TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NEOADJUVAN TEDAVİ VERİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM ANALİZİ

Dr. Emre Muhammed KOÇAK

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rıfat Murat AKAL

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NEOADJUVAN TEDAVİ VERİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA SAĞKALIM ANALİZİ

Dr. Emre Muhammed KOÇAK

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Rıfat Murat AKAL

ANKARA

2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Neoadjuvan Tedavi Verilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanıma ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Prof. Dr. Nuray Yazıhan tarafından, 17.02.2020 tarihinde, İ2-129-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Emre Muhammed Koçak

Tarih: 06.09.2021

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Neoadjuvan Tedavi Verilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%13	%4	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	%3
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	%1
5	issuu.com İnternet Kaynağı	%1

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Emre Muhammed Koçak	**Sınav tarihi:** 06 / 09 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı: Göğüs Cerrahisi A. D.	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. R. Murat Akal	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Neoadjuvan Tedavi Verilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. R. Murat Akal
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ayten Kayı Cangır
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erkan Dikmen
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Hasan Şevket KAVUKÇU, Prof. Dr. Hakan KUTLAY, Prof. Dr. Ayten KAYI CANGIR, Prof. Dr. Serkan ENÖN, Doç. Dr. Cabir YÜKSEL ve Doç. Dr. Murat ÖZKAN'a;

Değerli tez danışmanım Prof. Dr. Rıfat Murat AKAL'a;

Kliniğimizin değerli uzmanları, ağabeylerim Op. Dr. Bülent Mustafa YENİGÜN, Op. Dr. Gökhan KOCAMAN ve Op. Dr. Yusuf KAHYA'ya;

Sevgili çalışma arkadaşlarım, Dr. Çiğdem GONCA, Dr. Mehmet Ali SAKALLI, Dr. Elvin HAMZAYEV, Dr. Tamer DİREK, Dr. Servet Seçkin TUNÇ, Dr. Farrukh İBRAHİMOV, Dr. Süleyman Gökalp GÜNEŞ, Dr. Ayşe Uğurum YÜCEMEN, Dr. Kübra ALPHAN KAVAK, Dr. Betül Bahar KAZAK, Dr. Fulden GÖRGÜNER, Dr. Buse Mine KONUK, Dr. Samed BALOĞLU, Dr. İslam AKTÜRK ve Dr. Şebnem DURSUN'a;

Kliniğimiz hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine;

Beni her zaman her koşulda destekleyen, varlıkları ile bana güç veren sevgili ailem; Ramazan KOÇAK, Dürdane KOÇAK, Ahmet KOÇAK ile eşi Nursel KOÇAK ve Levent Buğra KOÇAK'a;

Sevgili halalarım ve hayattaki rehberlerim Sevim KOÇAK ve Ayten GÜLER'e;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Emre Muhammed KOÇAK

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji ve Etiyoloji	7
4.1.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji	7
4.1.2. Akciğer Kanserinde Etiyoloji	7
4.2. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması ve Prognostik Faktörler	8
4.2.1. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması	8
4.2.1.1. Adenokarsinom	10
4.2.1.2. Yassı Hücreli Karsinoma	10
4.2.1.3. Büyük Hücreli Karsinom	11
4.2.2. Akciğer Kanserinde Prognoz	11
4.3. Akciğerin Lenfatik Drenajı ve Klinik Önemi	12
4.3.1. Mediyastinal Lenf Nodu Haritası ve Akciğerlerin Mediyastinal lenf Nodlarına Drenajı	13
4.3.2. Akciğerlerin Lenfatik Drenajının Klinik Önemi	16
4.4. Akciğer Kanserinde Tanı	16
4.4.1. Semptom ve Bulgular	16
4.4.2. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri	17
4.4.3. Akciğer Kanserinde Patolojik Tanı	20
4.4.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	20

	Sayfa
4.5. Evreleme	21
4.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Evreye Göre Tedavi Yaklaşımları	25
4.6.1. TXN0M0 ve Yüzeyel Tümörlerde Tedavi	25
4.6.2. Evre I ve Evre II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	26
4.6.3. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	26
4.6.4. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	27
4.6.5. Mediyastinal Lenf Nodu Diseksiyonu	28
4.7. Neoadjuvan Tedavi ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kullanımı	29
4.8. Akciğer Kanserinde Sağkalım	31
4.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalım	31
4.8.2. Neoadjuvan Tedavi Almış Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalım	31
5. GEREÇ VE YÖNTEM	33
5.1. İstatistiksel Analiz	35
6. BULGULAR	36
7. TARTIŞMA	53
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
9. KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	Santimetre
vb.	Ve benzeri
AIS	Adenokarsinoma in situ
AJCC	American Joint Commitee on Cancer (Amerikan Kanser Komitesi)
AK	Adenokarsinom
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ATS	American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)
AÜTF	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BHK	Büyük Hücreli Karsinom
BKİ	Beden-Kitle İndeksi
BRAF	B-Raf Protoonkojeni
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CDKİ	Charlson-Deyo Komorbidite İndeksi
CDX2	Caudal Type Homebox 2
CI	Confidence Interval (Güven Aralığı)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS+TBNA	Endobronşiyal Ultrasonografi+Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)
EKG	Elektrokardiyogram
ERalfa	Östrojen Reseptör Alfa
ERS	European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FEV1	Zorlu Ekspratuvar Hacim 1. Saniye
FDG	18-florodeoksiglukoz
GCDFP-15	Gross Cyctic Disease Fluid Protein 15 (Gros Kistik Hastalık Sıvı Protein-15)
GLCCG	German Lung Cancer Cooperative Group
GS	Genel Sağkalım
HR	Hazard Ratio

IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu)
IMP	International Mesothelioma Panel (Uluslararası Mezotelyoma Paneli)
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group (Uluslararası Timik Malignensi İlgi Grubu)
İHK	İmmünohistokimyasal
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KRAS	K-Ras Protoonkojeni
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LN	Lenf nodu
LNO	Lenf nodu oranı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NATCH	The Neoadjuvant versus Adjuvant Taxol/Carbo Hope
NCDB	American National Cancer Database (Amerikan Ulusal Kanser Veritabanı)
NLO	Nötrofil-lenfosit oranı
NS	Nükssüz Sağkalım
PAX8	Paired Box 8
PD-1	Programmed Death-1 (Programlanmış ölüm-1)
PD-L 1	Programmed Death Ligand 1 (Programlanmış ölüm ligand 1)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PR	Progesteron Reseptörü
PTY	Patolojik Tam Yanıt
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)
RT	Radyoterapi
SABR	Stereotaktik Ablatif Bedensel Radyoterapi
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SFT	Solunum Fonksiyon Testleri

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUVmax	Maksimum Standardize Tutulum Değeri
SWOG	The Southwest Oncology Group
TBİA	Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon
TTF-1	Thyroid Transcription Factor-1 (Tiroid Transkriptör Faktör-1)
TTİAB	Transtorasik İğne Aspirasyonu Biyopsisi
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Uluslararası Kanserle Mücadele Örgütü)
VATS	Video eşliğinde torakoskopik cerrahi
WT-1	Wilm's Tumor 1
YHK	Yassı Hücreli Karsinom

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 4.1 Adenokarsinomda görülen onkojenik mutasyonların Doğu Asya, ABD ve Avrupa'daki dağılımları	12
Şekil 4.2. IASLC tarafından önerilen lenf nodu haritası	15
Şekil 4.3. Solda, sol akciğer alt lob apikal segmentte yerleşimli nodül; sağda, sağ akciğer üst lobdan kaynaklanan hiler yerleşimli kitle (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)	18
Şekil 4.4. Solda, sağ akciğer üst lob anterior segmentte endobronşiyal lezyon; sağda sol akciğer üst lobda göğüs duvarı invazyonu izlenen kitle (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)	18
Şekil 4.5. Solda, sağ akciğerde endobronşiyal yerleşimli nodülde ve sağda, sağ akciğer üst lobda göğüs duvarı komşuluğunda izlenen kitlede patolojik SUVmax tutulumları (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)	19
Şekil 4.6. 4R numaralı lenf nodu istasyonunda patolojik SUVmax tutulumu (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)	19
Şekil 5.1. Araştırma grubu	33
Şekil 6.1. Hastaların klinik T durumuna göre dağılımları	38
Şekil 6.2. Hastaların klinik N durumuna göre dağılımları	38
Şekil 6.3. Hastaların klinik M durumuna göre dağılımları	39
Şekil 6.4. En sık metastaz izlenen organlar	42
Şekil 6.5. Postoperatf komplikasyonların dağılımı	43
Şekil 6.6. 107 hastanın genel sağkalım eğrisi	43
Şekil 6.7. PET BT'de lezyon tutulumuna göre genel sağkalım eğrisi (p=0,045)	44
Şekil 6.8. Lenf nodu oranına göre genel sağkalım eğrisi (p=0,004)	45
Şekil 6.9. Mediastinal evrede gerilemeye göre genel sağkalım eğrisi (p=0,004)	45
Şekil 6.10. Rezeksiyon tipine göre genel sağkalım eğrisi (p=0,068)	46
Şekil 6.11. Lobektomi veya pnömonektomi uygulanmasına göre genel sağkalım eğrisi (p=0,016)	46
Şekil 6.12. 104 hastanın nükssüz sağkalım eğrisi	49
Şekil 6.13. Lenf nodlarında tümör metastazı durumuna göre nükssüz sağkalım eğrisi (p=0,005)	49
Şekil 6.14. Lenf nodu oranına göre nükssüz sağkalım eğrisi (p=0,019)	50
Şekil 6.15. Mediastinal evrede gerileme olmasına göre nükssüz sağkalım eğrisi (p=0,007)	50

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. 2021 DSÖ akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırılması	9
Tablo 4.2. IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi	23
Tablo 4.3. TNM özelliklerine göre Akciğer Kanseri Evrelemesi	25
Tablo 6.1. Hastaların bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı	37
Tablo 6.2. Hastaların cerrahi ve patolojik özelliklerine göre dağılımı	41
Tablo 6.3. Genel sağkalıma etki eden faktörler	47
Tablo 6.4. Nükssüz sağkalıma etki eden faktörler	48
Tablo 6.5. Genel sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (birinci basamak)	51
Tablo 6.6. Genel sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (beşinci basamak)	51
Tablo 6.7. Nükssüz sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (birinci basamak)	52
Tablo 6.8. Nükssüz sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (beşinci basamak)	52

1. ÖZET

Neoadjuvan Tedavi Verilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Sağkalım Analizi

Neoadjuvan tedavi malign tümörlerde cerrahi rezeksiyondan önce uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin birlikte uygulandığı başlangıç tedavi yöntemidir. Lokal ileri ve performans durumu iyi olan KHDAK hastalarında kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedavi; N2 nodal hastalığı yok etmek, mikrometastatik sistemik hastalığı önlemek veya tedavi etmek, ara evrelerdeki tümörü kontrol altına alarak hastalarda cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek metastatik hastalığın olmadığından emin olmak için gerekli süreyi sağlamak, tümör boyutunu küçülterek rezeke edilecek dokuyu azaltmak amaçları ile kullanılmaktadır.

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi alıp opere olan lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından etkili prognostik faktörlerin tespit edilmesi amaçlandı.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2008 – Aralık 2018 tarihleri arasında, akciğer kanseri nedeni ile neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonu uygulanan 109 hasta restrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, FEV1%, albümin, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), SUVmax kitle, rezeksiyon tipi, klinik ve patolojik evre, lenf nodu oranı (LNO), mediastinal evrede gerileme olup olmamasının sağkalım ve nükssüz sağkalım üzerine etkileri istatistiksel olarak analiz edildi.

Hastaların %90,8'i erkek olup yaş ortalaması 58,6 (±7,4) dır. Olguların %46,7'sinin klinik ve %31,2'sinin patolojik olarak evre IIIA olduğu saptanmıştır.

Pnömenoktemi hastaların %45,9'unda uygulanmış ve tamamında cerrahi sınır negatif gelmiştir.

Hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %62,6, 5 yıllık nükssüz sağkalım oranları ise %56,7 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda genel sağkalımı (GS), lezyonun PET BT'de SUVmax 15'ten fazla tutulum göstermesi (p=0,045) ve pnömonektomi yerine lobektomi tercih edilmesi (p=0,019) olumlu yönde etkilerken, nükssüz sağkalımı (NS) ise pN durumu (p=0,005) olumlu yönde etkilemiştir.

Lenf nodu oranının 0,3'ten düşük olması (GS için p=0,004, NS için p=0,019) ve mediastinal evrede gerileme olması (GS için p=0,004, NS için p=0,007) hem genel sağkalımı hem de nükssüz sağkalımı olumlu etkilemiştir. Yapılan çok değişkenli sağkalım analizinde ise yaş (HR=1,082; 95% CI=1,026-1,141; p=0,004) ve LNO (HR=2,432; 95% CI=1,092-5,417; p=0,03) genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörleri iken bu faktörlerden sadece LNO'nun (HR=2.547; 95% CI=1,131-5,736; p=0,024) nükssüz sağkalıma etki ettiği tespit edilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi başlangıç tedavisinin esas amacı genel ve hastalıksız sağkalım üzerine olumlu etki etmektir. Bugünkü bilgilerimiz ile erken evre akciğer kanserinde kanıtlanmış ve en iyi tedavi yöntemi, öncesinde medikal tedavi uygulanmaksızın cerrahi tedavidir. Cerrahi uygulanabilir hasta verileri incelendiğinde en kesin ve en etkili prognostik faktör komplet rezeksiyondur. Verilen tedavi ile R0 rezeksiyon ihtimalini artırmak ve nodal hastalıkta patolojik tam yanıt elde etmek amaçlanmalıdır. Patolojik olarak lenf nodu metastazı olan hastalarda, lenf nodu yerleşiminden bağımsız olarak, pozitif lenf nodu istasyon sayısı / çıkarılan lenf nodu istasyon sayısı oranı önemli bir prognostik faktördür. İleride N sınıflamasında yer alabilir (LNO eşik değer= 0,3).

Anahtar Sözcük: Akciğer kanseri, neoadjuvan tedavi, sağkalım, lenf nodu oranı

2. SUMMARY

Survival Analysis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Therapy

Neoadjuvant therapy is the initial treatment method in which chemotherapy, radiotherapy or both are applied before surgical resection in malignant tumors. It is used in patients with locally advanced NSCLC who have good performance status. Neoadjuvant therapy; is used to eliminate N2 nodal disease, to prevent or treat micrometastatic systemic disease, to control tumors in intermediate stages, to provide the necessary time to ensure that patients do not have metastatic disease that may occur after surgery, to reduce the size of the tumor and to reduce the tissue to be resected.

In this study, it was aimed to determine the prognostic factors effective in terms of overall survival and recurrence-free survival in patients with locally advanced NSCLC who received neoadjuvant treatment and were operated.

109 patients who underwent lung resection after neoadjuvant therapy for lung cancer in Ankara University Faculty of Medicine (AUFM) Department of Thoracic Surgery between January 2008 and December 2018 were evaluated retrospectively. The effects of age, gender, FEV1%, albumin, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), SUVmax mass, resection type, clinical and pathological stage, lymph node ratio (LNR), regression in mediastinal stage of the subjects included in the study on survival and recurrence-free survival were analyzed statistically.

90.8% of the patients were male and the mean age was 58.6 (±7.4). It was determined that 46.7% of the cases were clinically and 31.2% were pathologically stage IIIA.

Pneumenoctemia was performed in 45.9% of the patients and the surgical margin was negative in all of them.

The 5-year survival rate of the patients was 62.6%, and the 5-year recurrence-free survival rate was 56.7%. In patients who received neoadjuvant therapy, overall survival (OS), the lesion's SUVmax uptake of more than 15 on PET CT (p=0.045) and the preference of lobectomy over pneumonectomy (p=0.019) had a positive effect, whereas recurrence-free survival (RFS) was affected positively by pN status (p=0.005).

