. Sağkalım olasılıkları Kaplan Maier Yöntemi ile belirlenmiş, bağımsız grupların sağkalım eğrileri arasında fark olup olmadığı logrank testi ile incelenmiş, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2011-Aralık 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalına başvuran T4 tümöre sahip küçük hücre dışı akciğer karsinomu olan 80 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara solunum fonksiyon kapasitelerine, komorbid durumlarına ve tümör lokalizasyon ve büyüklüklerine göre farklı rezeksiyonlar uygulanmıştır. Çalışmada, hastaların T4 olarak değerlendirilmesine neden olan tümör çapının 7 cm'den büyük olması, aynı taraf akciğer farklı lobda tümör nodülü olması ve diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, aort, vertebra, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör gibi etkenlerin sağ kalıma etkileri ön planda olmak üzere, histopatolojik tip, evre gibi etkenler değerlendirmeye alınmıştır. T4 tümör nedeniyle cerrahi uygulanan 80 hastanın 71'i erkek, 9'u kadın cinsiyetinde (tablo 20) olup, opere edilen tüm olgulara R0 rezeksiyon yapılmıştır. Ortalama yaş 62 ± 7.74 (Dağılım: 44-79), tütün ürünü kullanım miktarı 28.8 ± 24.3 paket yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmada yer alan 43 (%53,8) hastanın komorbiditesinin mevcut olduğu ve 37 (%46,2) hastanın herhangi bir ek hastalığının olmadığı saptanmıştır. Tablo 20'de çalışmaya dahi edilen hasta grubunun demografik olarak değerlendirmesi yer almaktadır.

Çalışmada 80 hastaya mevcut tümör boyutu, lokalizasyonu ve etraf dokularla olan ilişkilerine göre farklı rezeksiyon tipleri uygulanmıştır. 36 (%45)

hastaya lobektomi, 22 (%27,5) hastaya pnömonektomi, 22 (%27,5) hastaya ise extended rezeksiyonlar uygulanmıştır.

Tablo 20. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Değişkenler		n	%
Ortalama Yaş	62±7.74		
Yaş	<65	51	63.7
	>65	29	36.3
Cinsiyet	Kadın	9	11.2
	Erkek	71	88.8
Komorbidite	Yok	37	46.2
	Var	43	53.8
Tütün Ürünü Kullanımı	İçiyor	44	55
	Ex-smoker	16	20
	Yok	20	25

Extended rezeksiyonlar; akciğer rezeksiyonu beraberinde atrium rezeksiyonu, toraks duvar rezeksiyonu, vertebra rezeksiyonlarını kapsamaktadır. Ortalama tümör çapı 7.78±2.33 cm olarak bulunmuştur.

Hastalar histopatoloji olarak sınıflandırıldığında, 21 (%26.3) hastada adenokarsinom, 51 (%63.7) hastada skuamöz hücreli karsinom, 5 (%6.3) hastada pleomorfikkarsinom, 3 (%3.7) hastada ise tümör tipi büyük hücreli karsinom tespit edilmiştir.

8.TNM'ye göre hastalar evrelendirildiğinde, 71 (%88.8) hasta evre IIIA, 9 (%11.2) hasta evre IIIB olarak sınıflandırılmıştır. Patolojik evrelendirme ile lenf nodu tutulumlarına göre bakıldığında, 44 (%55) hasta N0, 27 (%33.8) hasta N1, 9 (%11.2) hasta ise N2 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 21. Çalışma Grubunun Operasyon ve Tümör Özellikleri

Değişkenler		n	%
Operasyon	Lobektomi	36	45
	Pnömonektomi	22	27.5
	Extended Rezeksiyon	22	27.5
Histopatoloji	Adenokarsinom	21	26.3
	Skuamözkarzinom	51	63.7
	Pleomorfik	5	6.3
	BHC	3	3.7
Ortalama Tümör Çapı (cm)		7.78±2.33	
Evre	IIIA	71	88.8
	IIIB	9	11.2
N Durum	N0	44	55
	N1	27	33.8
	N2	9	11.2

Çalışmaya alınan 80 hastanın yapılan postoperatif 30 günlük sağ kalım analizlerinde, 13 hastada (%16,3) 30 günlük mortalite izlenmiştir. 13 hastanın 12'si (%92,3) erkek, 1'i (%7,7) kadın, ortalama yaşları 64.3±7.06 olup, bütün

ürünü kullanım süresi 26.1 ± 25.9 paket/yıl olarak tespit edilmiştir. 7 hastada kardiyak, endokrinolojik ve solunumsal ana başlıklarında gruplandırılmak üzere komorbiditenin mevcut olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 22. 30 Günlük Erken Dönemde Kaybedilen Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler		n	%
Ortalama Yaş	64.3 ± 7.06		
Yaş	<65	7	53.8
	>65	6	46.2
Cinsiyet	Kadın	1	7.7
	Erkek	12	92.3
Komorbidite	Yok	6	46.2
	Var	7	53.8
Komorbidite Tipi	Kardiyak	5	38.5
	Solunumsal	2	15.4
	Endokrinolojik	4	30.8

Akciğer kanseri gibi diğer kanserler türlerinin risk faktörleri arasında yer alan ileri yaşa sahip hasta grubu çalışma grubu içerisinde erken dönem mortaliteye etkileri içerisinde istatistiki olarak değerlendirilmiş olup, 65 yaş üstü ve altı grup arasında erken dönem mortaliteye etkileri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,417$).

Tablo 23. Yaş Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

Değişkenler		30 Günlük Mortalite		p-Değeri
		Yok n: (%)	Var n: (%)	
Ortalama Yaş		61.7±7.8	64.3±7.06	
Yaş	<65	44 (65.7)	7 (53.8)	0.417
	>65	23 (34.3)	6 (46.2)	

Kanser türlerinin risk faktörleri arasında yer alan cinsiyet faktörü açısından erken dönem mortaliteye etkileri için hasta grubu istatistiki olarak karşılaştırılmış olup, erkek ve kadın cinsiyeti arasında erken dönem mortaliteye etkileri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.657).

Tablo 24. Cinsiyet Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

Değişkenler		30 Günlük Mortalite		p-Değeri
		Yok n: (%)	Var n: (%)	
Cinsiyet	Kadın	8 (11.9)	1 (7.7)	0.657
	Erkek	59 (88.1)	12 (92.3)	

30 günlük erken dönemde kaybedilen 13 hastanın 8'ine (%61,5) pnömonektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu, 5'ine (%38,5) ise lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Ameliyat tekniğinin erken dönem mortaliteye neden olması açısından değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.268$).

Tablo 25. Operasyon Tipinin Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

Değişkenler		30 Günlük Mortalite		p-Değeri
		Yok n: (%)	Var n: (%)	
Operasyon	Lobektomi	37 (55.2)	5 (38.5)	0.268
	Pnömenektomi	30 (44.8)	8 (61.5)	

1 hastaya lobektomi ve atrium rezeksiyonu olmak üzere extended rezeksiyon uygulanmıştır. 12 hastada ise, standart akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Ameliyat prosedürü açısından yapılan istatistiki değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.137$). 10 (%76,9) hastaya ameliyat öncesi herhangi bir ek tedavi uygulanmamış, 3 (%23.1) hasta ise neoadjuvan tedavi almıştır. 30 günlük erken mortalite açısından analiz

edildiğinde, preoperatif tedavi alımının erken dönem mortaliteye etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 26. Rezeksiyon Tipinin Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

Değişkenler		30 Günlük Mortalite		p-Değeri
		Yok n: (%)	Var n: (%)	
Rezeksiyon	Non-Extended Rezeksiyon	49 (73.1)	12 (92.3)	0.137
	Extended Rezeksiyon	18 (26.9)	1 (7.7)	

Tablo 26. Neoadjuvan Tedavi Faktörünün 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

Değişkenler		30 Günlük Mortalite		p-Değeri
		Yok n: (%)	Var n: (%)	
Neoadjuvan Tedavi	Yok	56 (83.6)	10 (76.9)	0.563
	Var	11 (16.4)	3 (23.1)	

Hastaların ameliyat öncesinde kardiyak, solunumsal ve endokrinolojik çeşitli ek hastalıklara sahip olması ameliyat esnasında ve sonrasında önemli oranda risk oluşturabilmektedir. Özellikle postoperatif hasta takibinde var olan ek hastalıklar yoğun bakım ve servis yatış süresinde uzamaya sebep olabilmektedir. Yatış süresindeki uzamalar özellikle hastane enfeksiyonu gelişmesi gibi durumların riskini artırabilmektedir. Hastalarda bu gibi komorbidite varlığı postoperatif erken dönemde hastaların kaybında çok önemli rol oynamaktadır. Hasta grubumuz içerisinde 30 günlük erken dönemde kaybedilen hasta grubu araştırıldığında, kaybedilen 13 hastadan 7 tanesinde komorbidite varlığı tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında 30 günlük dönemde komorbidite varlığının mortaliteye neden olması açısından hasta verileri analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.994).

Tablo 27. Komorbidite Varlığı ve Tipinin 30 Günlük Mortalite Üzerine Etkisi

Değişkenler		30 Günlük Mortalite		p-Değeri
		Yok n: (%)	Var n: (%)	
Komorbidite	Yok	31 (46.3)	6 (46.2)	0.994
	Var	36 (53.7)	7 (53.8)	
Komorbidite Tipi	Kardiyak	23 (34.3)	5 (38.5)	0.775
	Endokrinolojik	10 (14.9)	2 (15.4)	0.966
	Solunumsal	9 (13.4)	4 (30.8)	0.121

Yapılan çalışmada intraoperatif mortalite saptanmamıştır. 30 günlük mortalite araştırmasında kaybedilen 13 hastanın yapılan analizinde ölüm sebepleri olarak postoperatif kardiyak problemler, yoğun bakım yatışı, pnömoni ve solunumsal yetmezlik olarak tespit edilmiştir. Postoperatif kanama sebebiyle mortalite tespit edilmemiştir.