Lymph node ratio less than 0.3 (p=0.004 for OS, p=0.019 for RFS) and regression in the mediastinal stage (p=0.004 for OS, p=0.007 for RFS) positively affected both overall survival and recurrence-free survival. In the multivariate survival analysis, age (HR=1.082; 95% CI=1.026-1.141; p=0.004) and LNR (HR=2.432; 95% CI=1.092-5.417; p=0.03) were independent factors affecting overall survival. Among these risk factors, only LNR (HR=2.547; 95% CI=1.131-5.736; p=0.024) was found to affect recurrence-free survival.

The main goal of initial neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy treatment is to have a positive effect on overall and recurrence-free survival. With our current knowledge, the proven and best treatment method in early stage lung cancer is surgical treatment without prior medical treatment. When surgically applicable patient data are examined, the most definitive and most effective prognostic factor is complete resection. With the given treatment, it should be aimed to increase the probability of R0 resection and to achieve pathological complete response in nodal disease. In patients with pathological lymph node metastases, the ratio of positive lymph node stations / removed lymph node stations is an important prognostic factor, regardless of lymph node location. It may be included in the N classification in the future (LNR threshold = 0.3).

Keyword: Lung cancer, neoadjuvant therapy, survival, lymph node ratio

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada en çok yeni tanı alan kanserdir ve hem erkekler hem de kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin açık ara önde gelen nedenidir [1]. Etiyolojisinde sigara en önemli faktördür. Ayrıca sekonder pulmoner hastalıklar (örn.KOAH), enfeksiyöz hastalıklar, aile öyküsü, asbest, radon gibi diğer kanserojen maddelere maruz kalınması ve kötü beslenme de suçlanmaktadır [2-4].

Türkiye'de de akciğer kanseri ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 raporuna göre yılda 34.703 yeni akciğer kanseri tanısı konmuştur. Türkiye yüz binde 36,9'luk insidans oranı ile dünyada 9. iken, erkeklerde yüz binde 70,6'lık oran ile dünyada üçüncü sıradadır [5].

Akciğer kanseri görülme sıklığı yaşla artış göstermekte, altıncı ve yedinci dekatlarda en yüksek insidansa ulaştığı görülmektedir. Olguların büyük kısmı lokal ileri evre veya metastatik evrede tanı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009-2015 yılları arasında tanı almış küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %25'tir. Bu hastaların %19'u erken evrede, %24'ü tümör bölgesel lenf nodlarına yayıldıktan sonra, %55'i ise tümör uzak organ metastazı yaptıktan sonra tanı alırken %2 hastada ise evreleme bilgilerine ulaşılamamıştır. Beş yıllık sağkalım oranları ise sırası ile erken evre hastalar için %61,4; lokal-ileri evre hastalar için %34,5; uzak organ metastazı olan hastalar için %6,1; evre bilgisi olmayan hastalar için ise %14,6'dır [6].

Hastalığın tedavi seçimi (kemo/radyoterapi ve/veya cerrahi) histopatolojisi ve evresine göre değişebilir [7]. Neoadjuvan tedavi ise malign tümörlerde cerrahi rezeksiyondan önce uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin birlikte uygulandığı başlangıç tedavi yöntemidir. Lokal ileri ve performans durumu iyi olan KHDAK hastalarında kullanılmaktadır [8].

Neoadjuvan tedavi [8, 9];

- Mediyastinal lenf bezlerindeki hastalığı yok etmek,
- Mikrometastatik sistemik hastalığı erken dönemlerde önlemek veya tedavi etmek,

- Ara evrelerdeki tümörü kontrol altına alarak hastalarda cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek metastatik hastalığın olmadığından emin olmak için gerekli süreyi sağlamak,
- Tümör boyutunu azaltarak rezeke edilecek dokuyu azaltmak,
- Tümör hücrelerinin ilaç sensitivite ve dirençlerini belirlemek, böylece adjuvan tedavi gerekliliği durumunda tedavi rejimini belirlemek,
- Patolojik yanıt gibi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan belirteçleri ameliyat sonrası hastalık nüksetmeden önce belirlemek amaçları ile kullanılmaktadır.

Her ne kadar neoadjuvan radyoterapinin tek başına sağkalıma katkısı gösterilememiş de olsa [10] yapılan bir metaanalizde neoadjuvan tedavinin, özellikle neoadjuvan kemoterapinin, rölatif ölüm riskinde %13'lük bir azalma ve buna bağlı olarak 5 yıllık sağkalımda net %5'lik bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir [11].

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi alıp opere olan lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından etkili prognostik faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji ve Etiyoloji

4.1.1. Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

Akciğer kanseri alt solunum yolları (trakea, bronş, bronşioller) veya akciğer parankiminden kaynaklanan kanserdir. Yüzde 95'i bronşlardan kaynaklanır ve genel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflama; evreleme, tedavi ve prognoz belirlenmesi için gereklidir. Diğer hücre grupları akciğer kaynaklı malignitelerin küçük bir kısmını oluşturur [12, 13].

Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılı kanser verilerine göre akciğer kanseri, tüm dünyada meme kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür [14]. Erkeklerde %14,1 ile birinci, kadınlarda ise %8,4 ile meme ve kolorektal kanserlerin ardından üçüncü sıradadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır [15]. Ülkemizde ise DSÖ'nün 2018 raporuna göre yılda 34.703 yeni akciğer kanseri tanısı almaktadır [5].

KHDAK ve KHAK olguları toplu olarak ele alındığında, tanı anında evreye bağlı olmakla birlikte, hastaların yalnızca %21'i tanı anından itibaren 5 sene ve daha uzun yaşamaktadır; ancak tarama alanında, tanı ve tedavi amacı ile yapılan minimal invazif tetkikler, kemoterapi (KT) ve radyoterapi-stereotaktik ablatif bedensel radyoterapi (RT-SABR), hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapideki önemli gelişmeler ile sağkalımda uzama izlenmiştir [15]. Bunlara rağmen hala akciğer kanseri kaynaklı ölümler; meme, prostat, kolorektal ve beyin tümörlerine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır [6].

4.1.2. Akciğer Kanserinde Etiyoloji

Akciğer kanseri için bilinen en önemli risk faktörü sigara ve tütün ürünleridir [2, 15]. Sigara dumanı nitrözaminler, benzen türevleri gibi pek çok karsinojen faktör içerir. Üstelik sadece sigara içmek değil sigara dumanına pasif olarak maruz kalmak da akciğer kanseri gelişimi için risk oluşturur [16].

Diğer olası risk faktörleri içerisinde komorbid hastalıklar (kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi), birinci derece akrabalarda kanser öyküsü, enfeksiyöz hastalıklar (pulmoner tüberküloz, Human Papiloma Virüs vb.) ve diğer karsinojenlere (arsenik, radon, asbest, nikel, kadmiyum vb.) maruz kalınması izlenmektedir [2-4].

4.2. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması ve Prognostik Faktörler

4.2.1. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması

DSÖ, 2004 yılında akciğer kanserini biyoloji, tedavi ve prognozuna göre iki ana başlığa ayırmıştı: KHDAK ve KHAK. Ancak akciğer kanserlerinin immünohistokimyasal (İHK) incelemelerindeki gelişmeler akciğer kanseri genetiğinde yeni bilgilerin ortaya çıkmasını ve tedavi seçenekleri arasına hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapinin girmesini de sağlamıştır. Bu yüzden DSÖ, International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu/IASLC), American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği/ATS) ve European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği/ERS)'nin 2011 adenokarsinom sınıflamasını kabul etmiştir [17]. DSÖ 2021 yılında; IASLC, International Thymic Malignancy Interest Group (Uluslararası Timik Malignensi İlgi Grubu/ITMIG) ve International Mesothelioma Panel (Uluslararası Mezotelyoma Paneli/IMP) ile beraber yeni bir sınıflama yayınlamıştır [18]. Bu sınıflamada 2004 yılındakinden farklı olarak; rezeke edilen spesimenler için İHK çalışma yapılması, ileri evre akciğer kanserli hastalar için moleküler testlerin yapılarak tedavilerin kişiselleştirilmesi, akciğer adenokarsinomları için IASLC, ATS ve ERS sınıflamasının kullanılması, yassı hücreli karsinomların keratinize, keratinize olmayan ve bazaloid olarak alt kategorilere ayrılması, KHAK dahil nöroendokrin tümörlerin tek bir başlık altında toplanması büyük hücreli karsinoma tanısını sadece rezeke edilen ve açık morfolojik ve İHK bulgu göstermeyen lezyonlarla sınırlandırılması önerilmiştir [18]. Akciğer kanseri için kullanılan güncel histopatolojik sınıflandırma tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. 2021 DSÖ akciğer kanseri histopatolojik sınıflandırılması

Epitelyal tümörler	**Nöroendokrin tümörler**
Papillomlar	Küçük hücreli karsinom
Yassı hücreli papillom	Kombine küçük hücreli karsinom
Ekzofitik	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
İnverted	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Glandüler papillom	Karsinoid tümörler
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	Tipik karsinoid tümörler
Adenomlar	Atipik karsinoid tümörler
Sklerozan pnömositoma	Preinvaziv lezyon
Alveolar adenom	Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
Papiller adenom	**Mezenkimal tümörler**
Müsinöz kistadenom	Pulmoner hamartom
Müköz bez adenom	Kondroma
Adenokarsinom	PEComatöz lezyonlar
Lepidik adenokarsinom	Lenfanjioleyomiyomatöz
Asiner adenokarsinom	PEComa, benign
Papiller adenokarsinom	PEComa, malign
Mikropapiller adenokarsinom	Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör
Solid adenokarsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiomatoz
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	Plöropulmoner blastom
Mikst invaziv müsinöz adenokarsinom	Sinovyal sarkom
Nonmüsinöz adenokarsinom	Pulmoner arter intimal sarkom
Kolloid adenokarsinom	Pulmoner miksoid sarkom ve EWSR1-CREB1 translokasyonu
Fetal adenokarsinom	Miyoepitelyal tümörler
Enterik adenokarsinom	Miyoepitelyoma
Minimal invaziv adenokarsinom	Miyoepitelyal karsinom
Nonmüsinöz adenokarsinom	**Lenfohistiyositik tümörler**
Müsinöz adenokarsinom	Mukoza ilgili lenfoid dokunun ekstranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma)
Preinvaziv lezyonlar	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Atipik adenomatöz hiperplazi	Lenfomatoid granülomatoz
Adenokarsinoma in stu	Grade 1
Nonmüsinöz	Grade 2
Müsinöz	Grade 3
Yassı hücreli karsinom	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Yassı Hücreli karsinoma NOS	Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz
Keratinizan yassı hücreli karsinom	İntravasküler biyik B hücreli lenfoma
Nonkeratinizan yassı hücreli karsinom	Erdheim-Chester hastalığı
Bazaloid yassı hücreli karsinom	**Ektopik kaynaklı tümörler**
Lenfoepitelyal karsinoma	Melanom
Preinvaziv lezyon	Menenjiom
Yassı hücreli karsinoma in stu	**Metastatik tümörler**
Hafif-orta-ağır skuamöz displazi	
Büyük hücreli karsinoma	
Adenoskuamöz karsinom	
Sarkomatoid karsinomlar	
Pleomorfik karsinom	
İğ hücreli karsinom	
Dev hücreli karsinom	
Karsinosarkom	
Pulmoner blastom	
İğ hücreli karsinom	
Diğer epitelyal tümörler	

Torasik SMARCA4 eksik undiferansiye tümör NUT karsinom Tükrük bezi tümörleri Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Pleomorfik adenom Hiyalinizan berrak hücreli karsinom Miyoepitelyoma Miyoepitelyal karsinom	

4.2.1.1. Adenokarsinom

DSÖ'nün 2015 sınıflamasında bronkoalveolar karsinom ve miks adenokarsinom (AK) tanımları terk edilmiş, büyüme şekillerine ve prognozlarına göre lepidik, asiner, mikropapiller, papiller vb şekilde sınıflandırılmıştır[13, 17, 18]. Subtiplerin adlandırılması ise predominant tiplere göre olmaktadır. Adenokarsinomlar İHK olarak "thyroid transcription factor" (TTF) -1 ve Napsin-A markerları pozitiftir ve bunların AK'lar için sensitivitesi %80'e ulaşmaktadır [19-21].

Subtiplerine göre adenokarsinomların prognoz ve sağkalımları da değişkenlik göstermektedir. Evre I lepidik tip adenokarsinom, en iyi prognoza sahip suptipidir. Solid ve mikropapiller tip ise kötü prognozlu subtiplerdir [18, 22].

4.2.1.2. Yassı Hücreli Karsinoma

Dünya Sağlık Örgütünün 2004 sınıflandırmasında yassı hücreli karsinom, papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid olarak ayrılmaktaydı; ancak hem papiller, berrak hücreli ve küçük hücreli subtiplerin ender görülmesi hem de küçük hücreli teriminin küçük hücreli akciğer kanseri ile karıştırılması olasılığı nedeni ile terk edilmiştir [17, 18]. Bunun yerine keratinizan, nonkeratinizan ve bazaloid tanımlamaları yapılmıştır. İHK olarak spesifite ve sensitivitesi en yüksek marker p40'tır [23].

Subtipler arasında sağkalım ve prognoz açısından fark izlenmemekle [24] beraber bazaloid tipin prognozunun daha kötü olduğunu savunan yayınlar da vardır [25, 26].

4.2.1.3. Büyük Hücreli Karsinom

Önceki sınıflamada büyük hücreli karsinom olarak adlandırılan tümörlerin büyük bir kısmının İHK olarak adenokarsinom veya yassı hücreli karsinom markerları ile pozitif olduğu izlenmiştir. Bu yüzden bu tümörler solid adenokarsinom veya nonkeratizan yassı hücreli karsinom olarak değerlendirilmektedir [17, 18].

4.2.2. Akciğer Kanserinde Prognoz

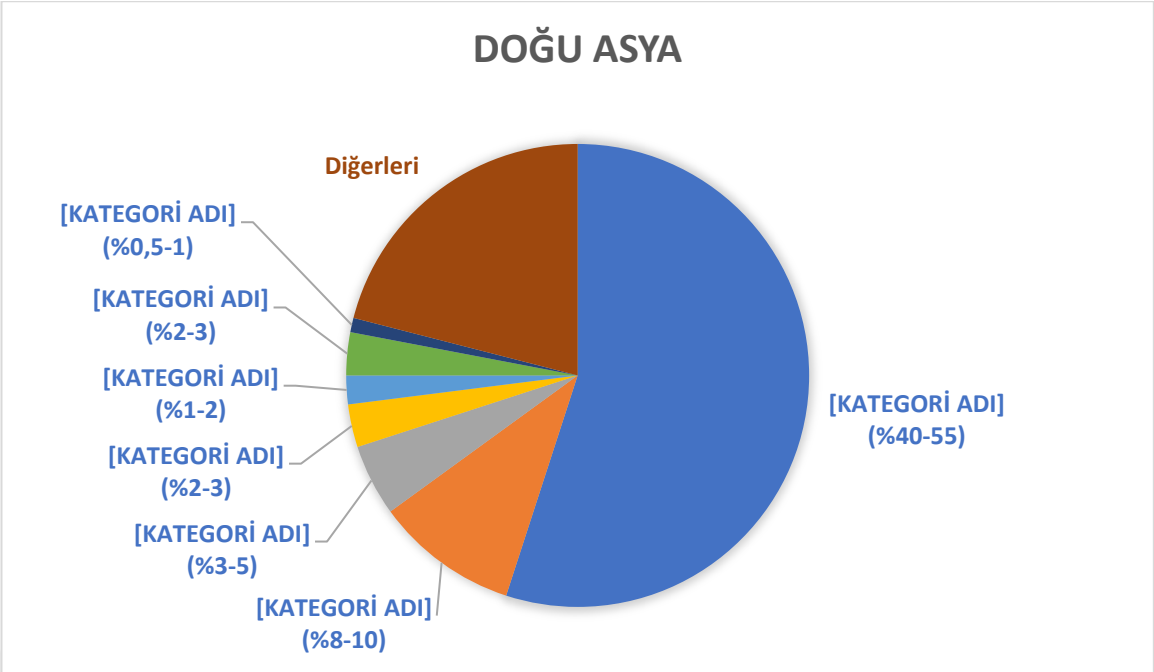
Tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmelere rağmen tüm akciğer kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %21'dir. Bu oran metastatik hastalığı olanlarda %6 iken lokalize hastalığı olanlarda %59'a çıkmaktadır. KHDAK hastalarda sağkalım oranı %42 iken KHAK tanılı hastalarda %14'tür [15].

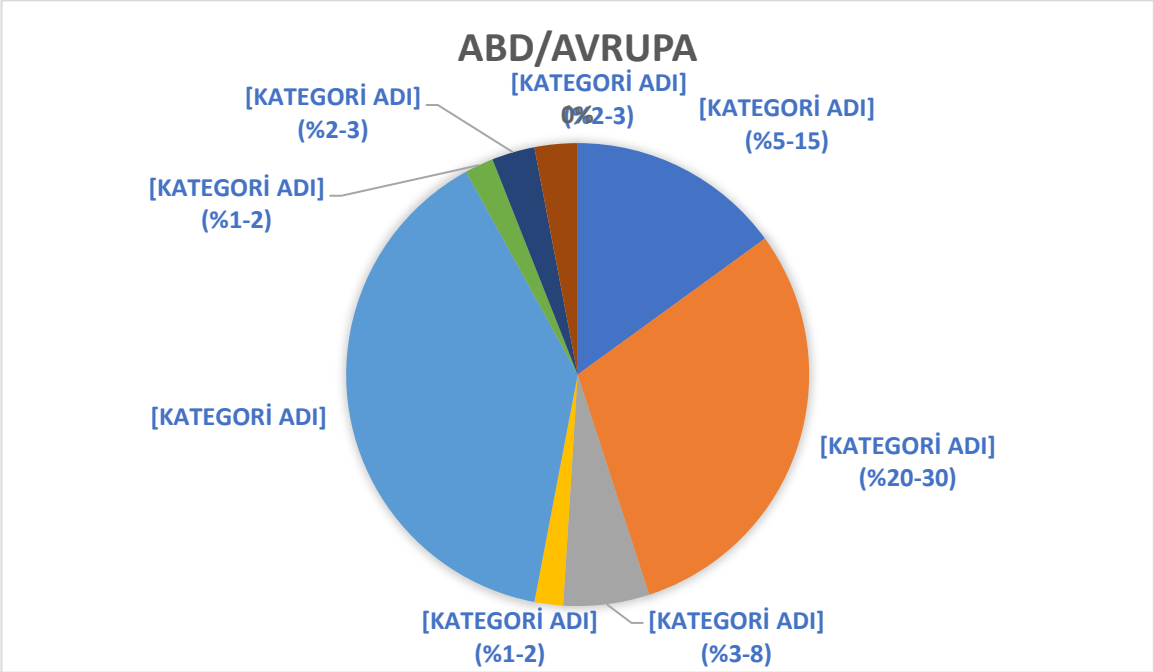
Akciğer kanserinde sağkalım ve hastalığın gidişatı için kullanılabilen iyi prognostik faktörler arasında histopatolojik tip, erken evre hastalık, iyi performans durumu, %5'in altında kilo kaybı olması ve kadın cinsiyet yer almaktadır [27].

Akciğer kanseri için İHK çalışmalardaki gelişmeler sonucunda pek çok prediktif ve prognostik biyomarkerlar belirlenmiştir. Prediktif biyomarkerlar terapötik etkiler açısından bir göstergedir ve daha çok tedavinin başarısı hakkında bilgi verir. Prognostik biyomarkerlar ise tedaviden bağımsız olarak hastanın sağkalım süresi ile ilgili bir göstergedir. Bu markerlar daha çok tümör davranışları ile ilgilidir. Bu biyomarkerların ortaya konması hangi hastaların hedefe yönelik tedavi, hangi hastaların immünoterapiden fayda görebileceği konusunda fikir verir [28-31].

Bazı prediktif biyomarkerlar şunlardır: anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyon onkojeni, ROS protoonkojen 1 (ROS-1) translokasyonu, endotelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR) gen mutasyonları, B-Raf protoonkojeni (BRAF) V600E nokta mutasyonu, programlı ölüm ligandı 1 (PD-L 1) ekspresyonu vb [7].

K-Ras protoonkojenin (KRAS) varlığı kötü prognoza işaret eder [7].





Şekil 4.1 Adenokarsinomda görülen onkojenik mutasyonların Doğu Asya, ABD ve Avrupa'daki dağılımları

4.3. Akciğerin Lenfatik Drenajı ve Klinik Önemi

Akciğer kanserinde lenfatik sistem hem ilk savunma hattı olması hem de sistemik yayılımın ilk basamağı olması nedenleri ile önem arz etmektedir [32]. Bu yüzden akciğer kanserli hastaların tedavisinde lenfatik sistemin bilinmesi önemlidir. Lenf sıvısının akış yönü

periferden hiler bölgeye, oradan da mediyastinal lenf nodlarına doğrudur [33]. Lenfatik kanallar lobüler septalar arasında pulmoner venlere eşlik ederler; ekstraalveolar ödematöz durumlarda genişlemeleri akciğer radyogramında Kerley B çizgileri olarak kendini gösterir [34]. Lobuler septalar içindeki kanallar bronkovasküler kılıftaki kanallarla bağlantı halindedir. Genelde 4 cm'den kısadır ve hilus ile akciğerin periferi arasında bulunurlar. Genişlemeleri akciğer radyogramında Kerley A çizgileri olarak izlenir [34].

Akciğerin lenf nodları pulmoner ve mediyastinal lenf nodları olarak iki ana gruba ayırılabilir. Pulmoner lenf nodlarını, intrapulmoner ve bronkopulmoner lenf nodu grupları oluşturur. Bronkopulmoner lenf nodu grubu ise lobar ve hiler lenf nodu gruplarından oluşur[32]. Mediyastinal lenf nodlarını ise anteromediyastinal, trakeobronşiyal ve posterior medyastinal lenf nodu grupları oluşturur [32].

4.3.1. Mediyastinal Lenf Nodu Haritası ve Akciğerlerin Mediyastinal Lenf Nodlarına Drenajı

Mediyastinal lenf nodlarının haritalanması, özellikle akciğer kanserli hastalarda tümör invazyonu olan lenf nodlarının belirtilmesinde ortak bir dil oluşturulması açısından önemlidir [32]. IASLC tarafından tanımlanan lenf nodu haritası:

1. **Yüksek mediyastinal lenf nodları:** Sol innominat venin trakeayı çaprazladığı yerin üst tarafından çekilen horizontal çizginin üzerinde kalan lenf nodu grubu
2. **Üst paratrakeal lenf nodları:** Arkus aortanın üst kenarından çekilen horizontal çizgi ile yüksek mediyastinal lenf nodları arasında kalan lenf nodu grubu
3. **Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları:** Büyük damarların önünde veya trakeanın arkasında kalan orta hattaki lenf nodu grubu
4. **Alt paratrakeal lenf nodları:** Sağda sağ üst lob bronş karinasının üst sınırından çekilen çizgi ile arkus aortanın üst kenarından çekilen çizgi arasında yerleşen ve solda sol üst lob bronş karinasının üst kenarı ile arkus aortanın üst kenarı arasında ve ligamentum arteriosum medialinde kalan ve mediastinal plevra ile kaplı lenf nodu grupları
5. **Subaortik lenf nodları:** Ligamentum arteriosum lateralinde, aorta ile sol pulmoner arter arasında veya pulmonar arter ile ilk dalı arasında seyreden, mediyastinal plevra ile kaplı lenf nodları

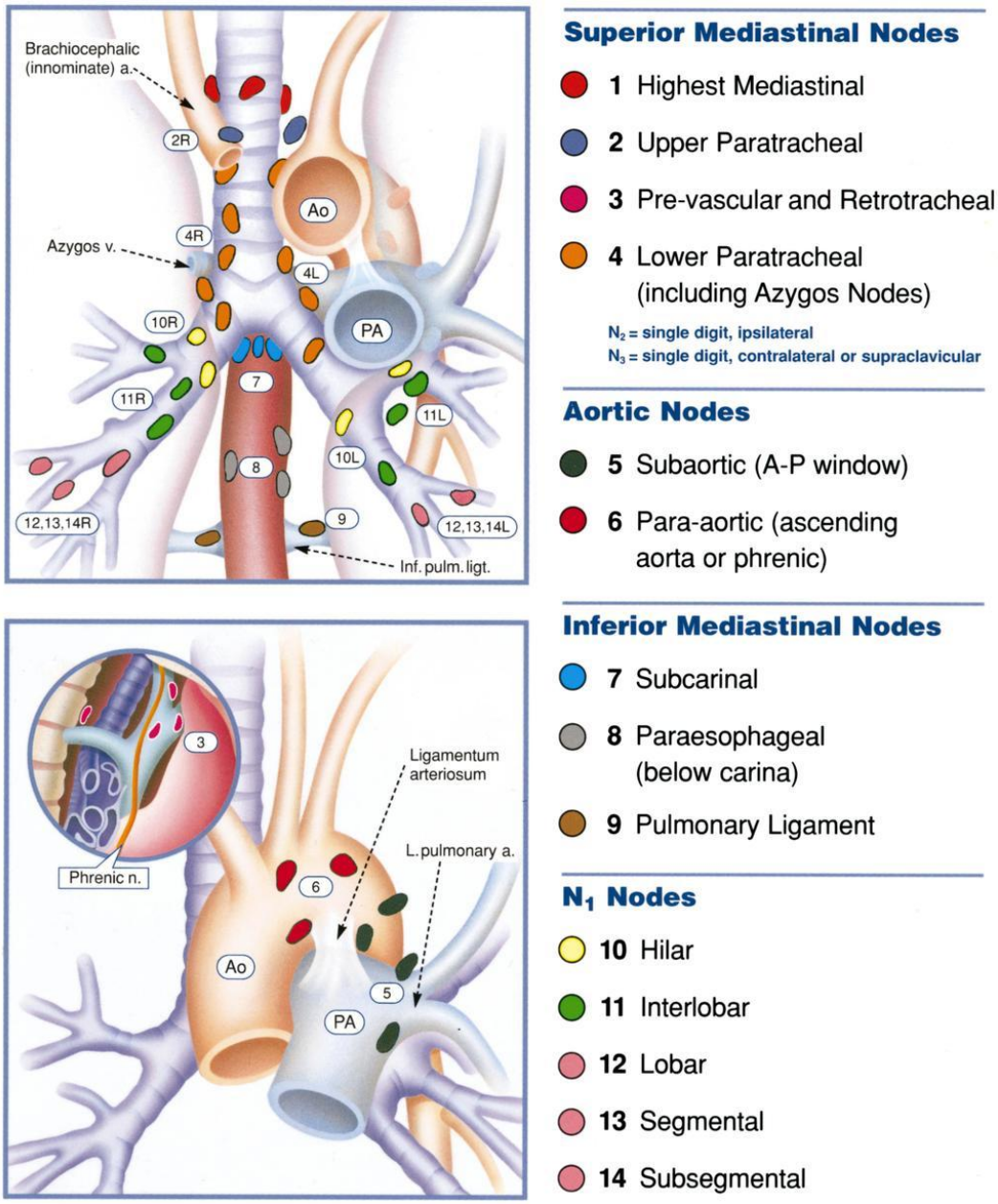
6. **Paraaortik lenf nodları:** Arkus aorta ve inen aortanın anterioru ve lateralindeki lenf nodları
7. **Subkarinal lenf nodları:** Trakeal bifurkasyonun altında yerleşen, alt lob bronşu ya da parankim içindeki pulmoner arterlerle ilişkili olmayan lenf nodları
8. **Paraözofagiyal lenf nodları:** Subkarinal lenf nodu altında kalan, özofagus duvarı boyunca yerleşen, mediastinal plevra ile örtülü lenf nodları
9. **Pulmoner ligaman lenf nodları:** İnferior pulmoner venin alt bölgesindeki lenf nodları dahil pulmoner ligaman etrafında yerleşen lenf nodları
10. **Hiler lenf nodları:** Lob bronşlarının proksimalinde yerleşen, mediastinal plevra ile örtülmemiş lenf nodlarıdır. Sağda intermedier bronşa bitişik olan lenf nodları da bu gruptadır.
11. **İnterlober lenf nodları:** Lober bronşlar arasında yerleşen lenf nodları
12. **Lober lenf nodları**: Lob bronşunun distalinde kalan lenf nodları
13. **Segmental lenf nodları**: Segment bronşu etrafında yerleşen lenf nodları
14. **Subsegmental lenf nodları:** Subsegment bronşu etrafındaki lenf nodları

şeklinde özetlenebilir. (Şekil 4.2)

Sağ akciğer üst lobda apikal, posterior ve anterior segmentin yarısının lenf drenajı hiler lenf nodları aracılığı ile aynı tarafta paratrakeal lenf nodlarına oradan da aynı taraf skalen ve servikal lenf nodlarına doğrudur. Anterior segmentin kalan yarısının drenajı ise subkarinal ve/veya anterior mediyastinal lenf nodlarına oradan da paratrakeal ve daha yukarı seviyelere doğrudur. Subkarinal veya sağ anterior mediyastinal bölgeye olan lenf drenajının az bir kısmı sol paratrakeal veya sol anterior mediyastinal lenf nodu bölgelerine drene olabilir. Orta lobun lenf drenajının çoğu ise subkarinal veya aynı taraf trakeobronşial lenf nodları ile üst paratrakeal lenf nodlarına doğrudur. Az bir kısmı ise subkarinal yol ile karşı tarafa doğrudur. Alt lob süperior segmentin lenf nodu drenajı orta lob ile aynıdır. Bazal segmentlerin lenf drenajı ise bronkopulmoner lenf nodları ile subkarinal bölgeye buradan da paratrakeal alan vasıtası ile skalen bölgeye ulaşır [32].

Sol akciğerin lenfatik drenajı 4 ana yol izler. Bunlardan ilki subkarinal yolu takip ederek 2 yola ayrılır: sol vagus siniri boyunca sol skalen bölgeye ve sol rekürren sinir boyunca sol yüksek lenf nodu bölgesine. İkinci yol, paraaortik lenf nodları üzerinden sol anterior mediyastinal bölgeye ve oradan sol skalen bölgeye doğrudur. Üçüncü yol, sol ana bronş üzerinden sol trakeobronşiyal bölgeye doğrudur. Burada lenfatiklerin bir kısmı sağ üst

pretrakeal lenf nodlarına drene olurken bir kısmı da trakeanın sol tarafında üst mediyastinal lenf nodlarına doğru drene olur. Dördüncü yolda lenfatiklerin bir kısmı sol ana bronşun altından subkarinal bölgeye ve sağ trakeobronşiyal veya alt pretrakeal bölgeye drene olurken bir kısmı da trakeanın solundan yukarı yüksek mediastinal lenf nodlarına drene olur. Sol üst lob apikoposterior segment birinci yolu, anterior segment ve lingula ikinci yolu, sol alt lob süperior segment birinci, üçüncü ve dördüncü yolu, bazal segmentler dördüncü yolu kullanır [32].