Akciğer kanserinin erken teşhisinin hala önemli bir sorun olması sebebiyle, hastalar ilk tanı esnasında genellikle ileri evrelerde karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanserinin sıklıkla görülmesi ve erken teşhisindeki zorluklar nedeniyle, ölüm sebepleri arasında üst sıralarda yer almaktadır. Akciğer kanseri ve diğer maligniteler ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle uzun dönem sağ kalım süreleri ile ilgili olmaktadır. Akciğer kanseri ile ilgili survey çalışmalarında, özellikle ileri evrelerde 2 yıllık ve 5 yıllık sağ kalımlardan söz edilmektedir. Çalışma grubumuzu oluşturan 80 kişilik hasta grubunun istatistiki analizleri yapıldığında hastaların median sağ kalımı 17 ay, ortalama sağ kalım ise $34 \pm 4,3$ ay olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların 2 yıllık sağ kalımı %39,9 iken, 5 yıllık sağ kalımı %23,5 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmada dahil edilen 80 hastanın 2 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım süreleri ve bu süreye etki eden faktörler çeşitli analiz yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan 80 hastanın cinsiyet olarak çoğunluğunu 71 hasta ile erkek hasta grubu oluşturmakta olup, kadın hasta grubunda 2 yıllık sağ kalım %33,3, 5 yıllık sağ kalım %11,1 olarak bulunmuştur. İstatistiki

analizlere göre cinsiyetin 2 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım üzerine etkisinde herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır.

65 yaş altı hastalardan 51 kişilik hasta grubunda 2 yıllık sağ kalım %43,1, 5 yıllık sağ kalım %20,5 ve median sağ kalım süresi 17 ay olarak bulunmuştur. 65 yaş üstü diğer 29 kişilik hasta grubunda ise, 2 yıllık sağ kalım %26,5, 5 yıllık sağ kalım %26,5 ve median sağ kalım süresi 14 ay olarak bulunmuştur. Hasta grubunun yaş faktörü açısından yapılan istatistik değerlendirmede anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 28. Yaş, Cinsiyet ve Operasyon Yönünün Genel Sağ Kalıma Etkisi

Değişkenler		n	2 Yıllık Sağ Kalım %	5 Yıllık Sağ Kalım %	Sağ Kalım (Ay)	CI %95	p-Değeri
Cinsiyet	Kadın	9	33.3	11.1	17	9-20	0.580
	Erkek	71	38.6	29.6	15	7-26	
Yaş	<65	51	43.1	20.5	17	4-29	0.549
	>65	29	26.5	26.5	14	5-22	
Taraf	Sağ	40	32	21	14	10-17	0.331
	Sol	40	44.2	28.1	18	9-26	

T4 tümörü olan hasta grubuna rezeksiyon tipi olarak lobektomi ve pnömonektomi uygulanmıştır. Her iki rezeksiyon tipinde de hastalara mediasten lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Lobektomi yapılan 42 hastada 2 yıllık sağ kalım %39,4, 5 yıllık sağ kalım %32,8; pnömonektomi yapılan 38 hastada ise, 2 yıllık sağ kalım %36,5, 5 yıllık sağ kalım %10,7 olarak bulunmuştur. Rezeksiyon tipinin sağ kalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Rezeksiyon yapılan hastaların 19'unda mevcut rezeksiyona ek olarak atrium, vertebra, aort ve büyük damarlar gibi invazyon bölgesine göre genişletilmiş rezeksiyonlar uygulanmıştır. Genişletilmiş (extended) rezeksiyon yapılan hasta grubunda 2 yıllık sağ kalım %48,8, 5 yıllık sağ kalım %19,5, median sağ kalım süresi ise 22 ay olarak bulunmuştur. Genişletilmiş rezeksiyon yapılan hastalar sağ kalım açısından istatistiki olarak değerlendirilmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalar histopatolojik tiplerine göre sağ kalıma etkisi açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubu adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, pleomorfikkarsinom ve büyük hücreli karsinomdan oluşmaktadır. Sağ kalım süresi olarak en uzun süreler 2 yıllık sağ kalım %79,6, 5 yıllık sağ kalım %33,6 olmak üzere skuamöz hücreli karsinoma aittir. Sağ kalım oranı en düşük tümör tipi ise, büyük hücreli karsinomdur. Histopatolojik tiplere göre sağ kalım oranları belirgin farklılık göstermekle beraber, sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 29. Rezeksiyon Şeklinin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Değişkenler		n	2 Yıllık Sağ Kalım %	5 Yıllık Sağ Kalım %	Sağ Kalım (Ay)	CI %95	p-Değeri
Rezeksiyon	Lobektomi	42	39.4	32.8	17	13-20	0.293
	Pnömonektomi	38	36.5	10.7	14	7-20	
Rezeksiyon	Non-Extended	61	34.5	24.7	14	10-17	0.195
	Extended	19	48.8	19.5	22	9-35	

Tablo 30. Tümör Histopatolojisinin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Değişkenler		n	2 Yıllık Sağ Kalım %	5 Yıllık Sağ Kalım %	Sağ Kalım (Ay)	CI %95	p-Değeri
Histopatoloji	Adenokarsinom	21	23.8	9.5	14	9-18	0.005
	Skvamöz Karsinom	51	79.6	33.6	20	8-31	
	Pleomorfik	5	40	-	10	7-12	
	BHC	3	-	-	2	0-5	

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomların evrelendirmesinde kullanılan 8. TNM evrelendirme sisteminde bir tümörün T4 olması için tümör çapı>7 cm olması, aynı taraf akciğer farklı lobda tümör nodülü bulunması ve mediasten-atrium-büyük damarlara invazyonu gibi özelliklerinden herhangi birine sahip olması gerekir. Bu özelliklerin varlığına göre yapılan sağ kalım analizlerinde en uzun süreli sağ kalıma sahip grup tümör çapının 7 cm'in üzerinde olduğu grupta mevcuttur. Bu grupta 2 yıllık sağ kalım %38,8, 5 yıllık sağ kalım %29,6'dır. En az sağ kalıma sahip grup ise "aynı akciğer farklı lobda tümör nodülüne sahip" grupta mevcuttur. 2 yıllık sağ kalım %40 olarak tespit edilse de, 5 yıllık sağ kalımdan söz edilememiştir. T4 özelliklerine göre belirgin sağ kalım farklılıkları olsa da istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 31. T4 Tümör Özelliklerinin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Değişkenler		n	2 Yıllık Sağ Kalım %	5 Yıllık Sağ Kalım %	Sağ Kalım (Ay)	CI %95	p-Değeri
Tip	Çap	57	38.8	29.6	15	8-21	0.832
	İnvazyon	18	45.1	-	20	5-34	
	Farklı Tümör Odağı	5	40	-	14	0-29	

T4 tümörler eşlik eden mediastinal lenf nodu tutulumuna göre evrelendirilmektedirler. Patolojik evrelemede, N0 ve N1 lenf nodu tutulumuna sahip tümörler Evre IIIA'ya, N2 tutulumu olan tümörler Evre IIIB'ye dahil edilmektedir. Yapılan analizde Evre IIIB'nin 2 yıllık sağ kalım oranı yüksek olsa da, 5 yıllık sağ kalımdan söz edilememektedir.

Lenf nodu tutulumu istasyonuna göre yapılan sağ kalım analizlerinde, hasta grubunda lenf nodu tutulumu olmayan N0 hasta grubu %29.6 oranında 5 yıllık sağ kalıma sahiptir. Fakat median sağ kalım süresi 14 aydır. N2 pozitif hasta grubunda ise, median sağ kalım süresi 24 aydır, ancak 5 yıllık sağ kalımdan bahsedilememektedir. N2 hasta grubu sayıca az olmakla beraber N2 pozitif hasta grubu postoperatif kemoradyoterapi almıştır. Lenf nodu tutulumu faktörü istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

T4 tümörler çap büyüklüğü ve atrium ya da büyük damar invazyonları sebebiyle rezektabl olmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Bu aşamada neoadjuvan tedavi uygulanarak rezektabilitate artırılmaya çalışılmaktadır. Ya da preoperatif N2 pozitifliği kanıtlanan hastalarda neoadjuvan tedavi uygulanarak lenf nodları tutulumunun tedavi edilmesi ve operasyona uygun hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda 14 hastaya neoadjuvan tedavi uygulanmıştır. Sağ kalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 32. Tümör Evre ve Lenf Nodu Tutulumunun Genel Sağ Kalıma Etkisi

Değişkenler		n	2 Yıllık Sağ Kalım %	5 Yıllık Sağ Kalım %	Sağ Kalım (Ay)	CI %95	p-Değeri
Evre	IIIA	71	37.7	27.5	15	11-18	0.577
	IIIB	9	55.6	-	24	0-65	
N Grup	0	44	33.4	29.6	14	10-17	0.741
	1	27	45	-	22	13-30	
	2	9	41.7	-	24	0-65	