Şekil 4.2. IASLC tarafından önerilen lenf nodu haritası

4.3.2. Akciğerlerin Lenfatik Drenajının Klinik Önemi

Akciğerin lenfatik drenajında görevli lenf nodu zincirleri, opere olan akciğer kanserli hastalarda N2 modelini belirlemekte önemlidir. Eğer tek bir lenf nodu zincirinde tümör izlenirse 5 yıllık sağkalım %27,4 iken iki veya daha fazla lenf nodu zincirinin tutulması durumunda ise 5 yıllık sağkalım %9,3 oranında tespit edilmiştir [35]. Bu durum, tek lenf nodu zincirinin boyunda kan dolaşımına katılması, mediyastende duktus torasikusa drene olması ve aynı ve karşı taraftaki diğer lenf nodları ile bağlantılı olması nedeni ile olabilmektedir. Böylece etkilenen lenf nodu zinciri lokal bir hastalık gibi davranmakta ve cerrahi tedavi ile ortadan kaldırılabilmektedir. Eğer birden fazla lenf nodu etkilenmişse bu hastalığın sistemik yayıldığını ve gizli metastazlara neden olduğunu göstermektedir [32].

Sağ akciğerin lenfatik drenajı esas olarak tek taraflıdır. Nadir de olsa karşı tarafa geçiş mevcuttur. Özellikle sağ akciğer üst lobda tümör varlığında karşı tarafa metastaz oranı %5-9, alt lobda tümör varlığında ise %5-7 olarak belirlenmiştir [36, 37]. Tüm sağ akciğer tümörleri incelendiğinde karşı akciğere metastaz oranı üst lob tümörleri için %2, alt lob tümörleri için %3'tür [32].

Sol akciğerden karşı akciğere metastaz oranları sağ akciğerden daha yüksektir. Genellikle subkarinal lenf nodları üzerinden olur. Sol akciğer tümörlerinde mediyastene metastaz oranı %28, karşı akciğere metastaz oranı %6-11'dir [36].

4.4. Akciğer Kanserinde Tanı

Akciğer kanserinde tanı süreci, hastanın semptomlarının değerlendirilmesi sonucunda klinik olarak şüphelenme ile başlar. Daha sonra klinik şüphe görüntüleme yöntemleri ile desteklenir. Görüntüleme yöntemleri ile lezyonun yeri belirlendikten sonra patolojik değerlendirme için spesimenden uygun bir yöntem ile örnek alınabilir [38].

4.4.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri hastalarının %90'ından fazlası semptomatiktir. Bu hastaların çoğunda klinik ve laboratuvar bulgularına rastlanır. Asemptomatik olanlar, genellikle rastlantısal

olarak saptanan lezyonların ileri tetkiklerinde ortaya çıkmaktadır. Başvuru anında hastaların yaklaşık %75'inde bir veya birden çok semptom bulunmaktadır.

Akciğer kanserli hastalarda saptanan semptomlar ve bulgular;

1) Primer tümör ile ilişkili semptomlar (öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı vb.)

2) İntratorasik yayılımla ilişkili semptom ve etkiler (ses kısıklığı, disfaji vb.)

3) Ekstratorasik yayılıma bağlı semptom ve bulgular (bölgesel kemik ağrıları, baş ağrısı, ekstremitelerde güçsüzlük, kilo kaybı vb.)

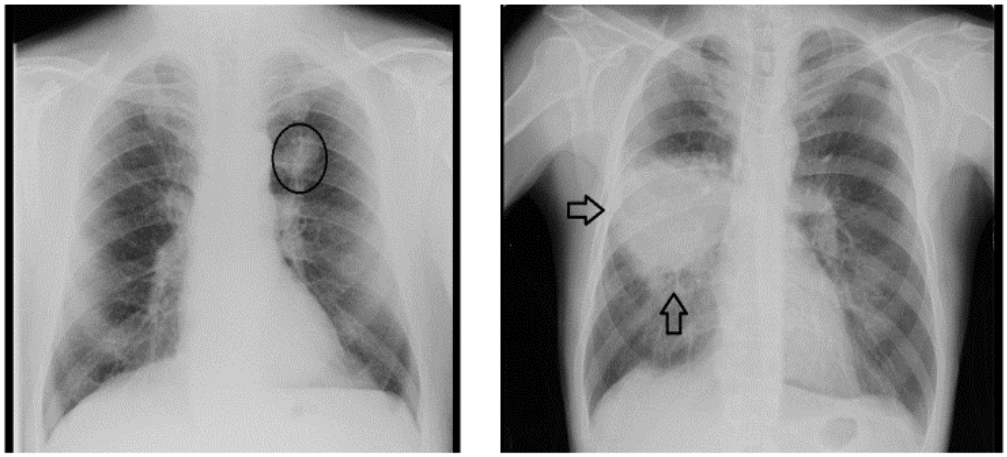
4) Paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve etkiler (endokrin ve hematolojik anormallikler vb.)

olmak üzere dört grupta toplanmaktadır [39].

4.4.2. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

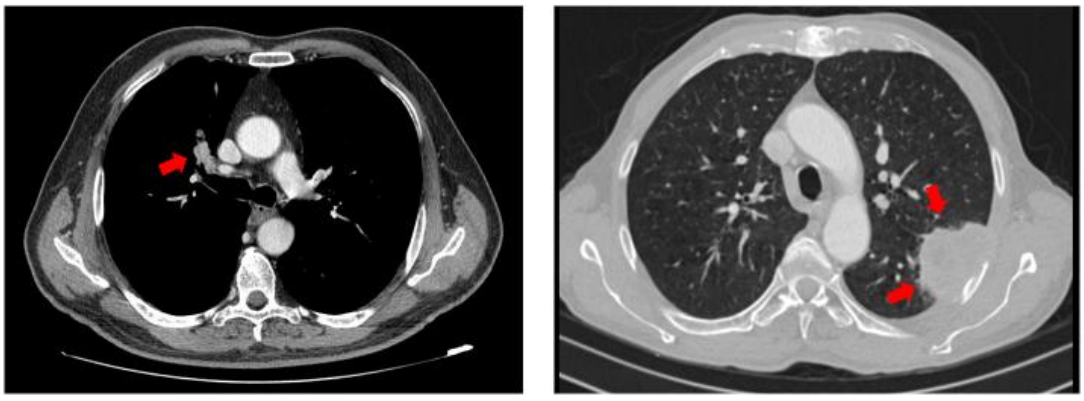
Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemleri hem lezyonun yerini tespit etmek hem de klinik evreleme amaçlı kullanılabilir [32].

Semptomatik olan hastada ilk istenecek görüntüleme yöntemi akciğer radyogramıdır. Akciğer kanseri tanısı alan yaklaşık %4 hastada normal [40] olmasına rağmen özellikle iki yönlü akciğer radyogramı, lezyonun yerleşim yeri, büyüklüğü, çevre anatomik yapılarla ilişkisini gösterebilir [39, 40]. (Şekil 4.3)



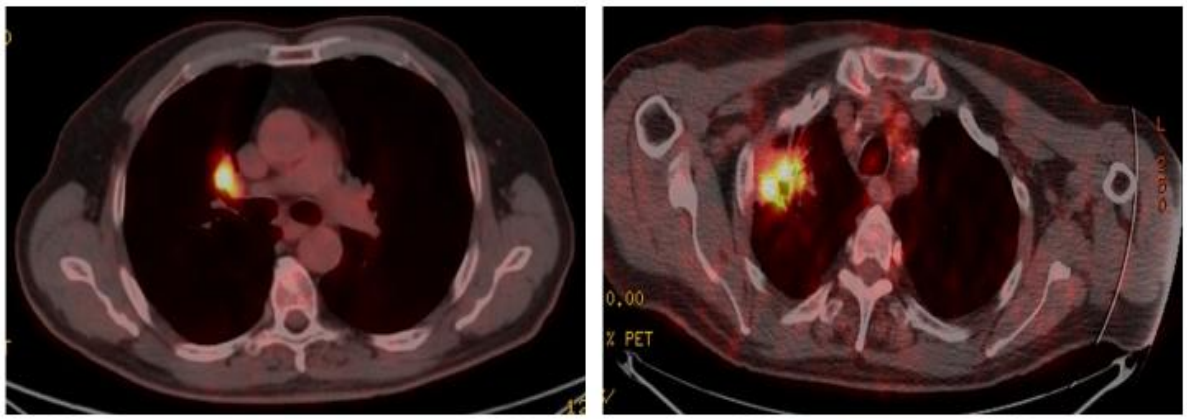
Şekil 4.3. Solda, sol akciğer alt lob apikal segmentte yerleşimli nodül; sağda, sağ akciğer üst lobdan kaynaklanan hiler yerleşimli kitle (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)

Akciğer radyografisinde lezyon tespit edilen ve radyografisi normal olup yüksek riskli olan hastalardan (sigara kullanımı, aile öyküsü, kanserojen maddelere maruz kalma öyküsü vb.) istenecek sonraki görüntüleme yöntemi toraks BT'dir. Toraks BT, lezyonun büyüklüğü, yerleşim yeri ve çevre yapılarla ilişkisini 3 boyutlu olarak ortaya koyar [39]. Kontrast tutulumu yüksek, düzensiz sınırlı, nekroz, hava bronkogramı veya psödokavitasyon izlenmesi lezyonların malign olduğunu düşündürür [41]. Toraks BT mediastinal lenf nodlarının da değerlendirilmesini sağlayarak evrelemeye katkı sağlar. Tipik olarak kısa çapları 1 cm'den uzun olan lenf nodları anormal kabul edilir. Ancak çap uzunluğu tek başına yeterli bir kriter değildir [39, 42]. Boyutun yanında şekil, sınır ve hacim özellikleri de değerlendirilmelidir [42] (Şekil 4.4).

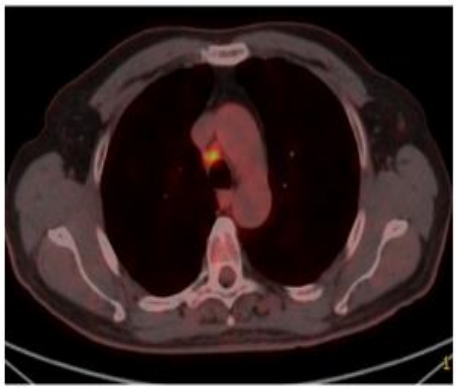


Şekil 4.4. Solda, sağ akciğer üst lob anterior segmentte endobronşiyal lezyon; sağda sol akciğer üst lobda göğüs duvarı invazyonu izlenen kitle (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), 18-florodeoksiglukoz (FDG)'un hücreler tarafından alımının ölçülmesi esasına dayanır. Böylece hücrelerin metabolik aktiviteleri ölçülebilmiş olur. Maximum standart uptake value (maksimum standardize tutulum değeri, SUVmax) olarak ifade edilir. SUVmax değerinin 2.5 ve üzerinde olması patolojik kabul edilir ve histolojik örnekleme gerekir [42, 43] (Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Solda, sağ akciğerde endobronşiyal yerleşimli nodülde ve sağda, sağ akciğer üst lobda göğüs duvarı komşuluğunda izlenen kitlede patolojik SUVmax tutulumları (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)



Şekil 4.6. 4R numaralı lenf nodu istasyonunda patolojik SUVmax tutulumu (AÜTF Göğüs Cerrahisi AD. Arşivi'nden alınmıştır.)

4.4.3. Akciğer Kanserinde Patolojik Tanı

Patolojik değerlendirme, tümörün histolojik alt tipini, invazyon derecesini, primer akciğer kanseri-metastatik kanser ayrımını, cerrahi sınır durumunu ve moleküler tanı yöntemleri ile gen varyantlarının varlığını ortaya koymak için yapılır [7].

Patolojik tanı; hastalığın evresi ve tümörün yerleşim yerine göre, torasentez, bronkoskopi veya endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile birlikte bronşiyal fırçalama, bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşiyal ince iğne aspirasyon (TBİA) biyopsisi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut biyopsi, endobronşiyal uzanımı olan tümörlerde bronkoskopik biyopsi, skalen ve/veya supraklaviküler lenf nodu biyopsisi, mediyastinoskopi, mediyastinotomi yöntemleri ile konulabilir [38, 44, 45]. Bu yöntemler ile tanı konamayan özellikle unrezektabl KHDAK'li hastalarda gerekirse minimal invaziv yöntemler kullanılabilir [46]. Preoperatif değerlendirme ile ayrıca mediyastinal lenf nodları örneklenerek hastalar TNM kriterlerine göre evrelenebilir ve kanser dışındaki akciğer hastalıklarının (tüberküloz, sarkoidoz vb.) ayırıcı tanısı yapılabilir [7].

Postoperatif değerlendirme ile tümörün sınıflandırılması için gerekli patolojik özellikler, evre ve prognostik faktörler ortaya konur [17]. Tümör sınıflandırılırken mümkün olduğu kadar subtipleri belirlenmeli ve "başka şekilde sınıflandırılamayan" tanımlaması sadece subtipi belirlenemeyen örneklerde kullanılmalıdır. Çünkü; histolojik subtipin bilinmesi daha spesifik tedavi yöntemlerinin seçilmesine olanak tanır [7].

4.4.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal (İHK) değerlendirme, rutin patolojik incelemenin ardından spesimenden alınan doku kesitleri üzerinde gerçekleştirilen antijen-antikor reaksiyonu ile maddenin çeşidinin belirlenmesi esasına dayanır. Böylece tümörün subtipi, hedefe yönelik tedavilere uygunluğu belirlenebilir. Eğer gerekirse İHK, adenokarsinoma, yassı hücreli karsinom, metastatik kanser ve primer plevral mezotelyoma ayrımında da kullanılabilir [47].

Adenokarsinoma ve yassı hücreli karsinom ayırıcı tanısı için çoğunlukla TTF-1 ve p40 markerları yeterlidir. Yassı hücreli karsinom TTF-1 negatif iken p40 pozitiftir; adenokarsinom ise genellikle TTF-1 pozitiftir [48].

Eğer KHDAK'e ait İHK markerlar negatif çıkarsa ikincil olarak akciğere en çok metastaz yapan tümörlere ait markerlara bakılmalıdır. Tiroglobülin ve "paired box" 8 (PAX8) tiroid kanseri için, östrojen reseptör alfa (ERalfa), progesteron reseptörü (PR), gros kistik hastalık sıvı protein-15 (GCDFP-15), mammaglobülin meme kanseri için, PAX8 böbrek hücreli kanser için, "caudal type homeobox" 2 (CDX2) gastrointestinal kaynaklı adenokarsinomlar için bakılabilecek bazı İHK markerlardır [7].

Adenokarsinoma ve malign plevral mezotelyoma çoğunlukla klinik ve görüntüleme yöntemleri ile ayrılabilir. Ayrılamadığı durumlarda mezotelyomada pozitif izlenen Wilm's Tumor 1 (WT-1), calretinin, cytokeratin 5/6 ve D2-40 markerları kullanılabilir [49].

4.5. Evreleme

Anamnez, fizik muayene, laboratuar testleri, görüntüleme ve doku örneklemesi tamamlandığında hastalığın evresini belirlemek için yeterli bilgiye genellikle ulaşılmış olur. Evreleme IASCL ve DSÖ'nün ortak çalışmaları sonucu oluşturulan ve güncellenen TNM evreleme sistemi ile yapılır. Bu sistem primer tümörün özelliklerini derecelendirir (T), bölgesel lenf nodu (N) tutulumunun ve metastazın (M) varlığı veya yokluğunu belirler [50]. T, N, M derecelendirmesi sonucu evre I-IV arasında genel bir hastalık evresi tespit edilmiş olur [50].

Bu amaçla toraks BT, PET BT incelemelerinden yararlanılabilir. Özellikle intraoperatif tanı konulması zor olan, neoadjuvan veya definitif tedavi planlanan hastalarda endobronşiyal ultrasonografi+transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS+TBİA), endoskopik ultrasonografi (EUS), toraks BT eşliğinde transtorasik iğne biyopsisi (TTİB), mediyastinoskopi uygulanabilir [51].

Mediyastinoskopi ile 2R/2L, 4R/4L ve 7, EBUS+TBNA ile özellikle 2R/2L, 4R/4L, 7 ve başta 10R/10L olmak üzere hiler lenf nodu istasyonlarına ulaşılabilir; EUS ise 5, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonlarının değerlendirilmesini sağlar [51].