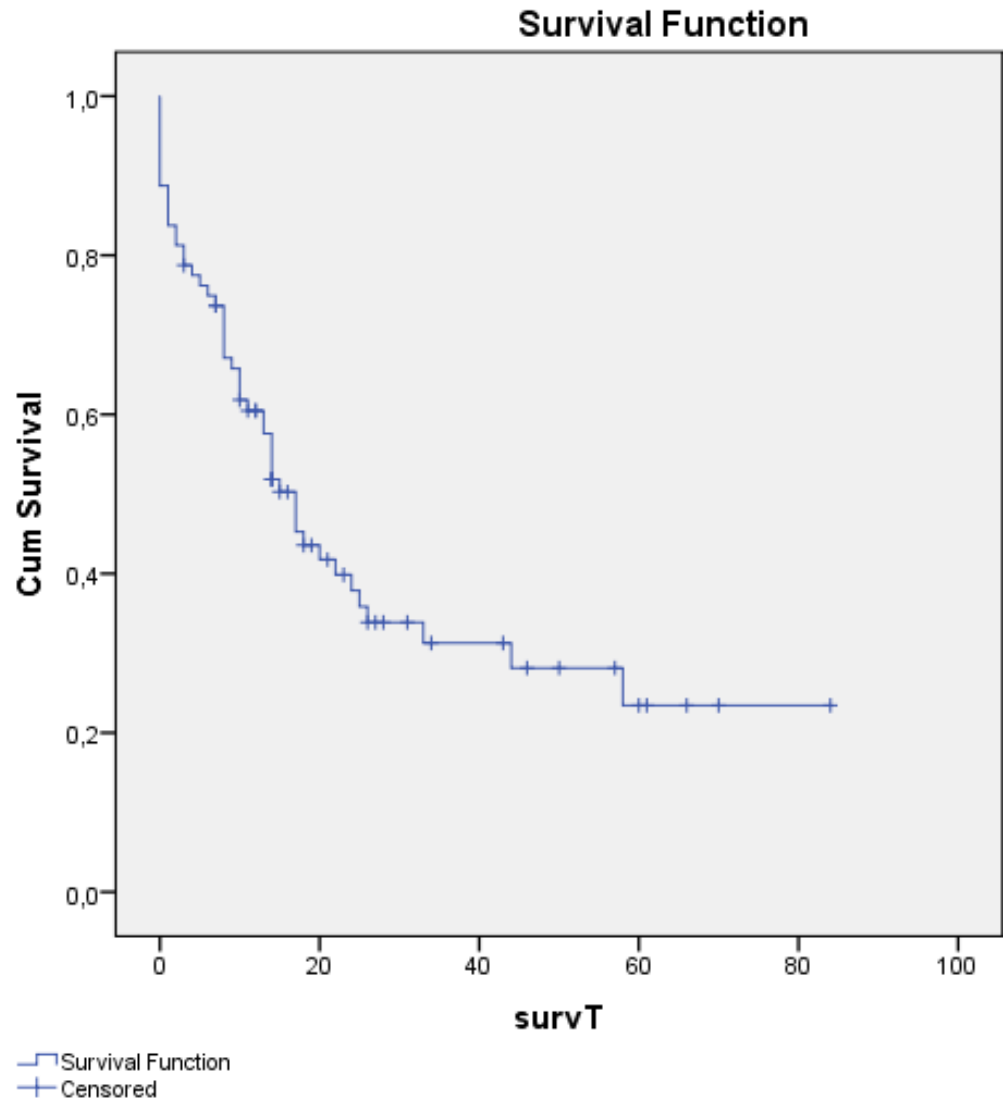
T4 tümöre sahip hastalar 8.TNM sınıflamasına göre en iyi sonuçla dahi Evre IIIA grubuna dahil olduklarından, standart olarak adjuvan kemoterapi almaktadır. 62 kişilik hasta grubu postoperatif dönemde adjuvan tedavi almıştır. Bu grupta 2 yıllık sağ kalım %44,6, 5 yıllık sağ kalım %28.9 olarak bulunmuştur. Adjuvan tedavi varlığı sağ kalım açısından istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

80 kişilik hasta grubunun genel sağ kalım analizi Kaplan Meier yöntemi ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan 80 hastanın ortalama takip süresi 13 ay ve median sağkalımı 17 ay bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların 2 yıllık sağ kalımı %39.9 iken, 5 yıllık sağkalımı ise %23.5 olarak saptanmıştır. Genel sağ kalımın Kaplan Meier yöntemine göre grafiksel görünümü şekil 3'te gösterilmiştir.

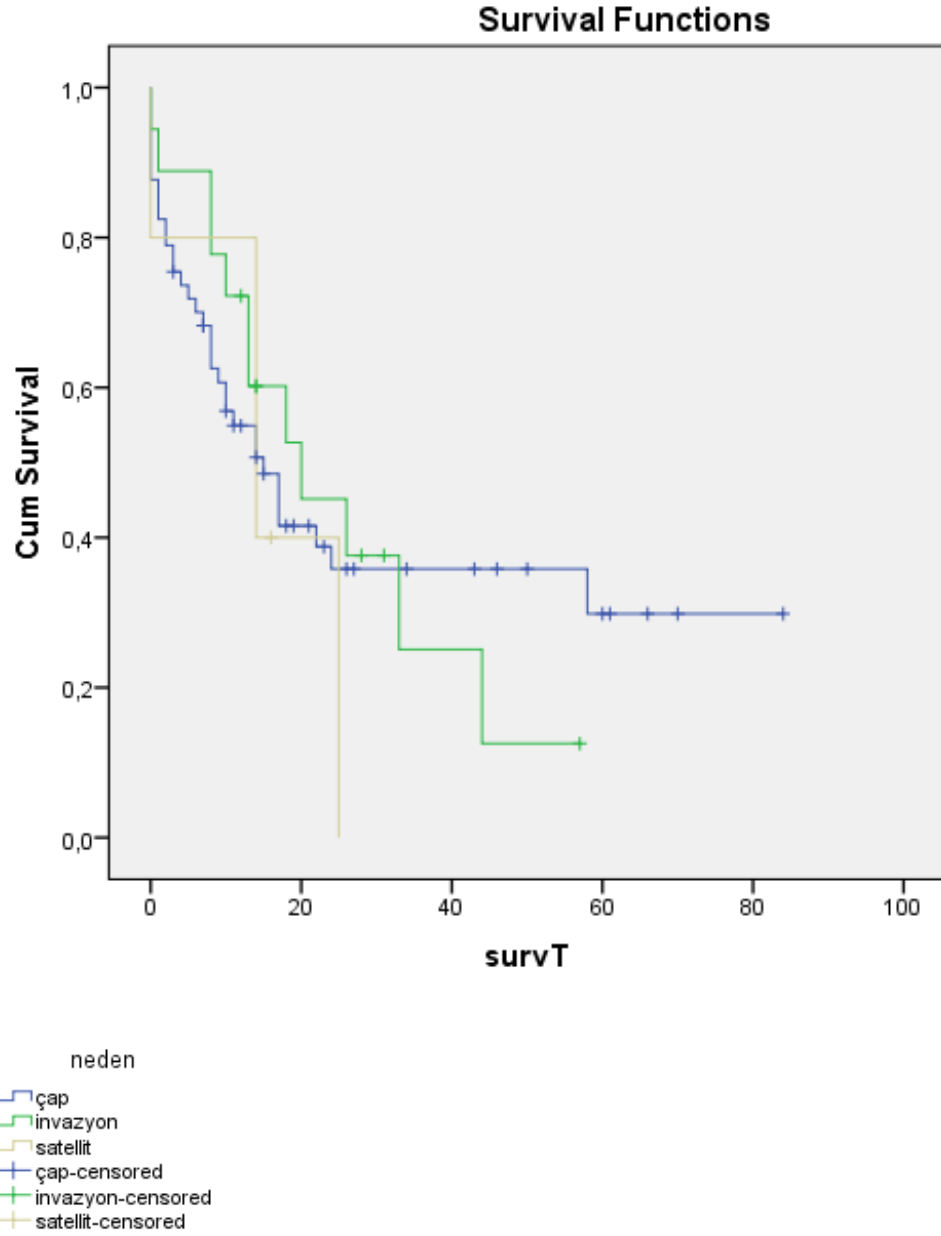
Tablo 33. Tedavi Şeklinin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Değişkenler		n	2 Yıllık Sağ Kalım %	5 Yıllık Sağ Kalım %	Sağ Kalım (Ay)	CI %95	p-Değeri
Neoadjuvan Tedavi	Yok	66	40.8	29.3	9	12-24	0.298
	Var	14	28.6	-	11	4-17	
Adjuvan Tedavi	Yok	18	83	-	4	1-7	<0.001
	Var	62	44.6	28.9	37	22-39	

8.TNM evreleme sistemine göre T4 tümörler heterojen bir tümör grubu olup, 7 cm'den büyük çaplı tümörler, farklı lobda satellit nodül saptanan ve diyafragma, intraperikardial pulmoner arter ven, vertebra, karina, atrium invazyonu özelliğindeki tümörler bu gruba dahil edilmektedir. Çalışmamızda en iyi sağkalım çap faktörüne göre T4 olarak değerlendirilen hastalarda 2 yıllık sağ kalım %38,8, 5 yıllık sağ kalım %29,6 olarak saptanmıştır. En kötü sağkalım ise, satellit tümör nedeniyle bu gruba dahil edilen hastalarda olup, 5 yıllık sağkalım tespit edilememiştir. T4 özelliklerine Kaplan Meier yöntemine göre yapılan analizin grafiksel görünümü şekil 4'te gösterilmiştir.



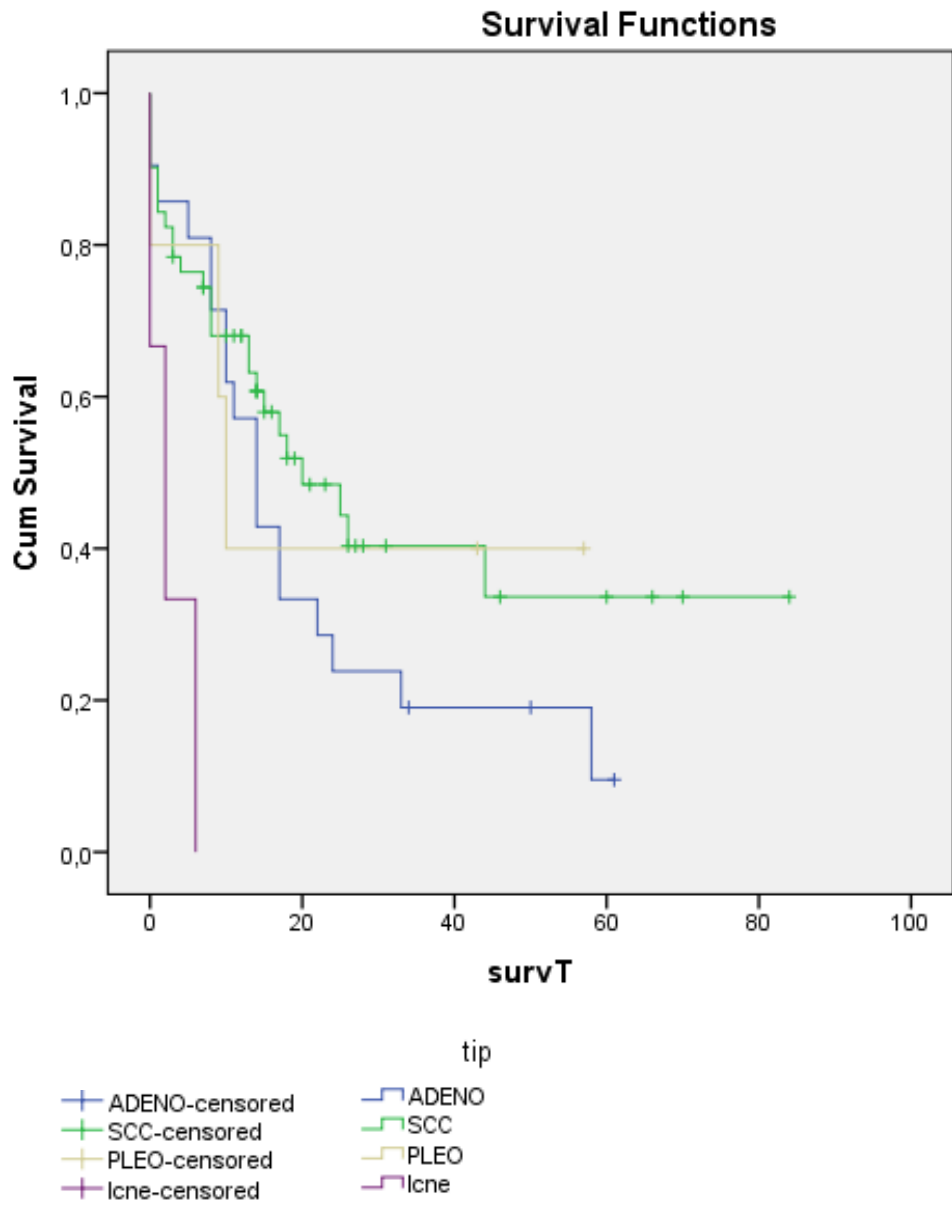
Şekil 3. Kaplan Meier Genel Sağ Kalım Grafiği