Hastalar, herhangi bir tedavi başlamadan anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntülemeler, doku örneklemeleri ile klinik olarak evrelenir. Bu evreleme belirtilirken kliniği (*clinic*) ifade eden "c" ön eki ile belirtilir (örn, cT2aN2M0). Tedavi seçenekleri bu evrelemeden sonra değerlendirilir [52].

Patolojik evreleme ise klinik evrelemeye ek olarak rezeke edilen tümörün boyutu, invazyon durumu gibi histopatolojik verilere dayanır. Bu evreleme ile T, N tanımlayıcıları ve histolojik tip doğrulanmış olur. Ayrıca patolojik evre, cerrahi sınırlar ve lenfovasküler invazyon varlığını da değerlendirir. Patolojik evreleme patolojiyi ifade eden “p” ön eki ile belirtilir (örn, pT2aN2M0). Operasyon sonrası adjuvan tedavinin gerekliliğine bu evrelemeye göre karar verilir [52].

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda TNM evresi tedavi öncesi evresinden farklı olabilir. Bu durumda “y” ön eki hastalığın evresini belirtmek için ön ek olarak kullanılabilir (örn, yT2N0M0) [52].

En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmış olup oluşturulmasında 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak oluşturulan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır (Tablo 4.2). Eski sınıflamadan farkılı olarak buzlu cam dansitesindeki nodüller için karsinoma in situ (Tis) kavramı eklenmiş, yeni tümör çapı değişiklikleri yapılmış, tek uzak organda tek metastaz, tek organda çoklu metastaz olması ile birden fazla organda çoklu metastaz olması ayrı değerlendirilmiştir (M1b ve M1c) [53].

Tablo 4.2. IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi

Primer tümör (T)		
Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşiyal lavaj sıvısında malign hücrelerin gösterildiği; ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilemediği durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis*		Karsinoma in situ
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör**
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom***
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm***
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör:**** a) Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör b) Visseral plevra invazyonu c) Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
	T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm
T3		Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı >5 cm, ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon varlığı: *Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard

T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon varlığı: *Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller
Bölgesel lenf nodları (N)		
Nx		Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3		Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz
Uzak metastaz (M)		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon*****
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz******
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

* Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situyu kapsar.

** Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.

*** Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan tümörler

****Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan, visseral plevrayı invaze eden, hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoniye (kısmi veya total atelektazi/pnömoni) neden olan T2 tümörler; eğer ≤4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

*****Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır.

****** Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz olması, bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır.

Bu TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Genel olarak erken evre, nodal tutulum olmadan evre I-II hastalığı tanımlarken; lokal ileri evre nodal tutulumu olan evre II-III hastalığı ifade eder. Metastatik veya ileri evre ise evre IV hastalığı ifade etmek için kullanılır [54].

Tablo 4.3. TNM özelliklerine göre Akciğer Kanseri Evrelemesi

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	1A1	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T1b	1A2	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T1c	1A3	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T2a	1B	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T2b	2A	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T3	2B	3A	3B	3C	4A	4A	4B
T4	3A	3A	3B	3C	4A	4A	4B

4.6. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evreye Göre Tedavi Yaklaşımları

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi en sık kullanılan tedavi yöntemleridir. Hastalığın evresine ve hastanın performans durumuna göre tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler [55-57]. Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi de tedavide kullanılmaktadır [9].

4.6.1. TXN0M0 ve Yüzeyel Tümörlerde Tedavi

Her ne kadar akciğer kanseri, tanı anında ileri evre olsa da rastlantısal olarak, görüntüleme yöntemlerinde tümör saptanmadan displazi veya karsinoma in situ olarak tespit edilebilir. Bu durumda hem lezyonun yerini tespit etmek hem de endobronşiyal tedavi amacı ile otoflöresan bronkoskopi tercih edilebilir. Otoflöresan bronkoskop bulunmayan merkezlerde hastalar 3-6 ayda bir beyaz ışık bronkoskopi ile takip edilmelidir. Medikal olarak inoperabl kabul edilen hastalar, fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi gibi daha az invaziv yöntemler ile tedavi edilebilir [58].

4.6.2. Evre I ve Evre II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre I KHDAK, primer tümörü T1-2 olan, lenf nodu metastazı ve metastatik yayılımı olmayan (N0M0) hastaları içerir. Evre II KHDAK daha heterojen bir grup olup Evre IIA primer tümörü T2b olup lenf nodu metastazı ve metastatik yayılımı olmayan hastaları, evre IIB primer tümörü T1-2 olan ve hiler lenf nodlarına tümör yayılımı olan hastalar ile primer tümörü T3 olan ve lenf nodu metastazı olmayan hastaları içerir.

Evre I ve IIA olan ve cerrahi tedavi için kontraendikasyon içermeyen hastalar için ilk seçilecek tedavi yöntemi cerrahi tedavidir [55]. Lobektomi, pnömonektomi ve sublobar rezeksiyona tercih edilmelidir; ancak pulmoner kapasitede azalma ve komorbit hastalıkları nedeni ile lobektomiyi tolere edemeyecek hastalarda sublobar rezeksiyon, tercihen segmentektomi uygulanmalıdır [55, 59]. Lobektomi ve segmentektomiyi tolere edemeyen veya buzlu cam dansitesinde, periferik nodülleri olan hastalarda ise wedge rezeksiyon veya SABR uygulanabilir [55]. Düşük morbidite mortalite ve komplikasyon oranları olması ve torakotomi ile benzer sağkalım süresi ve lokal nüks riski olması nedeni ile uygun hastalarda video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) tercih edilmelidir [60]. Evre IIB hastalar için eğer tümör rezektabl ise cerrahi tedavi ve adjuvan kemoterapi uygulanabilir [7, 61]. Cerrahi tedavi uygulanan bütün hastalarda doğru patolojik evreleme için intraoperatif sistemik mediastinal lenf nodu değerlendirilmesi yapılmalıdır [55].

Komplet rezeksiyon uygulanan evre I hastalara adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi önerilmemektedir. Komplet rezeksiyon uygulanan, ancak nüks açısından yüksek riskli hastalara adjuvan platin bazlı kemoterapi uygulanabilir. Bronş cerrahi sınırında tümör izlenen hastalara rerezeksiyon veya adjuvan radyoterapi uygulanmalıdır [55]. Cerrahi tedavi için uygun olmayan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda definitif radyoterapi, uygun hastalarda SART uygulanmalıdır [55, 62, 63].

4.6.3. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre III KHDAK heterojen bir grup olup evre IIIA primer tümörü T4 ve lenf nodlarında tümör izlenmeyen veya aynı taraf hiler lenf nodlarında tümör izlenen, primer tümörü T3 olan ve aynı taraf hiler lenf nodlarında tümör izlenen ve primer tümörü T1-2 olan ve mediyastinal lenf nodlarında tümör izlenen hastaları kapsar (T4N0-1, T3N1, T1-2N2). Evre IIIB, primer

tümörü T3-4 ve mediyastinal lenf nodlarında tümör izlenen hastaları ve primer tümörü T1-2 olan ve karşı taraf hiler-mediyastinal veya skalen ve supraklaviküler lenf nodlarında tümör izlenen hastaları kapsar (T3-4N2, T1-2N3). Evre IIIC ise primer tümörü T3-4 olan ve karşı taraf hiler-mediyastinal veya skalen ve supraklaviküler lenf nodlarında tümör izlenen hastaları kapsar (T3-4N3) [53].

Evre IIIA hastalar için tedavi seçenekleri multidisipliner olarak değerlendirilmelidir [7]. Eğer tümör rezektabl ve mediyastinal lenf nodlarında tümör izlenmiyor veya tek mediyastinal lenf nodu istasyonunda tümör izleniyorsa bu hastalar, cerrahi tedavi için adaydır [7, 64]. Bu hastalara neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulandıktan sonra cerrahi tedavi için tekrar değerlendirilmelidir [11]. Cerrahi tedavi sonrası hastalara adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır [65]. Tedavi öncesinde N0 olarak değerlendirilen; ancak intraoperatif N2 saptanan hastalarda lokal rekürrensi azaltmak için adjuvan kemoterapiye ek olarak radyoterapi uygulanmalıdır [56].

Evre IIIB hastalar için tedavi öncesi lenf nodu yayılımı patolojik olarak değerlendirilmelidir. Eğer N3 ve multipl istasyon N2 mevcutsa cerrahi tedavi önerilmemektedir. Bu hastalara definitif kemoradyoterapi uygulanmalıdır. Lenf nodlarına tümör yayılımı yoksa veya tek mediyasinal lenf nodu istasyonunda tümör izleniyorsa hastalar neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi için tekrar değerlendirilmelidir. Evre IIIC hastalar için definitif kemoradyoterapi önerilmektedir [56, 66].

4.6.4. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre IV, T ve N durumuna bakılmaksızın karşı akciğerde, plevrada ve/veya perikartta metastatik nodülleri olan veya ekstratorasik organlarda metastatik nodüleri olan hastalardır. Tek organda tek metastazı olan hastalar oligometastatik durumu oluşturmaktadır.

Evre IV KHDAK'nde önerilen ilk seçenek tedavi yöntemi definitif kemoradyoterapidir [57]. Ekstratorasik yayılımı olmadan sadece karşı akciğerde metastazı olan hastalara cerrahi tedavi veya RT uygulanbilir [67]. Görüntüleme tetkikleri ile oligometastatik olduğu düşünülen hastaların tanıları, ilgili organa yönelik ileri görüntüleme yöntemleri veya histopatolojik olarak desteklenmelidir. Mediyastinal lenf nodlarına tümör yayılımı düşünülüyorsa bu durum patolojik olarak doğrulanmalıdır [7]. Oligometastazı olan ve toraks içinde sınırlı hastalığı

olanlar metastaza yönelik tedavi sonrasında primer tümöre cerrahi veya radyoterapi uygulanabilir [68].

4.6.5. Mediyastinal Lenf Nodu Diseksiyonu

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediyastinal lenf nodu diseksiyonu, tedavinin bir parçası olup hastalığın lokal kontrolünün sağlanması ve asıl evresinin belirlenmesini sağlar; ayrıca ek tedavi seçeneklerini belirlemede önemli bir rol oynar [32]. Lenf nodlarının değerlendirilmesi için 6 farklı yöntem tanımlanmıştır:

1. **Lenf nodu örneklemesi:** İntraoepratif anormal olarak değerlendirilen lenf nodlarından biyopsi alınmasıdır.
2. **Sistematik lenf nodu örneklemesi:** Preoperatif değerlendirmede biyopsi yapılması planlanan lenf nodlarından intraoperatif örnekler alınmasıdır.
3. **Komplet mediyastinal lenf nodu diseksiyonu:** Rezeksiyon uygulanan tümör ile aynı tarafta bulunan tüm lenf nodlarının etraf yağ dokuları ile birlikte çıkarılmasıdır.
4. **Lob spesifik lenf nodu diseksiyonu:** Tümörün yerleşitiği loba göre ilgili lobu drene eden lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Bu amaçla sağ üst ve orta lob için 2R-4R-7, sağ alt lob için 4R-7-8-9, sol üst lob için 5-6-7, sol alt lob için 7-8-9 numaralı istasyonların diseksiyonu gerekir.
5. **Radikal lenf nodu diseksiyonu:** Sağ akciğer yerleşimli tümörler için tüm mediyastinal lenf nodlarının etraf yağ doku ile birlikte, sol akciğer yerleşimli tümörler için “duktus botalli” kesilere arkus aortanın mobilize edilip üst ve alt paratrakeal lenf nodlarının diğer lenf nodları ile beraber çıkarılmasıdır.
6. **Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu:** Median sternotomi ve servikotomi ile bilateral mediyastinal ve servikal lenf nodlarının çıkarılmasıdır.

Lenf nodu diseksiyonunun lenf nodu örneklemesine göre sağkalım avantajı gösterilememiştir [69]. Buna rağmen nükssüz sağkalımı uzatmakta ve lenf nodu örneklemesine göre metastatik mediyastinal lenf bezi tesipitinde daha etkilidir [70, 71]. Uygun nodal evreleme için hiler, intrapulmoner ve mediastinal alandan, biri subkarinal olmak üzere en az 3 mediyastinal lenf nodu istasyonundan, en az 6 lenf nodunun çıkarılması önerilmiştir. Böylece hem N2 tespiti hem de N1 tespiti sağlanabileceği bildirilmiştir [72].

Nodal tutulum akciğer kanseri prognozunun belirlenmesinde en güvenilir parametrelerinden biridir. Akciğer kanseri IASLC önerisi ile 7. Evrelemede nodal zon tanımı incelenmiş ancak veri analizinin yetersiz olması nedeni ile pratikte uygulanması önerilmemiştir. Yine 8. Evrelemede nodal tutulumun lokalizasyonları ile N1/N2 ilişkisinin sağkalım analizinde önemli olabileceği öngörülmüş ve aşağıda belirtilen öneride bulunmuştur. Ancak bilginin verifiye edilmesi tavsiye edilmiştir [50, 53].

N1a: Tek istasyon N1 tutulumu

N1b: Multiistasyon N1 tutulumu

N2a1: N1 tutulumu olmadan tek istasyon N2 hastalık hali

N2a2: N1 tutulumu ile birlikte tek istasyon N2 hastalık hali

N2b: Multi N2 hastalık hali

T ve M durumunda yapılan büyük revizyonlara rağmen N durumunda majör değişiklikler 9. ve daha fazlası 10. evrelemede beklenmektedir. Cerrahi ile çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodunun çıkarılan lenf bezi sayısına oranı, metastatik lenf nodu istasyon sayısının önemini oratya koyacak öneriler beklenmektedir [53].

4.7. Neoadjuvan Tedavi ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kullanımı

Neoadjuvan tedavi malign tümörlerde cerrahi rezeksiyondan önce uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin birlikte uygulandığı başlangıç tedavi yöntemidir.

Lokal ileri ve performans durumu iyi olan KHDAK hastalarında; N2 nodal hastalığı yok etmek, mikrometastatik sistemik hastalığı önlemek veya tedavi etmek, ara evrelerdeki tümörü kontrol altına alarak hastalarda cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek metastatik hastalığın olmadığından emin olmak için gerekli süreyi sağlamak, tümör boyutunu azaltarak rezeke edilecek dokuyu azaltmak amaçları ile kullanılmaktadır [8].

Erken evre akciğer kanserinde (evre I ve nodal tutulum olmayan evre II) cerrahi rezeksiyon kür sağlarken, özellikle heterojen bir hasta grubu olan lokal ileri evredeki hastalarda (nodal tutulum olan evre II ve III) cerahi tek başına yeterli olmayabilir. Bu yüzden mevcut tedavi seçeneklerine kemoterapi ve radyoterapi eklenmesi gündeme gelmiştir [8, 9, 73]. Ancak KHDAK'li hastaların büyük bir kısmının 70 yaşın üstünde olması ve özellikle sigara

içen hastalarda komorbid hastalıkların olması cerrahi sonrası uygulanması planlanan kemoterapi ve radyoterapi kürlerinin tamamlanmasını zorlaştırmaktadır. The Neoadjuvant versus Adjuvant Taxol/Carbo Hope (NATCH) faz 3 kontrollü çalışması, tek başına cerrahi tedaviyi, preoperatif ve postoperatif Paklitaksel/Karboplatin uygulaması ile karşılaştırmış ve preoperatif %90 hastada planlanan kür sayısı tamamlanırken postoperatif uygulamada bu oran %61'de kalmıştır [74].

Tüm tedavilerde olduğu gibi neoadjuvan tedavinin de bazı riskleri mevcuttur. Bazı hastalarda tedavi sırasında hastalığın evresinde ilerleme meydana gelebilir ve hasta cerrahi şansını kaybedebilir. İlaç yan etkilerine bağlı olarak hastaların performans durumu gerileyebilir ve ameliyatta gecikmeye neden olabilir. Özelikle radyoterapi sonrası akciğerde meydana gelebilecek skarlar nedeni ile rezeksiyon alanı genişleyebilir [8, 9].

Pek çok prospektif faz 2 çalışmanın sonuçlarına göre neoadjuvan tedavi KHDAK'nin evresini geriletmekte ve sağkalımı uzatabilmektedir [75-77]. 1992'de Strauss ve arkadaşları, neoadjuvan Sisplatin/Vinblastin/Florourasil ve radyoterapi sonrası opere olan hastalara adjuvan radyoterapi verdikleri faz 2 çalışmalarında, çalışmaya katılan hastaların %66'sında neoadjuvan tedaviye tam klinik yanıt almışlardır. Bu çalışma literatürdeki trimodal tedavinin uygulandığı ilk çalışmalardan biridir [75].

Sugarbaker ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli başka bir faz 2 çalışmada (Cancer and Leukemia Group B [CALGB] 8935) ise neoadjuvan Sisplatin/Vinblastin uygulaması sonrası opere olan ve adjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastaları incelenmiş ve neoadjuvan tedavi sonrası komplet rezeksiyon uygulanan hastaların, komplet rezeksiyon uygulanamayan veya cerrahi tedavi uygulanmayan hastalara göre sağkalımlarının daha uzun (sırası ile ortalama sağkalım 20,9 ay, 17,8 ay, 8,5 ay) olduğu tespit edilmiştir [76].

Albian ve arkadaşları tarafından yapılan The Southwest Oncology Group (SWOG) 8805 çalışmasında da neoadjuvan sisplatin/etoposid ve radyoterapi uygulandıktan sonra opere olan (opere olamayan hastalar için adjuvan kemoradyoterapi uygulanmıştır) evre 3A (N2) ve evre 3B (N2/N3) hastalarda sağkalım oranlarına bakılmış ve rezidü N2 hastalık kalmayan hastalarda sağkalımın, rezidü izlenen hastalara göre daha uzun olduğu (sırası ile ortalama sağkalım 30 ay ve 9 ay) görülmüştür [77] .

Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastalarda prognozda iyileşme izlenmesinin nedenlerinden biri lenf nodlarındaki hastalığın temizlenmesi ile meydana gelen evrede

gerilemeye bağlı olabilir. Neoadjuvan tedavi sonrası opere olan 103 hasta üzerindeki sonuçların incelendiği restrospektif bir derleme çalışmasında, lenf nodlarındaki hastalığın temizlendiği ve bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının artığı tespit edilmiştir [78].

4.8. Akciğer Kanserinde Sağkalım

Akciğer kanseri, kadınlarda sıklık olarak dördüncü sıradayken kanser ölümlerinde ikinci sıradadır [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde mortalite hızı erkekler için 100 binde 51,6, kadınlar için 100 binde 34,4 olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı ise histolojik tipe bakmaksızın %21'dir [6].

Tanı anında hastalığın evresi ve histolojik subtip, sağkalıma etki eden en önemli faktörlerdir. Hastalığın evresi dışında ileri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, sigara ve tütün ürünü kullanımı sağkalımı kötü etkileyen diğer faktörlerdir [15].

4.8.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalım

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009-2015 yılları arasında tanı almış küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalara bakıldığında 5 yıllık sağkalım oranı %25'tir. Bu hastaların %19'u erken evrede, %24'ü bölgesel lenf nodlarına yayıldıktan sonra, %55'i ise uzak organ metastazı yaptıktan sonra tanı alırken %2 hastada ise evreleme bilgilerine ulaşılamamıştır. Beş yıllık sağkalım oranları ise sırası ile erken evre hastalar için %61,4; lokal-ileri evre hastalar için %34,5; uzak organ metastazı olan hastalar için %6,1; evre bilgisi olmayan hastalar için ise %14,6'dır [6].

4.8.2. Neoadjuvan Tedavi Almış Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalım

Neoadjuvan tedavi alan KHDAK'li hastalarda sağkalım oranları değişik çalışmalarda farklı oranlarda tespit edilmiştir [79-81]. 2014 yılında yapılan ve 15 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranı %45 olarak bildirilmiştir [79].

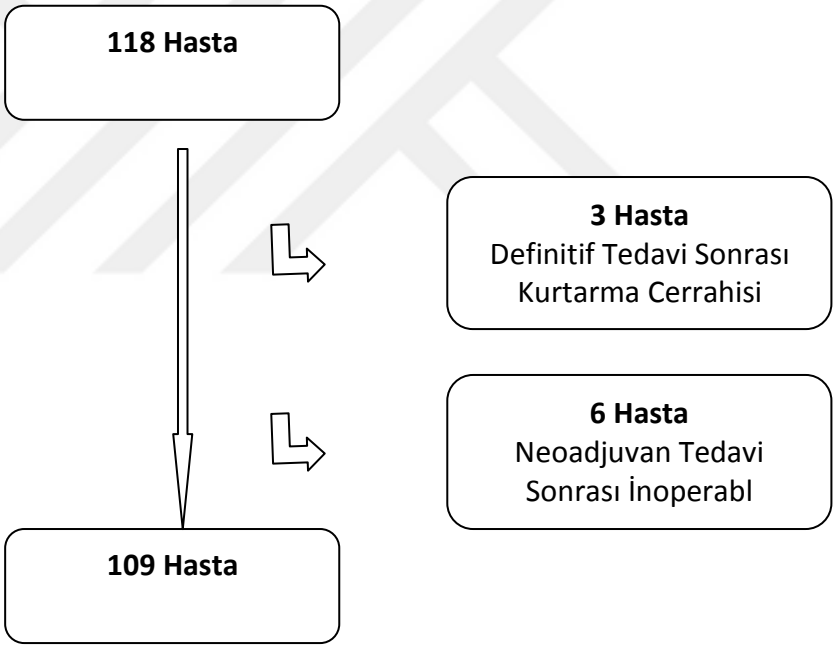
American National Cancer Database'de (Amerikan Ulusal Kanser Veritabanı/NCDB) neoadjuvan ve adjuvan tedavi verilen hastaların incelendiği başka bir çalışmada ise

neoadjuvan tedavi sonrası lobektomi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %33,5 iken pnömonektomi uygulanan hastalarda bu oran %20,7 olarak tespit edilmiştir [80].

German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG) tarafından yapılan prospektif faz 3 çalışmasında ise 558 evre IIIA ve IIIB hasta, neoadjuvan kemoradyoterapi+cerrahi, neoadjuvan kemoterapi+cerrahi+adjuvan radyoterapi uygulanmlarına göre incelenmiş ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %37 ve %31 olarak tespit edilmiştir [81].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2008 – Aralık 2018 tarihlerinde KHDAK nedeni ile kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında cerrahi tedavi için değerlendirilen 118 hasta retrospektif olarak incelendi. Üç hasta definitif tedavi sonrası kurtarma cerrahisi uygulandığı, 6 hasta neoadjuvan tedavi sonrası inoperabl kabul edildiği için çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan tedavi sonrası, solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterlerine (RECIST) göre stabil, kısmi veya tam yanıt alınan ve akciğer rezeksiyonu uygulanan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 63 (%57,8) tanesine mediastinal nodal tutulum, 46 (%42,2) tanesine tümör boyutu ve/veya yerleşim yeri nedeni ile neoadjuvan tedavi verildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma için AÜTF Etik Kurulundan onay alındı.



Şekil 5.1. Araştırma grubu

Olguların preoperatif değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri (SFT), elektrokardiyogram (EKG), kan biyokimya ve hemogram testleri, posteroanterior ve lateral akciğer radyografileri, toraks BT, PET-BT, MRG, bronkoskopi/EBUS+TBNA, mediastinoskopi ve Transtorasik İğne Aspirasyonu Biyopsisi (TTİABx) kullanıldı. Evreleme için Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Commitee on Cancer/AJCC) ve Uluslararası Kanserle Mücadele Örgütü (Union Internationale Contre le

Cancer/UICC) tarafından kabul edilen 8. TNM evrelemesi esas alındı. Ek hastalıklar, Charlson-Deyo Komorbidite İndeksine (CDKİ) göre değerlendirildi.

Neoadjuvan KT ve/veya kemoradyoterapi (KRT) kararı hastanın yaşı, komorbiditeleri, tümörün evresi, yerleşimi ve patolojik alt tipi göz önünde bulundurularak multidisipliner konseyde alındı. Neoadjuvan tedavi sonrası radyolojik yanıt değerlendirilmesi için hastalara toraks BT ve/veya PET-BT çekildi. Stabil kabul edilen hastalarda EBUS+TBNA ile invaziv evreleme uygulandı.

Hastalarda tümörün yerleşim yerine göre anatomik rezeksiyon (lobektomi, pnömonektomi); yaşlı ve komorbid hastalıkları fazla olan hastalarda ise sublober rezeksiyonlar tercih edildi. Hastalara sistematik mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak uygulandı. Sağ pnömonektomi uygulanan hastalarda bronş güdüğünü desteklemek için perikardiyal yağ doku flebi kullanıldı. Hastalar en az 1 gün yoğun bakım şartlarında takip edildi. Günlük olarak göğüs tüpü+plevral drenaj sisteminde hava kaçağı ve posteroanterior akciğer radyografisinde akciğer ekpansiyonu değerlendirildi. Plevral drenaj sisteminde hava kaçağı kesilen ve akciğer radyografisinde akciğerin ekspanse olduğu izlenen hastalarda göğüs tüpü çekildi. Postoperatif süreçte tüm hastaların pTNM si tamamlandıktan sonra Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı'nda rutin konsültasyonları yapılarak adjuvan KT ve/veya RT planlaması yapıldı.

Operasyon sonrası takipte hastalar birinci ayda patoloji sonuçları ile rutin kontrole çağrıldı. Sonrasında ilk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir, sonrasında yıllık kontrollere çağrıldı. İlk iki yıl 6 ayda bir, sonrasında yıllık toraks BT ve/veya PET-BT ile nüks kontrolü yapıldı.

Hastaların sosyodemografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme, ameliyat, patoloji verileri; hastane arşivinden hasta dosyaları ve Avicenna 2.0 hastane bilgi işletim sistemi taranarak toplandı. Hastaların sağ olup olmadığı, ölmüşse ölüm tarihi verileri; kayıtlı telefon numaraları aranarak, telefon aracılığıyla ulaşılamayan hastalar için de Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi kullanılarak elde edildi.

Sağkalım süresi, ilk tanı tarihinden itibaren, sağ olan hastalar için, hastanın son kontrol tarihi ve eksitus olan hastalar için eksitus tarihine kadar geçen süre; nükssüz sağkalım süresi akciğer rezeksizyon tarihinden nüks saptanan veya hastanın son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) nötrofil sayısı/lenfosit sayısı, lenf nodu oranı (LNO) pN+ olan hastalarda tümör izlenen lenf nodu (LN) istasyon sayısı/toplam örneklenen LN istasyon sayısı olarak tanımlandı. Spesimende ve lenf nodlarında mikroskopik olarak tümör hücresi izlenmemesi ve uzak organ metastazı izlenmemesi patolojik tam yanıt (PTY) olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların yaş, cinsiyet, beden-kitle indeksi (BKİ), FEV1 değerinin yüzde cinsinden değeri (FEV1%), CDKİ, NLO, lezyonun neoadjuvan öncesi PET BT'deki SUVmax tutulum değerleri (SUVmax kitle), rezeksiyon şekli (sublobar rezeksiyonlar, lobektomi, pnömonektomi), kitlenin ve LN'lerinin patolojik sonuçları, cerrahi sınır, LNO, klinik ve patolojik evreleri, PTY, mediastinal evrede gerileme olup olmaması, komplikasyonlar, operasyon sonrası hastanede kalış süreleri, adjuvan KT ve/veya RT öyküsü ve sağkalım ile nükssüz sağkalıma etkileri açısından istatistiksel olarak analiz edildi.

5.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük ve en büyük değer halinde verilmiştir. FEV1%, albümin, NLO, SUVmax kitle ve LNO için eşik değer belirlenmesi amacı ile ROC analizi uygulanmıştır. FEV1% için %85, albümin için 4g/dl, NLO için 2, SUVmax kitle için 15, LNO için 0,3 eşik değer olarak belirlenmiştir. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Yaş, cinsiyet, FEV1%, albümin, NLO, SUVmax kitle, rezeksiyon tipi, klinik ve patolojik evre, mediastinal evrede gerileme olup olmamasının sağkalım ve nükssüz sağkalım üzerine etkileri geriye doğru adım adım seçen Cox regresyon modeli kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2008 – Aralık 2018 tarihleri arasında KHDAK nedeni ile neoadjuvan tedavi aldıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilen 109 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 99'u (%90,8) erkek, 10'u (%9,2) kadındır; yaşları 33 ile 76 arasındadır (ortalama 58,6±7,4). (Tablo 6.1)

Hastalar CDKİ'ye göre gruplandırıldığında %9,2'si ≤ 2, %48,6'sı 3-4, %42,2'si ≥5 puan almıştır. Hastaların %45'i zayıf, %39,9'u normal BKİ'ye sahip iken %15,1'i obezdir. (Tablo 6.1)

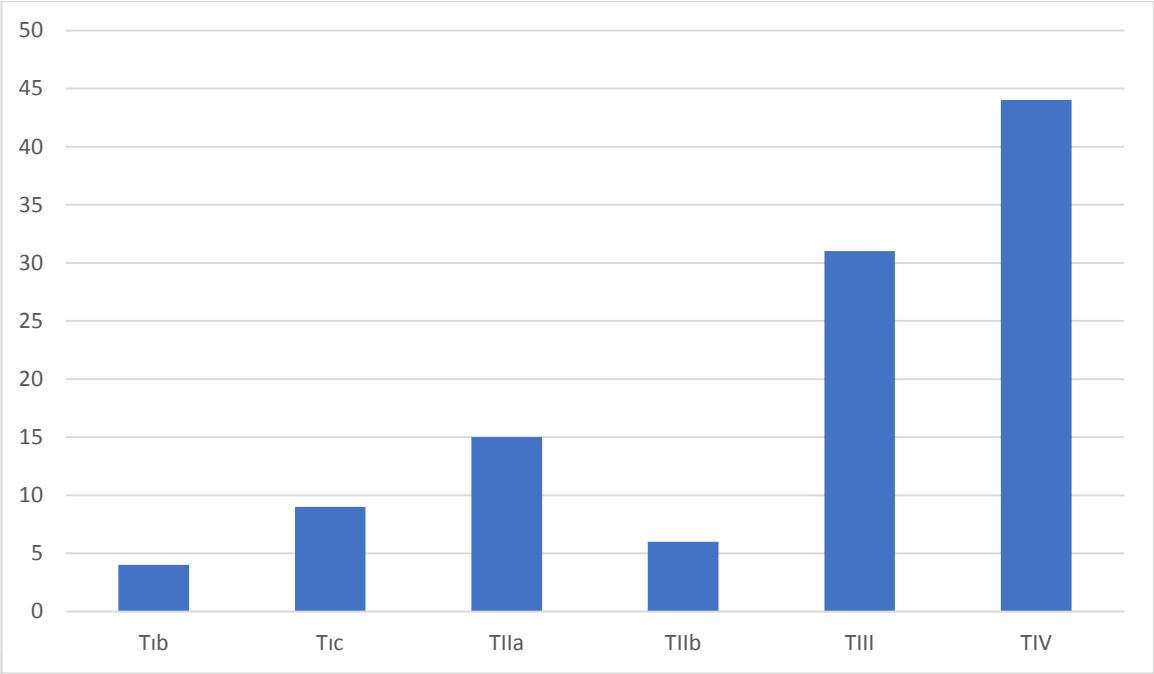
Ortalama FEV1% değeri %83,7±16,5'tir (en düşük %51, en yüksek %119). Tümörün en sık sağ üst lob (%33,9) ikinci olarak da sol üst lob (%21,1) yerleşimli olduğu izlenmiştir. Lezyonların radyolojik olarak ortalama boyutu 48,9 (±21,8) mm'dir (en küçük 10 mm, en büyük 100 mm). Lezyonların ortalama SUVmax tutulumu 15,7 (±6,5)'dir (en düşük SUVmax 3,7, en yüksek SUVmax 31,12). (Tablo 6.1)