Şekil 4. Tümör Özelliklerine Göre Kaplan Meier Sağ Kalım Grafiği

Hastalar tümör histopatolojilerine göre sağ kalıma etkisi açısından Kaplan Meier yöntemine göre değerlendirilmiştir. Hastaların tümör tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, pleomorfikkarsinom ve büyük hücreli karsinomdan oluşmaktadır. Sağ kalım süresi olarak en uzun süreler 2 yıllık sağ

kalım %79,6, 5 yıllık sağ kalım %33.6 olmak üzere skuamöz hücreli karsinoma aittir. Bu grupta ise, sağ kalım oranı en düşük tümör tipi büyük hücreli karsinomdur. Histopatolojik tiplere göre sağ kalım oranlarının Kaplan Meier yöntemine göre grafiksel görünümü şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5. Tümör Histopatolojisine Göre Kaplan Meier Sağ Kalım Grafiği

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde kanserle ilişkili ölüm sebepleri arasında en başta gelen akciğer kanseri tüm tütün ürünü karşıtı kampanya ve yasalara karşın her yıl 1 milyona yakın insanın ölümüne yol açmaktadır. Yüksek oranda maliyet, morbidite ve mortaliteye neden olan akciğer kanserlerinde dünya genelinde birçok önleyici çalışma ve kampanya gerçekleştirilmiş, tütünle mücadeleyle ilgili yasalar yürürlüğe konmuş, ancak yeterli başarı sağlanmamıştır. Histopatolojik olarak cerrahi rezeksiyona aday olan küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Ancak tanı anında hastaların büyük çoğunluğu ileri evre olduğundan az bir kısmı opere edilebilmekte ve tüm evreler göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım %15'i geçmemektedir. Akciğer kanserinin geç semptom vermesi ve hala kapsamlı tarama yöntemlerinin ortaya koyulamaması sebebiyle, akciğer kanseri hastaları ilk tanı esnasında karşımıza ileri evrelerde çıkmaktadır. İleri evrelerde tespit edilen bu hasta grubu, akciğer kanseri hastaları popülasyonunda geniş yer tutmaktadır. Bütün bu akciğer kanseri hasta grubunda hastaların yalnızca %18'i opere edilebilmektedir. TNM evrelemesinde bir önceki evrelemede T3 olarak değerlendirilen 7 cm'den büyük çaplı tümörler ve diyafragma invazyonu T4 olarak adlandırılmış ve IASCL tarafından yeni evrelemeyle ilgili dünya çapında sağkalım dataları toplanarak bir sonraki evrelemede değişiklik gerekliliği için çalışmalar yapılmaktadır. Biz de bu doğrultuda T4 grubuna sahip tümörlerin ve bu grubu oluşturan subgrupların karşılaştırmalı sağkalım analizini yaparak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Tedavi prensibi olarak T4 tümörlerde, lenf nodu tutulumuna göre N0-N1 M0 hasta grubunda standart tedavi olarak cerrahi önerilmektedir. Preoperatif N2 varlığı tespit edilen hastalarda indüksiyon tedavisi ardından cerrahi yapılması önerilmektedir. Osaki T. ve arkadaşlarının T4N0-2M0 KHDAK'li 76 hastanın incelendiği çalışmalarında, T4N0-1 KHDAK'nın tedavisinde cerrahinin sağ kalım açısından çok önemli olduğu belirtilmiş, yaklaşık %20 beklenen 5 yıllık sağ kalım ile agresif cerrahi rezeksiyonun değerlendirilmesini hak ettiği vurgulanmıştır³⁷.

T4 tümörlerde komplet rezeksiyon hasta sağ kalımı açısından oldukça önemlidir. Çalışma grubumuzdaki opere edilen 80 hastanın tamamına R0 rezeksiyon uygulanmıştır. Pitz CC. ve arkadaşlarının çalışmalarında, 1977 ile 1993 yılları arasında 89 hastaya primer küçük hücreli olmayan T4 karsinomları rezeksiyonu yapıldığı, 34 hastada (%38.2) tam, 55 hastada (%61.8) ise R0 olmayan rezeksiyonların uygulandığı belirtilmiş, sağ kalım süresi hesaplanarak geç mortalite açısından risk faktörleri belirlenmiştir. Genel hastane mortalitesinin %19,1 (n=17) olduğu, ortalama 5 yıllık sağ kalımın tüm hastalar için %23.6, tam rezeksiyonu olan hastalar için %46.2 ve eksik rezeksiyonu olan hastalar için %10.9 (p=0.0009) olduğu bildirilmiştir. Yaş, mediastinal lenf nodu tutulumu, operatif prosedür tipi ve postoperatif radyoterapinin sağ kalımı önemli ölçüde etkilemediği vurgulanmıştır³⁸. Adı geçen çalışma ve benzer çalışmalar T4 tümörlerde R0 rezeksiyonunun ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin temel ayrım noktalarından biri de, tümör histopatolojisidir. Farklı histopatolojik özelliklere göre tedavi yaklaşımı değişebilmektedir. Hsu CP. ve arkadaşlarının çalışmalarında, 1984-1994 yılları

arasında 111 T4 akciğer kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, hastaların 91'i erkek, 20'si kadın, ortalama yaşların sırasıyla 61.8 ve 55.3 olduğu, hücre tiplerinin 57 skuamöz hücreli karsinom, 42 adenokarsinom ve 12 çeşitli maligniteyi içerdiği 58 hastaya cerrahi uygulandığı, bu 111 hastanın ortalama median sağkalım süresinin 9,1 ay olduğu, sağkalım oranlarının 1, 2, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %38.0, %20.4, %15.3 ve %5.5 olduğu, 24 (%21,6) komplikasyonun ve 8 (%7,2) hastane mortalitesinin olduğu, plevral tutulumların çoğuna adenokarsinomlar neden olurken, küratif rezeke edilen tümörlerin çoğu skuamöz hücreli karsinomlar olduğu bildirilmiş ve çalışmada en uzun sağkalım süresinin skuamöz hücreli karsinom hastalarında olduğu söylenmiştir³⁹. Rao J. ve arkadaşlarının çalışmalarında, Nisan 1997 ile Haziran 2005 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri rezeksiyonu yapılan ve patolojik muayenede onaylanmış satellit nodülleri bulunan tüm hastaların değerlendirildiği, rezeksiyon yapılan 1.276 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının incelendiği, adenokarsinomun skuamöze karşı 3 yıllık sağ kalımın %75'e karşı %69 olduğu (p=0.0026)bildirilmiştir⁴⁰. Çalışma grubumuzda da, 2 yıllık %79.6, 5 yıllık %33.6 sağ kalım oranlarıyla en uzun süre skuamöz hücreli karsinom hastalarına ait olduğu saptanmıştır. 2. sırada 2 yıllık %23.8, 5 yıllık %9.5 sağ kalım oranlarıyla adenokarsinomlar yer almakta olup, en kısa süreli sağ kalımın büyük hücreli karsinom grubuna ait olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümör boyutu, lokalizasyonu ve etraf dokularla ilişkisine göre çeşitli operasyon teknikleri uygulanmaktadır. Bu

operasyon tekniklerinin sağ kalıma olumlu ya da olumsuz etkileri olabilmektedir. Marulli G. ve arkadaşlarının çalışmalarında, 27'si erkek, 8'i kadın hastadan oluşan ve yaş ortalaması 63 ± 8.6 yıl olan 35 hastanın 1994-2015 yılları arasında opere edildiği, 19 hastada (%54.3) pnömonektomi, 16 hastada (%45.7) lobektomi uygulandığı, mortalitenin %2.9, morbiditenin ise %37.1 olduğu, pnömonektomi uygulanan hastalarda lobektomi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bir morbidite oranı olduğu (%52'ye karşı %18.7; $p=0.003$) bildirilmiştir. Aynı çalışmada lobektomi yapılan grupta sağ kalımın pnömonektomi uygulanan gruba göre sağ kalım süresinin daha fazla olduğu gözlenmiştir⁴¹. Çalışma grubumuzda 42 hastaya lobektomi, 38 hastaya pnömonektomi uygulanmıştır. Lobektomi grubunda 2 yıllık %39.4, 5 yıllık %32.8, pnömonektomi grubunda ise, 2 yıllık %36.5, 5 yıllık % 10.7 sağ kalım oranları izlenmiştir.

Çalışma grubumuzu oluşturan T4 tümörlerin 3 temel kriteri mevcuttur. Bunlardan biri 8. TNM evreleme yöntemiyle birlikte bu gruba dahil edilen tümör çapının 7 cm'den büyük olduğu gruptur. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalardan Li Q. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Ulusal Kansere Veritabanında 2010-2013 yılları arasında tanı konulan klinik T4N0-2M0 KHK olan hastalar sorgulanmıştır. 1588 vakadan oluşan çalışmada önceki evreleme yöntemine göre T3 grubunu oluşturan bu hastalar 8. TNM evrelemesine göre detaylı olarak karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak, sadece diğer T4 özelliklerine sahip olan hastalar, tümör boyutu sadece >7 cm olan hastalardan daha iyi sağkalım göstermiştir (tehlike oranı (HR) 0.75,% 95 güven aralığı (CI) 0.62-0.92, $p = 0.016$). T4 tümörler için, tümör boyutu ≤ 7 cm N0-1 NSCLC olan

hastalarda cerrahinin mümkün olduğunca uygulanması gerektiği belirtilmiştir⁴². Diğer bir çalışma olan Song YT. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sublobar rezeksiyon, lobektomi veya pnömonektomi uygulanan Evre IIIA KHDAK (T4N0M0) olan 3008 hasta incelenmiştir. Postoperatif adjuvan kemoterapi ve bazı hastalarda radyoterapi uygulanmıştır. Sonuç olarak >7 cm tümörleri olan 21-65 yaşları arasındaki hastalarda, 5 yıllık genel sağkalım %39.7 (p=0.0260) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, postoperatif kemoterapi ve radyoterapi alan 0-7 cm tümörlü 21-65 yaşındaki hastalarda potansiyel olarak sağkalım avantajı sağlamıştır (tüm ölüm nedenleri için: tehlike oranı 0.414, %95 güven aralığı 0.251-0.684). Postoperatif kemoterapi tedavisinin 7 cm'den büyük olan tüm hastaların sağkalımını artırdığı gözlenmiştir⁴³. Çalışma grubumuzdaki tümör çapı 7 cm'den büyük olduğu popülasyonun sağ kalım oranları 2 yıllık %38.8, 5 yıllık %29.6 olarak bulunmuş olup, litatürle karşılaştırıldığında uyumlu olduğu gözlenmiştir.

T4 tümör özelliklerinden bir diğeri de, tümörün diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürrenlarengeal sinir, özofagus, vertebra, karina gibi yapılarından herhangi birini invaze olmasıdır. İnvazyon kriteri ile ilgili yapılan çalışmalardan Darteville P. ve arkadaşlarının çalışmalarında, minimal nodal tutulumlu T4 tümörlü hastalarda (N0 veya N1 hastalığı) cerrahi yöntemle fayda görebildiği, toraks cerrahisi merkezinde 1984-2006 yılları arasında T4 tümör rezeksiyonu yapılan 271 hastada sağ kalım özelliklerinin retrospektif analizinin yapıldığı çalışmada, hastaların 92'sinde karina tutulumu, 39'unda greft gerektiren superior vena kava (SVK) invazyonu, 14'ünde tümör, mediasten, kalp

ve büyük damarları (aort ve proksimal invaze eden ana akciğer damarları) bulunduğu bildirilmiştir. Hastaların 221'inin erkek ve 50'sinin kadın olduğu, yaş ortalamasının 56,3 olduğu ve sadece 75 (%27,6) hastaya indüksiyon tedavisi uygulandığı bildirilmiştir. Akciğer rezeksiyonunun 115 sağ pnömonektomi (%42,4), 19 sol pnömonektomi, 111 lobektomi ve 26 kama rezeksiyonundan oluştuğu; akciğer, göğüs duvarı ve subklavian damar rezeksiyonu yapılan torasik giriş tümörlü 126 hastanın 35'inde ilk torasik omurun spinal kanalla ilişkili üç veya dördüncü seviyede kombine bir “en blok” rezeksiyonu yapıldığı, 39 SVC rezeksiyonu, 17 hastaya kombine sağ karinal pnömonektomi gerektiği, 9 operasyonun ise kardiyopulmoner bypass (CPB) altında yapıldığı belirtilmiştir. 139 hastaya (%51,2), 109 vakada radyasyon tedavisi dahil adjuvan tedavi uygulandığı ve tüm hastaların takiplerinin tamamlandığı bildirilmiştir. Genel 30 gün mortalite ve morbidite oranlarının sırasıyla %4 ve %35 olduğu, ameliyat sonrası ölüm, karin rezeksiyonu olan 6 hastada (%6,5), 1'inde (%0,8) superior sulkus tümörlü, 3'ünde (%7,6) SVC invazyonu, 1'inde mediastende (%7,1) meydana geldiği bildirilmiştir. Ortalama sağ kalımın 28 ay olduğu, toplam 5 yıllık sağ kalım oranının %38,4 olduğu gösterilmiştir⁴⁴. Dartevell P. ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, 25 karina pnömonektomisi dahil 50 SVC rezeksiyonda ameliyat sonrası mortalite oranının % 8 olduğu, N0 – N1 grubunda 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %46,6 ve %37,7 olduğu, sağ torakotomi ile sağ karinal pnömonektomi yapıldığı, sternotominin sol karinal pnömonektomi veya sadece karina rezeksiyonu için tercih edildiği, 8 sağ üst lobektomi, 123 sağ pnömonektomi, 4 sol pnömonektomi ve 3 izole karinal

rezeksiyon da dahil olmak üzere 138 rezeksiyonunun ameliyat sonrası mortalite oranının %9.4 olduğu, N0–N1 hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranının %47 olduğu bildirilmiştir. 191 hastaya, sınırlı omurga invazyonu için posterior orta hat insizyonu olan 63 hastada kombine transklaviküler servikotorasik anterior yaklaşımla rezeksiyon uygulandığı, N0–N1 grubunda 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %41.5 ve %29.7 olduğu, 13 hastada kalp veya büyük damarları invaze eden tümörlerin rezeksiyonuna izin verdiği, R0 rezeksiyonu ve post-operatif mortalite oranının sırasıyla %94.4 ve % 5.5 olduğu belirtilmiştir. Bu 388 T4 KHDAC serisinde, ameliyat sonrası mortalite oranının %4 olduğu, R0 ve N0-N1 gruplarında 5 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %44 ve %41 olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonucunda, radikal rezeksiyon olması koşuluyla, seçilen N0-N1 hastaların lokal olmayan ileri evre T4'ün cerrahi rezeksiyonunun yapılmaya değer olduğu vurgulanmıştır⁴⁵. Yabuki H. ve arkadaşlarının çalışmasında, Tohoku Üniversitesi Hastanesi'nde 1990-2015 yılları arasında cerrahi uygulanan T4 küçük hücreli dışı akciğer kanserli 113 hastanın klinikopatolojik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 5 yıllık sağkalım oranı, göğüs duvarı veya paryetal plevra invazyonu olan hastalarda, olmayanlara göre daha düşük olarak bulunmuştur (p=0,0052). Sonuç olarak göğüs duvarı veya pariyetal plevranın invazyonunun, T4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir⁴⁶. Bir diğer çalışma olan Hospes RS. ve arkadaşlarının çalışmalarında, 2001-2011 arasında KHDAC ameliyatı geçirmiş olan 816 hastadan 46 hastanın çalışmaya dahil edildiği, sağ kalım analizinin T4 tümörü olan hastalarda ortalama 1, 3 ve 5 yıllık

sağ kalım oranlarının sırasıyla %69, %45 ve %38 olduğu, R0 ve R1-2 tam rezeksiyonu olan hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranının %61'e karşılık %20 olduğu, 3 yıllık sağ kalım oranının ek tedavi gören (indüksiyon ve/veya adjuvan) ve sadece cerrahi uygulanan hastalarda sırasıyla %55 ve %13 olduğu, genel olarak 30 günlük mortalitenin %4 olduğu bildirilmiştir. Mediasten invazyonu yapan tümörlerde, cerrahi tedavinin literatürden beklenenden daha uzun bir sağ kalım sağladığı vurgulanmıştır⁴⁷. Yıldızeli B. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, 1981 ve 2006 yılları arasında T4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 271 hastanın retrospektif incelemesi yapılmıştır. Hastaların superior sulkus tümörlü (126 hasta), karinal tutulumlu (92 hasta), süperior vena kava replasmanlı (39 hasta) ve diğer mediastinal yapıyı invaze eden (14 hasta) olmak üzere 4 alt gruba ayrıldığı, hastaların 221'inin erkek, 50'sinin kadın, yaş ortalamasının 56.3 olduğu, 249 (%92) hastada rezeksiyon tamamlandığı, patolojik N durumunun 208'inde N0/N1 ve 63'ünde N2/N3/M1 olduğu belirtilmiştir. Operatif mortalite ve morbidite oranlarının sırasıyla %4 ve %35 olduğu, genel 5 yıllık sağ kalım oranının %38.4 olduğu bildirilmiştir⁴⁸. Çalışma grubumuzda ise, invazyon kriterine göre oluşturulan hasta grubunda 2 yıllık sağ kalım oranı %45.1 olup, 5 yıllık sağ kalıma ise ulaşan hasta olmamıştır. Sonucun literatür ile karşılaştırıldığında uyumlu olmadığı gözlenmiş ve bu duruma sebep olarak hasta sayısının azlığı düşünülmüştür.