Tablo 6.1. Hastaların bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı

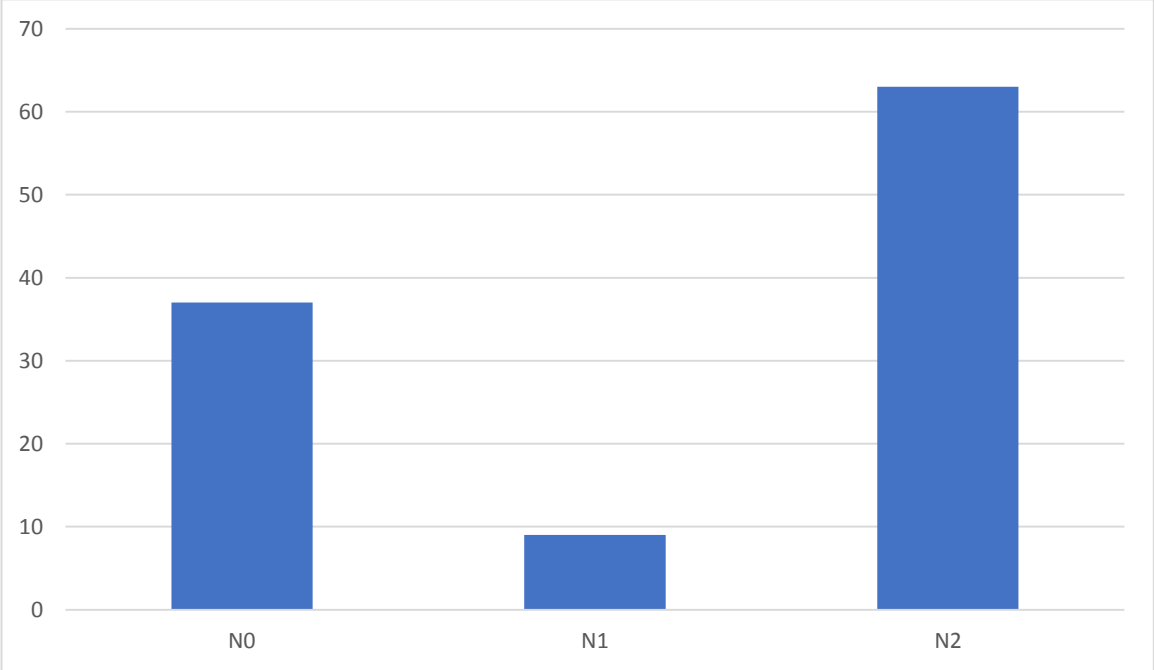
Özellikler (n=109)			**Sayı**	**Yüzde**
Yaş	**Ortalama (±SS)**	58,6 (±7,4)		
Cinsiyet	Erkek		99	90,8
	Kadın		10	9,2
Beden Kitle İndeksi*	Zayıf		42	45,0
	Normal		37	39,9
	Obez		14	15,1
Lezyon BT Boyutu (mm)**	**Ortalama (±SS)**	48,9 (±21,8)		
Lezyon PET BT Tutulumu (SUV max Lezyon)***	**Ortalama (±SS)**	15,7 (±6,5)		
CDKİ	≤2		10	9,2
	3-4		53	48,6
	≥5		46	42,2
FEV1%****	**Ortalama (±SS)**	83,7 (±16,5)		
Lokalizasyon	Sağ Üst		37	33,9
	Orta		2	1,8
	Sağ Alt		11	10,1
	Sol Üst		23	21,1
	Sol Alt		7	6,4
	Sağ Hiler		12	11,0
	Sol Hiler		17	15,6
Klinik Evre	IIB		16	14,7
	IIIA		51	46,7
	IIIB		32	29,4
	IVA		7	6,4
	IVB		3	2,8
Neoadjuvan Radyoterapi	Almış		16	14,7
	Almamış		93	85,3

* 16 hastanın boy/kilo verilerine ulaşılamamıştır. ** 1 hastanın lezyon BT boyutu verisine ulaşılamamıştır. *** 8 hastanın lezyon PET BT tutulumu verilerine ulaşılamamıştır **** 9 hastanın FEV1% değerleri verilerine ulaşılamamıştır. BT: Bilgisayarlı Tomografi, PET BT: Pozitron Emisyon Tomografisi CDKİ: Charlson-Deyo Komorbidite İndeksi FEV1: Zorlu Ekspiratuvar Hacim 1. Saniye SS: Standart Sapma

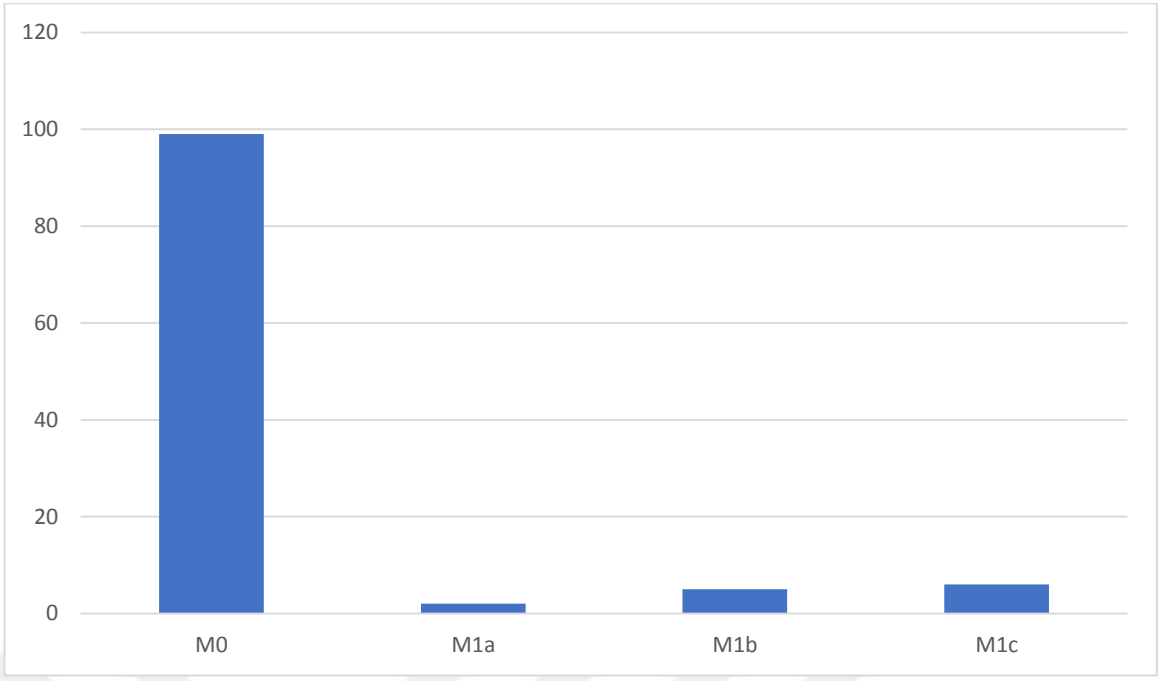
Hastalar başvuru anında klinik olarak TNM sınıflamasına göre incelendiğinde en sık T4 (n=44, %40,4) (Şekil 6.1), N2 (n=63, %57,8) (Şekil 6.2) ve M0 (n=99, %90,9) (Şekil 6.3) oldukları izlendi. En sık karşılaşılan klinik evre 3A'dır (n=51, %46,8).



Şekil 6.1. Hastaların klinik T durumuna göre dağılımları



Şekil 6.2. Hastaların klinik N durumuna göre dağılımları



Şekil 6.3. Hastaların klinik M durumuna göre dağılımları

cT4 olan 44 hastanın 19'u cN0, 3'ü cN1, 22'si cN2 olmakla beraber 17 hastanın tümör boyutu 7 cm'nin üzerinde, 14 hastanın vasküler yapılara invazyon şüphesi, 8 hastanın mediasten invazyonu, 2 hastanın karina, 2 hastanın kardiyak invazyon şüphesi, 1 hastanın vertebra invazyon şüphesi mevcuttur.

cM1a olan 2 hastanın karşı akciğerde metastaz açısından şüpheli lezyonları mevcut olup neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede ana lezyonda gerileme olmasına rağmen nodüller stabil izlenmiş ve hastalar M0 olarak kabul edilerek opere edilmiştir. cM1b olan 5 hastanın 2'sinde sürrenal bez, 3'ünde beyinde metastazlar izlenmiş olup metastazektomi uygulandıktan sonra akciğer rezeksiyonu yapılmıştır. cM1c olan 3 hastadan birincisinde kemik ve sürrenal bezde şüpheli lezyonlar izlenmiş; ancak neoadjuvan tedavi sonrasında takipleinde sürrenal bezdeki adenom ve kemiklerdeki lezyonların ise benign olduğu görülmüş. İkinci hastanın beyinde ve pareital kemiğindeki şüpheli lezyonlar ileri tetkiklerde incelendiğinde beyindeki lezyon menenjiom, pareital kemikteki lezyon hemanjiom olarak değerlendirilmiş. Üçüncü hastanın ise vertebralarında sklerotik lezyonlar ise ileri tetkiklerde osteoporoza bağlı lezyonlar olarak değerlendirilmiş ve M0 olarak kabul edilerek opere edilmiştir.

Yirmi beş (%24) hastaya tedavi öncesi invaziv evreleme uygulandı. Üç hasta bronkoskopi+TBNA, 21 hasta EBUS+TBNA ve 1 hasta mediastinoskopi ile evrelendi.

Hastaların hepsi torakotomi ile opere edildi. Kırk yedi (%43,1) hastaya lobektomi, 50 (%45,9) hastaya pnömonektomi, 12 (%11) hastaya wedge rezeksiyonu uygulandı (Tablo 6.2).

On beş (%13,7) hastaya genişletilmiş rezeksiyon uygulandı (Tablo 6.2). Bu hastaların 10'una toraks duvarı rezeksiyonu, 2'sine sleeve pnömonektomi, 3 hastaya perikart veya atriyum rezeksiyonu uygulandı.

Lezyonların ortalama patolojik boyutu 23,1 (±20,6) mm'ydi (en küçük 0 mm, en büyük 60 mm). Hastaların 48'i (%44) yassı hücreli karsinom (YHK), 45'i (%41,3) adenokarsinom tanılıydı. Kalan 16 hastanın 6'sı pleomorfik karsinom, 3'ü adenoskuamöz karsinom, 2'si büyük hücreli karsinom (BHK), 1'i sarkomatoid tümör, 1'i karsinoma in situ, 1'i andiferansiye karsinom, 1'i KHDAK patolojik tanılarını aldı. Bir hastanın ise YHK veya BHK olduğu belirlenemedi (Tablo 6.2).

Beş hastanın cerrahi sınırı pozitif olarak raporlandı. İki hastada parietal plevral invazyonu, 1 hastada bronş rezeksiyon sınırında, 1 hastada toraks duvarından alınan örneklerde, 1 hastada ise wedge rezeksiyon hattında tümör invazyonu izlendi (Tablo 6.2).

Hastaların 9'unda (%10,1) patolojik tam yanıt izlendi. Hastaların en sık pT1a (n=31, %28,4) olduğu izlendi. cN2 olan 63 hastadan 27'sinin (%42,8) persistan N2 iken kalan 11'inin (%17,5) pN1, 25'inin ise (%39,7) pN0 olduğu izlendi (Tablo 6.2). Sürrenal metastazı olan 1 hasta eş zamanlı opere edilirken akciğer rezeksiyonu uygulanmadan önce beyin metastazı olan 3 hastanın 2'si opere edildi, 1'ine gamma knife tedavisi uygulandı.

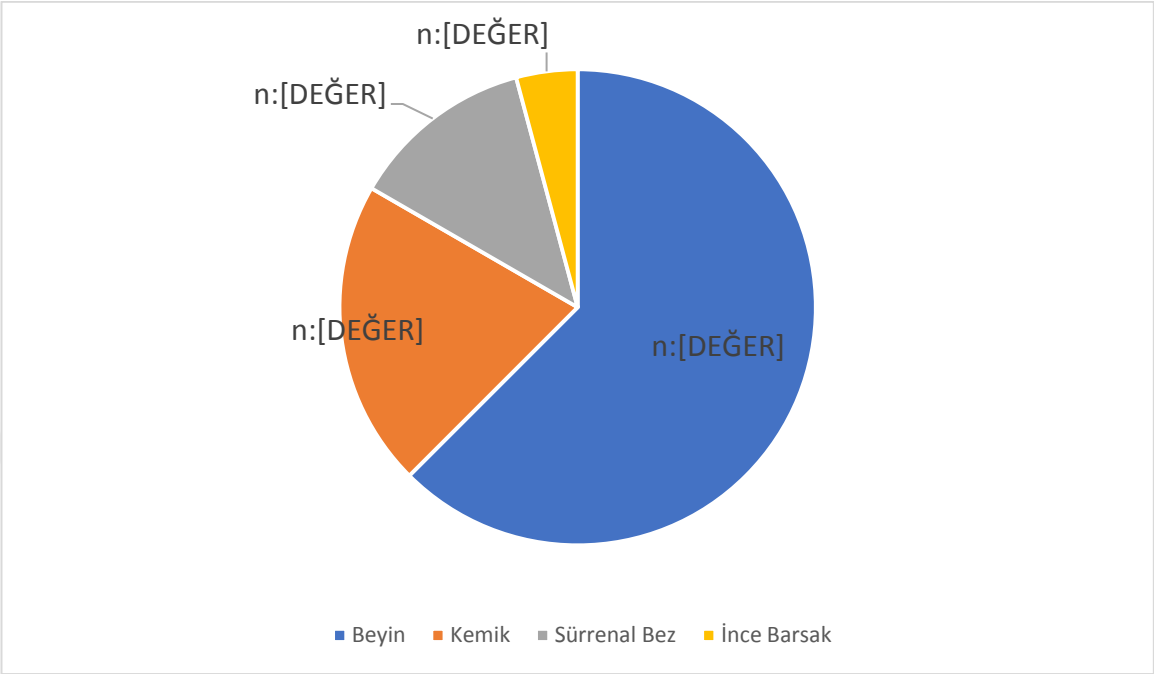
Tablo 6.2. Hastaların cerrahi ve patolojik özelliklerine göre dağılımı

Özellikler (n=109)			**Sayı**	**Yüzde**
Rezeksiyon Tipi	Wedge		12	11,0
	Lobektomi		47	43,1
	Pnömonektomi		50	45,9
Genişletilmiş Rezeksiyon	Uygulandı		15	13,7
	Uygulanmadı		94	86,3
Histolojik Tip	Yassı Hücreli Karsinom		48	44,0
	Adenokarsinom		45	41,3
	Diğer		16	14,7
Cerrahi Sınır	Negatif		104	95,4
	Pozitif		5	4,6
Patolojik Boyut (mm)	**Ortalama (±SS)**	23,1 (±20,6)		
Patolojik T	T0		9	8,3
	T1A		31	28,4
	T1B		12	11,0
	T1C		11	10,1
	T2A		13	11,9
	T2B		10	9,2
	T3		20	18,3
	T4		3	2,8
Patolojik N	N0		48	44,0
	N1		25	23,0
	N2		36	33,0
Patolojik M	M0		105	96,3
	M1A		-	-
	M1B		4	3,7
	M1C		-	-
Patolojik Evre	Patolojik Tam Yanıt		9	10,1
	IA		14	12,8
	IB		7	6,4
	IIA		5	4,6
	IIB		25	22,9
	IIIA		34	31,2
	IIIB		9	8,3
	IVA		4	3,7

Hastaların 76'sına (%62,3) adjuvan tedavi verildi. Bu hastaların 43'ü KT, 10'u RT, 23'ü KRT aldı.