T4 tümörlerin ana özelliklerinden biri de, aynı akciğerin farklı loblarında tümör nodülü varlığıdır. Bu kriterle ilgili yapılan Rao J. ve arkadaşlarının çalışmalarında, Nisan 1997 ile Haziran 2005 tarihleri arasında küçük hücreli dışı

akciğer kanseri rezeksiyonu yapılan ve patolojik muayenede onaylanmış satellit nodülleri bulunan tüm hastaların değerlendirildiği, rezeksiyon yapılan 1.276 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının 137'sinde T4, 35'inde T4 satellit nodülü olduğu, ortalama takip süresinin 25 ay olduğu, ortalama ana tümör boyutunun 3.0 cm olduğu belirtilmiştir. Satellit nodülü olan 35 hastanın 23'üne (%66) lobektomi, 4'üne (%11) pnömonektomi ve 8'ine (%23) sublobar rezeksiyon (segmentektomi veya kama rezeksiyonu) uygulandığı, hastane içi mortalitenin görülmediği, adenokarsinom veya bronkoalveoler karsinomun baskın histolojik tanı olduğu (n=28; %80), 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %86, %69 ve %57 olduğu bildirilmiştir⁴⁰. Port JL. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, 1990 ile 2005 yılları arasında torasik cerrahi hastaları retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Çalışmaya 8 preoperatif ve rezeke edilen 45 T4 akciğer kanserli hastanın dahil edildiği, tüm hastalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte anatomik bir rezeksiyon uygulandığı, ortalama takip süresinin 31 ay olduğu, 53 hastanın ortalama yaşının 68 olduğu ve hastaların 31'inin kadın olduğu belirtilmiştir. 10 hastada birden fazla satellit lezyonu olduğu, genel 5 yıllık sağ kalımın rezeke intralobar satellit lezyonu olan hastalar için %47.6 (%95 güven aralığı [CI] %27.36 - %65.30) olduğu, nodal metastazi olmayan hastalar için %58.4 (%95 CI % 28.76 - % 79.30) olduğu bildirilmiştir⁴⁹. Çalışma grubumuzda ise, satellit nodül olan hastaların 2 yıllık sağ kalım oranı %40 bulunmuş, 5 yıllık sağ kalıma sahip hasta bu grupta izlenmemiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde lenf nodu tutulumu ve bu tutulumların hangi lenf nodu istasyonlarında olduğu hastalığın evrelendirmesini,

tedavi presiplerini ve sağ kalımı önemli oranda etkilemektedir. Bu konudaki çalışmalardan Yang HX. ve arkadaşlarının T4 KHDAK'lı 146 hastanın incelendiği çalışmada veriler retrospektif olarak incelenmiştir. N2-pozitif, mediastinal tutulumlu T4 KHDAK'ın rezeksiyon için uygun olmadığı vurgulanmıştır⁵⁰. Lucchi M. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, Ocak 1998 - Aralık 2002 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle ameliyat edilen ve patolojik evrelemesi T4N0-2M0 olan 49 erkek ve 11 kadından oluşan 60 hasta grubu incelenmiştir. 13 hastaya neo-adjuvan kemoterapi, 39 hastaya adjuvan tedavilerin uygulandığı belirtilmiştir. Ortalama sağkalımın 20 ay olduğu, incelenen parametrelerden yalnızca metastatik nodal tutulumun kötü prognoz ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ($p=0.007$), T4 KHDAK için cerrahinin mediastinal (N2) lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda etkili olabildiği, prognozun ne T4 tümörünün alt tipinden ne de adjuvan tedavilerden ve/veya neoadjuvan kemoterapiden etkilenmediği, ancak sadece N durumundan etkilendiği, preoperatif çalışmalarda lenf nodu durumunun (öncelikle mediastinoskopi ve video operatif evreleme ile) dikkatlice değerlendirilebilmesi için her türlü çaba gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁵¹. Bir diğer çalışma olan Bernard A. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, 1 Ocak 1990 ve 31 Aralık 1998 tarihleri arasında T4 akciğer kanseri olan 77 hastanın 20'sine lobektomi, 4'üne bilobektomi ve 53'üne pnömonektomi uygulandığı, tek değişkenli analizle sağ kalımı olumsuz etkileyen faktörlerin alt lobdaki tümörlerin lokalizasyonu ($p=0.04$) ve hem üst hem de alt mediastinal lenf nodlarının tutulumu ($p=0.03$) olduğu, çok değişkenli analizde sağ kalımı olumsuz etkileyen iki faktörün ise primer tümörün yeri ve dahil olan nodal

istasyonlar olduğu, hastaların düşük risk grubu (üst lobda veya ana kök bronşta primer tümör ve N0 veya N1 veya üst veya alt mediastinal nodlarda bulunan primer tümör dahil), orta risk grubu (üst lobda veya ana bronşta primer tümör ve hem üst hem de alt mediastinal düğümleri içeren, alt lobda primer tümör ve N0 veya N1 veya alt mediastinal düğümleri içeren primer tümör dahil) ve yüksek risk grubunu (alt lobda primer tümör ve superior and inferior düğümler dahil) olmak üzere 3 risk grubuna ayrıldığı, 3 yıllık sağ kalım oranlarının düşük riskli grup için %36, orta riskli grup için %4 ve yüksek riskli grup için %0 ($p=0,006$) olduğu tespit edilmiştir⁵². Farjah F. ve arkadaşlarının çalışmalarında da, 1992 ile 2002 yılları arasında T4 tümörü bulunan Evre IIIB akciğer kanserli hastaların özellikleri, tümör boyutu, nodal durumu, evreleme modalitelerinin kullanımı, rezeksiyon derecesi ve çoklu modalite tedavisi incelenmiştir. Preoperatif mediastinal evrelemenin zamanla arttığından ve neoadjuvan tedavinin %4'den %8'e yükselmesiyle, 5 yıllık sağ kalım oranlarının zaman içinde %15'ten %35'e yükseldiği ($p<0.001$) vurgulanmıştır⁵³. Çalışma grubumuzda da, N0 hastalar 5 yıllık %29.6 ile en uzun sağ kalım süresine sahiptir. 5 yıllık sağ kalıma ulaşan hasta grubu olamaması nedeniyle, en az sağ kalım süresi N2 grubuna aittir.

T4 tümöre sahip hastaların 8. TNM'ye göre evrelendirmesi yapılırken T4N0-N1 hastalara Evre IIIA'yı, T4N2 hastalar ise Evre IIIB'yi oluşturmaktadır. Bu farklılık ameliyat sonrasında tedavi planlamasında ve sağ kalım süreleri açısından farklılıklar oluşturmaktadır. Evreleme ile ilgili, Pennathur A. ve arkadaşlarının çalışmalarında, toplam 51 T4N0-2 hastasının (22 erkek, 29 kadın) ortalama yaşlarının 71 yıl olduğu, bu hastalara 7 yıl

boyunca rezeksiyon uygulandığı, 26.4 aylık bir median izlemde, tahmini 5 yıllık genel sağ kalımın %26 olduğu (%95 güven aralığı [CI] %14 ila %50; medyan sağkalım 25.2 ay), Evre IIIA T4 N0 hastaları için tahmini 5 yıllık genel sağkalımın % 40 olduğu (%95 CI %23 ila %68; medyan sağ kalım 34,8 ay), primer tümörün boyutu, histoloji ve nodal durumun genel sağ kalım ile anlamlı olarak ilişkili olduğu, büyüklük ve nodal durumun hastalısız sağ kalım ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır⁵⁴. Rusch VW. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, 1974 ile 1998 yılları arasında torakotomi yapılan 225 hasta incelenmiştir. Hastaların 144'ünün erkek, 8'inin kadın ve ortalama yaşın 55 olduğu, hastaların %55'inin preoperatif radyasyon aldığı, ancak %35'inde preoperatif tedavi uygulanmadığı belirtilmiştir. Tümör evrelerinin hastaların %52'sinde IIB (T3-N0), %15'inde IIIA ve %27'sinde IIIB olduğu; T3-N0 tümörlerin %64'ü, T3-N2 tümörlerin %54'ü ve T4-N0 tümörlerinin %39'unda tam rezeksiyon uygulandığı, operatif mortalitenin %4 olduğu, ortalama sağ kalımın Evre IIB için 33 ay, IIIA ve IIIB evreleri için ise 12 ay olduğu, 5 yıllık sağ kalımın Evre IIB için %46, Evre IIIA için %0 ve Evre IIIB için %13 olduğu bildirilmiştir⁵⁵. Trousse D. ve arkadaşlarının çalışmalarında da, 1985 ile 2006 yılları arasında 56 T4N0 KHDAK'li hasta retrospektif incelenmiştir. Hastaların 44'ünün erkek ve 12'sinin kadın, ortalama yaşın 62,5 olduğu, 30 günlük mortalite oranının %3.6 olduğu, genel 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarının sırasıyla %48.2 ve %29.9 olduğu, multifokal T4 Evre IIIB hastalığının genel prognozdan diğer T4 alt gruplarından çok daha iyi heterojen bir kategori olduğu bildirilmiştir⁵⁶. Çalışma grubumuzda ise, Evre IIIA 71 hasta

bulunmaktadır. Bu grupta 2 yıllık sağ kalım %37.7, 5 yıllık ise % 27.5'tir. Evre IIIB hastalarda ise, 2 yıllık sağ kalım %55.6 bulunmuş, fakat 5 yıllık sağ kalıma ulaşan hasta olmamıştır. Sonuçlarımız literatür ile karşılaştırıldığında Evre IIIA olarak uyumlu bulunmuş, ancak Evre IIIB hasta grubu için sağ kalım süremiz literatür ile uyumlu bulunmamıştır. Bu durumun Evre IIIB hasta grubundaki hasta grubunun patolojik evrelemeye göre N2 pozitif olgular olması, sayıca az hastaya sahip olması ve çalışmamızı oluşturan Evre IIIB hasta grubunun tamamını T4N2 hastalardan oluşturmakta iken, literatürdeki Evre IIIB hasta gruplarının T3N2 hastalardan oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İleri evre tümörlerde preoperatif değerlendirmede mediastinal lenf nodlarının özellikle N2 tutulumun olması operasyona engel bir durumdur. Ya da tümörün etraf dokularla olan ilişkisinin rezeke edilmesini engellediği ve zorlaştırdığı durumlarda hastalarda indüksiyon tedavisi önemli bir avantaj oluşturabilmektedir. Rice TW. ve arkadaşının yaptığı çalışmalarında, T4 akciğer kanserinde cerrahi tedavinin faydalı ve iyileştirici olabileceği, T4 hastalarında indüksiyon tedavisi ve cerrahi uygulamanın sağ kalımı arttırdığı belirtilmiştir⁵⁷. Rendina EA. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, Ocak 1990 ile Nisan 1996 arasında, histolojik olarak doğrulanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 57 hastanın kaydedildiği, cerrahi için uygun olmayan hasta grubunun indüksiyon tedavisi sonrasında yeniden değerlendirildiği belirtilmiştir. 42 hastanın (%73; 36 erkek, 6 kadın; yaş aralığı, 42-75 yıl; ortalama 58 yaş) tedaviye cevap verdiği ve torakotomi uygulandığı, 11 hastanın yanıt vermediği ve 4 hastanın ana toksisiteye sahip olduğu, 1 ve 4 yıllık genel sağ kalım oranlarının sırasıyla %61.4 ve %19.5

olduğu bildirilmiştir. İndüksiyon kemoterapisinin merkezi yerleşimli T4 küçük hcreli dışı akciğer kanserinin ktlmesi ve cerrahiye uygun hale getirmek için etkili olduğu, özellikle hastalığı rezeke edilebilir olan hastalarda sağ kalım için umut verici olduğu vurgulanmıřtır⁵⁸. Çalışma grubumuzda da preoperatif N2 pozitif olduğu düşünülen ve tümör invazyonu açısından zorluk olabileceği düşünülen 14 hastada indüksiyon tedavileri uygulanmıştır. Bu hastalarda 2 yıllık sağ kalım %28.6 olarak bulunur.

T4 tümörlerde postoperatif tedavi olarak standart tedavi kemoterapidir. Seçilmiş olgularda tedaviye radyoterapi eklenebilmektedir. Song YT. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3008 KHDAK (T4N0M0)'lı hastada adjuvan kemoterapinin, postoperatif radyoterapi olsun ya da olmasın, tüm sağ kalım sürelerine olumlu etki ettiği belirtilmiřtir⁴³.

Çalışmamıza genel olarak baktığımızda, çalışmaya alınan 80 hastanın ortalama takip süresi 13 ay, median sağkalımı 17 ay olup, 2 yıllık sağ kalımı %39.9 iken, 5 yıllık sağkalımı %23.5 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatür ile karşılaştırdığımızda uyumlu bulunmuştur.

6. SONUÇ

Akciğer kanserinin erken teşhis edilmesindeki zorluklar ve henüz tarama programlarının tam olarak ortaya konmamasından dolayı, tanı anında ileri evre tümörlere sahip hasta grubuyla karşılaşılması ihtimalinin zaman içinde artacağı unutulmamalıdır.

T4 tümör tedavisinde cerrahi yapılan hastalarda önemli sağ kalım avantajı olduğu, bu nedenle hastalarda mümkün olduğunca cerrahi hatta agresif tedavi yöntemlerine şans verilmesi gerekmektedir.

Cerrahi uygulanması planlanan hastalarda, postoperatif morbidite ve mortaliteyi artırması sebebiyle mümkün olduğunca pnömonektomiden kaçınılması önem arz etmektedir.

Hastalar preoperatif tam anlamıyla değerlendirilmeli, rezeke edilmesi zor tümörlerde veya mediastinal N2 tutulumu olan hastalarda indüksiyon tedavisinin mümkün olduğunca kullanılması, cerrahi tedavi ihtimalini artırmaktadır.

T4 tümörlerde postoperatif tedavi planlamasında tümör özellikleri dışında, mediastinal lenf nodu tutulumu oldukça önemli olduğundan cerrahide tümör rezeksiyonu dışında tam bir mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekmektedir.

Postoperatif tedavide adjuvan tedavinin standart olduğu, sağ kalıma ciddi katkısının olduğu ve uygun hastalarda postoperatif radyoterapinin de sağ kalıma olumlu etki yapabileceği unutulmamalıdır.

T4 tümörler, hastaların cerrahiye uygunluğunu belirlemede var olan problemler, cerrahisindeki zorluklar, postoperatif tedavide çok fazla alternatif bulunmaması ve cerrahiyle beraber adjuvan tedavi altında bile uzun sağ kalım sürelerine ulaşamaması sebebiyle akciğer kanserleri içinde günümüzde hala büyük bir sorun teşkil etmektedir

Zamanla cerrahi imkanlarının artması, adjuvan kemoradyoterapideki gelişmeler ve son zamanlarda immünoterapi tedavisindeki başarılar ile T4 tümörlerin tedavisinde yakın gelecekte daha başarılı olunması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. Thieme Medical Publishers 2013; 30(02):093-098.
2. Şencan İ, Kesinkılıç B. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Yayını; 2015.
3. Türk Akciğer Kanseri Derneği. Akciğer kanserinde tarama çalıştay raporu; 2014.
4. Alberg AJ, Kristin W, Silvestri GA, Malcolm VB. Invited commentary: the etiology of lung cancer in men compared with women. American Journal of Epidemiology 2013; 177(7):613–616.
5. Topuz E, Aydın A, Ece T. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip-Antakya konsensüsü. Nobel Tıp Kitabevi; 2010.
6. Müsellim B. Akciğer kanserinin epidemolojisi ve etiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2007; 58:113–118.
7. Türk Toraks Derneği. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi; 2006.
8. İtil O, Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. In: Haydaroğlu A, editor. Akciğer kanserleri tanı ve tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi 2000:15-34.
9. Schottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, editors. Lung cancer principles and practice. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2005: 3-24.

10. NCCN Guidelines. Lung cancer screening; 2015.
11. Akkoçlu A. Akciğer kanserleri. Available from: URL: http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-2-ppt-pdf/Atilla_Akkoclu.pdf.
12. Fernando HC, Santos RS, Benfield JR, Grannis FW, Keenan RJ, Luketich JD, et al. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:261-7.
13. Chan CWC, Richardson A, Richardson J. Managing symptoms in patients with advanced lung cancer during radiotherapy: results of a psychoeducational randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; 41(2):347-357.
14. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculeta R, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3):662-70.
15. Shields TW. General thoracic surgery. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
16. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels the IARC international multicentre case-control study in eastern/central Europe and The United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2005; 162(4):326-333.

17. Turna A, AK G, Kömürçüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2017; 25(3):484-498.
18. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111:1710-7.
19. Langer NB, Mercier O, Fabre D, Lawton J, Mussot S, Darteville P, et al. Outcomes after resection of T4 non-small cell lung cancer using cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 2016; 102(3):902-910.
20. 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.
21. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11:1204-23.
22. AK G. T faktörünün değerlendirilmesi. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Sekizinci Evreleme Özet Kitabı 2016:5-14.
23. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, Yoshikawa T, Sugimura K. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET)/MRI for lung cancer staging. J Thorac Imaging 2016; 31:215-27.

24. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10:1675-84.
25. Kıyık M. Akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi. Available from: URL: <http://ghs.asyod.org/Konular/2018-3-39.pdf>.
26. Turna A. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda mediastinal evreleme. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sekizinci Evreleme Özet Kitabı 2016:15-31.
27. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC lung cancer staging project proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10:1515-22.
28. Yurt S. M faktörünün değerlendirilmesi. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sekizinci Evreleme Özet Kitabı 2016:32-40.
29. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2:1067-77.
30. Janne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited small cell lung carcinoma in North America. Cancer 2002; 95:1528-38.

31. Ponn Rb, LoCicero III J, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn Rb, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1549-87.
32. Naef AP. The mid-century revolution in thoracic and cardiovascular surgery: part 1. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2003; 2(3):219-26.
33. Singhal S, Shrager JB, Kaiser LR. Multimodality therapy for non-small-cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn Rb, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1653-79.
34. Nohl-Oser HC. Mediastinoscopy. Br Med J 1965; 1(5443):1167-9.
35. Johnston JB, Jones PH. The treatment of bronchial carcinoma by lobectomy and sleeve resection of the main bronchus. Thorax 1959; 14(1):48-54.
36. Churchil ED, Besley R. Segmental pneumonectomy and brochiectasis, linguler segments of upper lobe. Ann Surg 1939; 109:481-499.
37. Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, et al. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2003; 75:1745-51.
38. Pitz CC, Brutel de la Rivière A, Van Swieten HA, Westermann CJ, Lammers JW, Van den Bosch JM. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 24(6):1013-8.
39. Hsu CP, Hsu NY, Chen CY. Surgical experience in treating T4 lung cancer: its resectability, morbidity, mortality and prognosis. Eur J Surg Oncol. 1996; 22(2):171-6.

40. Rao J, Sayeed RA, Tomaszek S, Fischer S, Keshavjee S, Darling GE. Prognostic factors in resected satellite-nodule T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(3):934-8.
41. Marulli G, Rendina EA, Klepetko W, Perkmann R, Zampieri D, Maurizi G, et al. Surgery for T4 lung cancer invading the thoracic aorta: Do we push the limits? *J Surg Oncol* 2017; 116(8):1141-1149.
42. Li Q, Zhang P, Wang Y, Liu D, Luo L, Diasio R, et al. T4 extension alone is more predictive of better survival than a tumour size >7 cm for resected T4N0-1M0 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55(4):682-690.
43. Song YT, Yang SL, Fu Z, Liu XH, Yan SY, Wang ZH, et al. Prognostic value of adjuvant therapy in T4 non-small cell lung cancer: An inverse probability of treatment weighting analysis. *Thorac Cancer* 2019; 10(3):472-482.
44. Dartevelle PG, Yıldızeli B, Fadel E, Mussot S. T4 N0/N1 nonsmall cell lung cancer can be cured as a first line treatment with an expected five year survival rate as high as 43% provided a radical resection is performed. *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2(8): 285-6.
45. Dartevelle PG, Mitilian D, Fadel E. Extended surgery for T4 lung cancer: a 30 years' experience. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65(6):321-328.
46. Yabuki H, Sakurada A, Eba S, Hoshi F, Oishi H, Matsuda Y, et al. Chest wall/parietal pleural invasions worsen prognosis in T4 non-small cell lung cancer patients after resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 55-57.

47. Hospes RS. T4 surgery in non small cell lungcancer. Available from: URL:<http://scripties.umcg.eldoc.ub.rug.nl/FILES/root/geneeskunde/2013/HospesRS/HospesRS.pdf>.
48. Yıldızeli B, Darteville PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: The benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1065–75.
49. Port JL, Korst RJ, Lee PC, Kansler AL, Kerem Y, Altorki NK. Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: Is the T4 designation valid? *Ann Thorac Surg* 2007; 83(2):397-400.
50. Yang HX, Hou X, Lin P, Rong TH, Yang H, Fu JH. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(2):372-8.
51. Lucchi M, Viti A, Melfi F, Ambroggi M, Givigliano F, Dini P, et al. IIIB-T4 non-small cell lung cancer: Indications and results of surgical treatment. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48(3):369-74.
52. Bernard A, Bouchot O, Hagry O, Favre JP. Risk analysis and long-term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20(2):344-9.
53. Farjah F, Wood DE, Varghese TK Jr, Symons RG, Flum DR. Trends in the operative management and outcomes of T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(2):368-74.

54. Pennathur A, Lindeman B, Ferson P, Ninan M, Quershi I, Gooding WE, et al. Surgical resection is justified in non-small cell lung cancer patients with node negative T4 satellite lesions. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(3):893-9.
55. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, Venkatraman E, Bains MS, Downey RJ, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(6):1147-53.
56. Trousse D, D'Journo XB, Avaro JP, Doddoli C, Giudicelli R, Fuentes PA, et al. Multifocal T4 non-small cell lung cancer: A subset with improved prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(1):99-103.
57. Rice TW, Blackstone EH. Radical resections for T4 lung cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82(3):573-87.
58. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Ciccone AM, Ruvolo G, Coloni GF, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(2):225-33.

8. ÖZET

Akciğer kanseri teşhisi her sene artış göstermekte ve dünya genelinde yıllık ortalama 1.2 milyon yeni akciğer kanserli hasta teşhis edilmektedir. Akciğer kanserinin erken teşhis edilmesindeki zorluklar ve tarama programlarının tam olarak ortaya konamaması, T4 gibi ileri evre tümörlere sahip hasta grubuyla karşılaşılması ihtimali arttırmaktadır.

Çalışmamıza Ocak 2011-Aralık 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda T4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen 80 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olan çalışmamızda akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalar incelenmiştir. Çalışmamızda patolojik evreleme için 8.TNM evreleme sistemi kullanılmıştır. Tümör çapı, tümör etraf dokulara invazyonu, aynı taraf farklı lobda tümör nodülü varlığı gibi T4 tümörlerin özellikleri başta olmak üzere, lenf nodu tutulumu varlığı da patolojik evrelemede kullanılmıştır. Çalışmamıza alınan 80 hastanın ortalama takip süresi 13 ay, median sağkalımı 17 ay olup, 2 yıllık sağ kalımı %39.9 iken, 5 yıllık sağkalımı %23.5 olarak tespit edilmiştir.

T4 tümörler, hastaların cerrahiye uygunluğunu belirlemede yaşanan problemler, cerrahisindeki zorluklar, postoperatif tedavide çok fazla alternatif bulunmaması ve cerrahiyle beraber adjuvan tedavi altında bile uzun sağ kalım sürelerine ulaşılamaması sebebiyle, akciğer kanserleri içinde günümüzde hala büyük bir sorun teşkil etmektedir. Zamanla cerrahi imkanlarının artması, adjuvan kemoradyoterapideki gelişmeler ve son zamanlarda immünoterapi tedavisindeki

başarılar ile T4 tümörlerin tedavisinde yakın gelecekte daha başarılı olunması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, T4 Tümörler, Sağ Kalım

9. SUMMARY

The diagnosis of lung cancer is increasing every year and an average of 1.2 million new lung cancer patients are diagnosed annually worldwide. The difficulties in early detection of lung cancer and the lack of screening programs are likely to increase the incidence of patients with advanced stage tumors such as T4.

In our study, 80 patients with T4 non-small cell lung cancer operated at Gazi University Department of Thoracic Surgery between January 2011 and December 2018 were included. In our retrospective study, patients who underwent lung resection and lymph node dissection were examined. In our study, the 8th TNM staging system was used for pathological staging. The presence of lymph node involvement, especially the features of T4 tumors such as tumor diameter, invasion into surrounding tissues, presence of tumor nodules in different lobes on the same side, were also used in pathological staging. The mean follow-up period of the 80 patients was 13 months and median survival was 17 months. The 2-year survival rate was %39.9 and the 5-year survival rate was %23.5.

T4 tumors are still a major problem in lung cancers because of the difficulties in determining the suitability of the patients, the difficulties in their surgery, the lack of many alternatives in postoperative treatment and failure to achieve long survival times even under adjuvant therapy. With increasing surgical opportunities, advances in adjuvant chemoradiotherapy and recent successes in

immunotherapy treatment, it is expected to be more successful in the treatment of T4 tumors in the near future.

Key Words: Lung Cancer, T4 Tumors, Survival

10. EKLER

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cerrahi Uygulanan T4 Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Uzun Dönem Prognostik Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROSÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	ILAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	DİĞER:	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-06/328	Tarih: 26.06.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Lütfi DOĞAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza	
Doç. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Necati ALKİŞ	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nur AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOĞ	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Aşkın Esen HASTÜRK	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Neriman SARI	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Egref Oğuz GÜVEN	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Uz. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Av. Arzu BATUR	Assistan	Ankara II Sağlık Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Fiz. Mühendisi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cerrahi Uygulanan T4 Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Uzun Dönem Prognostik Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	cavidekoprak6@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İrfan TAŞTEPE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TOBITAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Anıl GÖKÇE

Doğum Tarihi: 10.11.1986

Doğum Yeri: Zonguldak

Eğitim Bilgileri:

Doktora : 2014 - 2019 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ana
Bilim Dalı

Lisans : 2005 - 2011 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise : 2001 - 2004 Şehitler Fen Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türk Göğüs Cerrahisi Derneği
- Türk Toraks Derneği
- Türkiye Akciğer Kanseri Derneği
- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Katıldığı Toplantılar ve Eğitimler:

- Royal Brompton Kraliyet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi ve Akciğer Kanseri
Kliniği, Londra, İngiltere, 2019

- Türk Akciğer Kanseri Derneği 8. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi, 2018
- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 39. Ulusal Kongresi, 2017
- 9. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 2017
- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 38. Ulusal Kongresi, 2016
- Türk Toraks Derneği Göğüs Cerrahi 6. Kış Okulu, 2015

Sözlü ve Olgu Sunumları:

Türk Akciğer Kanseri Derneği 8. Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi, 2018

- Yavaş seyirli bir nodül; adenokarsinom olgusu, uzun süreli takip mi, erken cerrahi mi?
- Aynı hasta, farklı zaman iki farklı tipte adenokarsinom olgusu

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 39. Ulusal Kongresi, 2017

- Çocukluk çağı akciğer tümörü: inflamatuvar miyofibroblastik tümör
- Nadir bir hemoptizi nedeni: aksesuar kardiak bronş
- Anterior mediasteninin nadir lezyonu: timik atipik karsinoid tümör
- Trakea cerrahisi uygulanan 27 olgunun analizi
- Renal hücreli karsinomda akciğer metastazektomisi: 20 olgunun değerlendirilmesi
- Oksibutinin palmar ve aksiller hiperhidrozis tedavisinde cerrahi kadar etkili mi?

- Subglotik stenozda laringotrakeal mold (lt-mold) kullanımı
- Akciğerin düşük dereceli fibromiksoid sarkomu
- Torakoskopik eksizyonu yapılan paratrakeal yerleşimli perikardiyal kist olgusu
- Volüm küçültücü cerrahi sonrası sol pnömonektomi olgusu

9. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 2017

- Akciğerin nadir tümörü: pulmoner kondrom olgusu
- Mediasten benign lezyonu: matür kistik teratom olgusu
- Mediasteninin nadir lezyonu: timik kist olgusu
- Kranial metastaz yapan akciğer kanseri olgularında sağ kalım

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 38. Ulusal Kongresi, 2016

- Mediasteninin matür kistik teratomu
- Trakea adenoid kistik karsinomu
- Akciğerin ektranodal marjinal zon lenfoması
- Akciğerde dev bül olgusu
- Trakeaya invaze tiroid tümörü nedeni ile yapılan krikotiroid rezeksiyon; olgu sunumu
- Transsternal transperikardial karina rerezeksiyonu; olgu sunumu
- Özofagus zenker divertikülü; olgu sunumu

- Retrosternal alanda yerleşimli dermoid kist olgusu
- Minimal invaziv pectus excavatum cerrahisi(nuss yöntemi) sonrası gelişen bar rotasyonu ve revizyonu
- Tens torakotomi sonrasındaki postoperatif ağrı ve erken dönem komplikasyonlarda etkili mi?

Türkçe Kitap Bölümleri:

Göğüs Cerrahisi Kitabı 2017

- Trakea Hasarı ve Fistülü
- Göğüs Duvarı Rezeksiyonu ve Onarımı

Yayınlar:

- Sezen CB, Aker C, Gokce A, Kalafat CE, Akboga SA, Sayan M, Celik A, Tastepe AI. Is intercostal nerve protection necessary and safe technique for post-thoracotomy pain? Current Thoracic Surgery 2019; 4(1):26-33.
- Bas A, Gokce A, Turk MS, Sayan M, Celik A, Kurul IC, Tastepe AI. Lung metastasectomy in renal cell carcinoma: Evaluation of 20 cases. Nigerian Journal of Cardiovascular and Thoracic Surgery 2018; 3(2): 36-39.
- Sezen CB, Gokce A, Kalafat CE, Aker C, Tastepe AI. Risk factors for postoperative complications and long-term survival in elderly lung cancer patients: A single institutional experience in Turkey. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2019; 67(5):442-449.

- Alkan M, Erkent FD, Celik A, Gokce A, Arslan M, Unal Y. Effects of thoracic epidural or intravenous analgesia on the neutrophil-to-lymphocyte ratio in thoracotomy cases. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2018; 21(10):1337-1340.
- Sezen CB, Celik A, Suleymanov A, Gokce A, Tastepe AI. Rare localized anterior tracheal thymic cyst case in geriatric age. Turkish Journal of Clinics and Laboratory 2018; 9(2):150-151.
- Sezen CB, Akboga SA, Süleymanov A, Gokce A, Celik A, Kurul IC. Is oxybutynin treatment as effective as surgery in palmar and axillary hyperhidrosis? Med Bull Haseki 2017; 55:199-204.