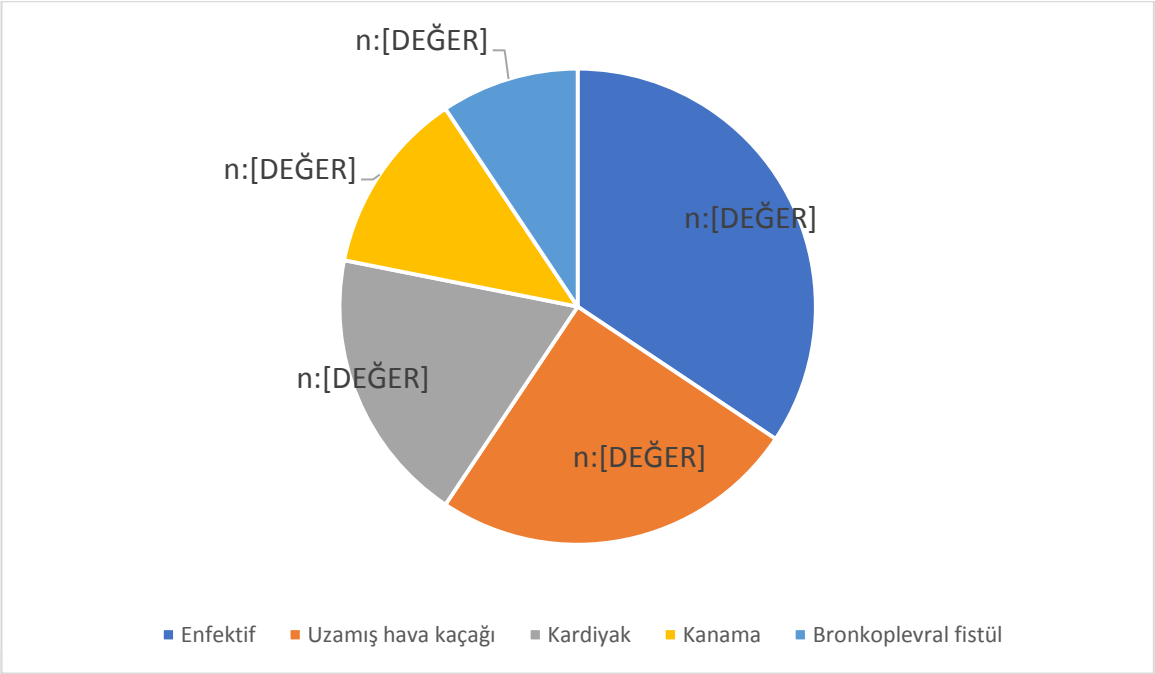
Kırk beş (%41,3) hastada takipleri esnasında nüks tespit edildi. On dört hastada lokorejyonel, 26 hastada uzak organ metastazı izlenirken 5 hastada hem lokorejyonel hem de uzak organ metastazı izlendi. En sık metastaz izlenen organlar beyin (n=15), kemik (n=5),

sürrenal bezler (n=3) iken 1 hastada, karın ağrısı nedeni ile tetkik edilirken, ince barsakta metastaz saptandı (Şekil 6.4)



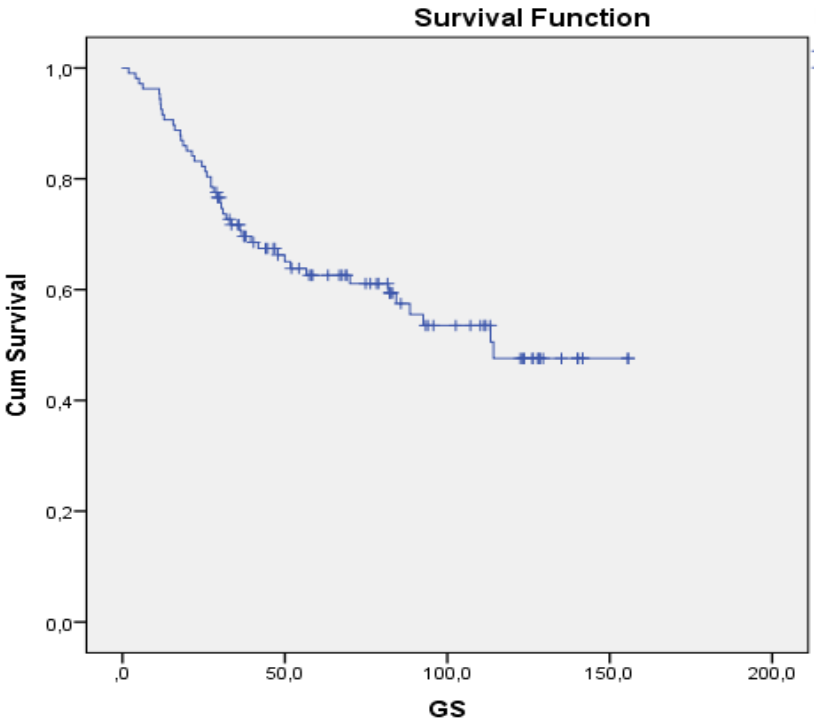
Şekil 6.4. En sık metastaz izlenen organlar

Kırk hastada postoperatif dönemde komplikasyon gelişti. En sık gözlenen komplikasyonlar enfektif olmakla beraber sadece 3 (%7,5) hastada bronkoplevral fistül gelişti. Sekiz hastada uzamış hava kaçağı gözlenirken, 6 hastada kardiyak komplikasyon, 4 hastada retorakotomi gerektiren kanama izlendi (Şekil 6.5).



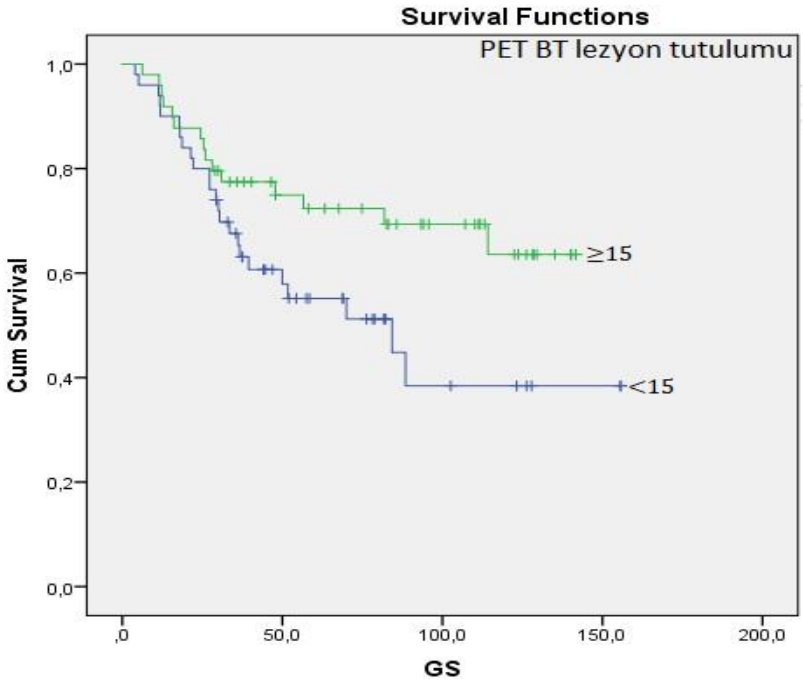
Şekil 6.5. Postoperatf komplikasyonların dağılımı

Postoperatif ilk 30 gün içinde eksitus olan hasta bulunmamaktadır. Kalan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %62,6'dır (Şekil 6.6).

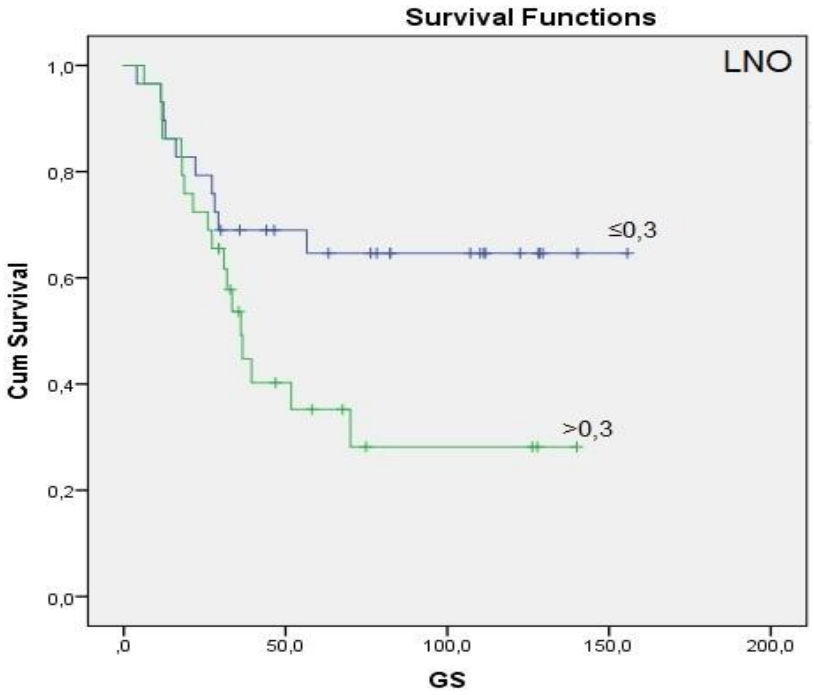


Şekil 6.6. 107 hastanın genel sağkalım eğrisi

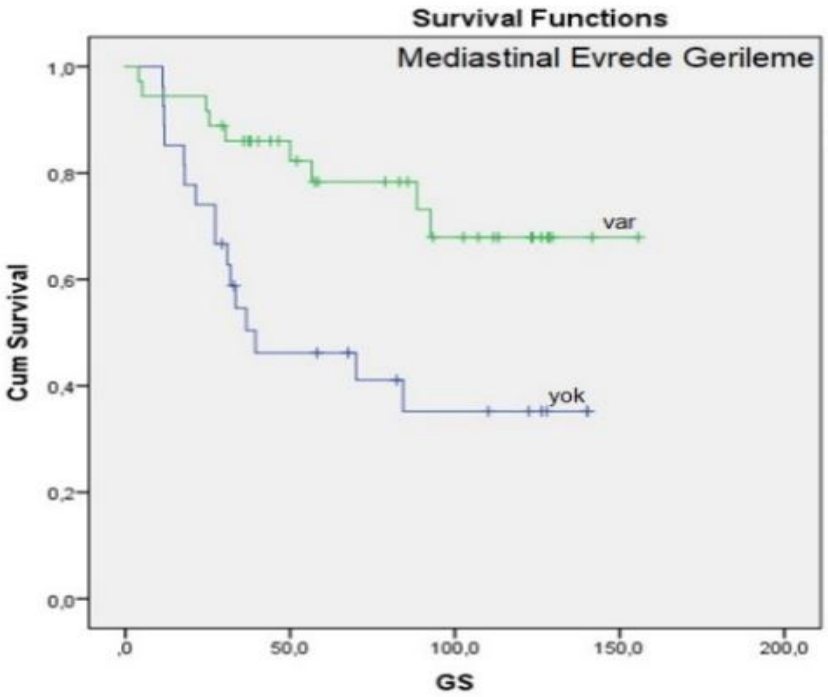
PET BT'de lezyonda SUVmax 15 ve üzeri tutulumu (Şekil 6.7), LNO 0,3 ve altında (Şekil 6.8) ve mediastinal evrede gerileme yani lenf nodu metastazlarına yanıt alınan (Şekil 6.9) hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun yaşadığı izlendi (sırası ile p=0,045, p=0,004, p=0,004). Rezeksiyon tipinin genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etki etmediği (Şekil 6.10) (p=0,068) izlenmekle beraber lobektomi uygulanan hastaların pnömonektomi uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun yaşadığı izlendi (5 yıllık sağkalım %72,5/%54,4 sırasıyla, p=0,019) (Şeklil 6.11). cE ve pE'nin genel sağkalıma etkisi olmamakla beraber PTY izlenen hastaların 5 yıllık sağkalımı oranı %76,2'ydi.



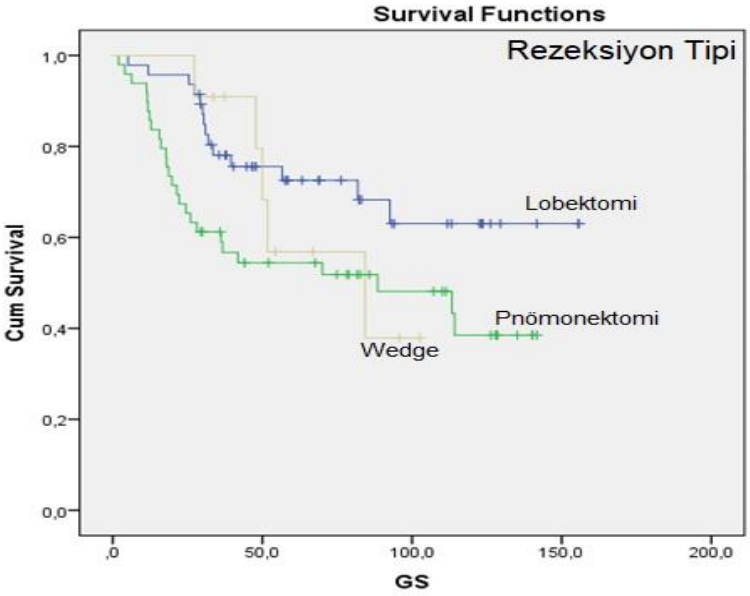
Şekil 6.7. PET BT'de lezyon tutulumuna göre genel sağkalım eğrisi (p=0,045)



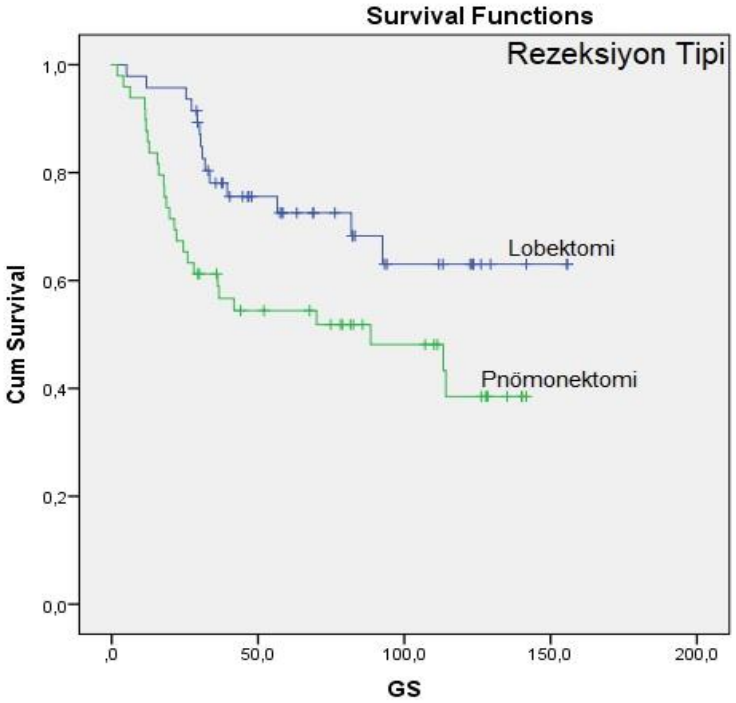
Şekil 6.8. Lenf nodu oranına göre genel sağkalım eğrisi (p=0,004)



Şekil 6.9. Mediastinal evrede gerilemeye göre genel sağkalım eğrisi (p=0,004)



Şekil 6.10. Rezeksiyon tipine göre genel sağkalım eğrisi (p=0,068)



Şekil 6.11. Lobektomi veya pnömonektomi uygulanmasına göre genel sağkalım eğrisi (p=0,016)

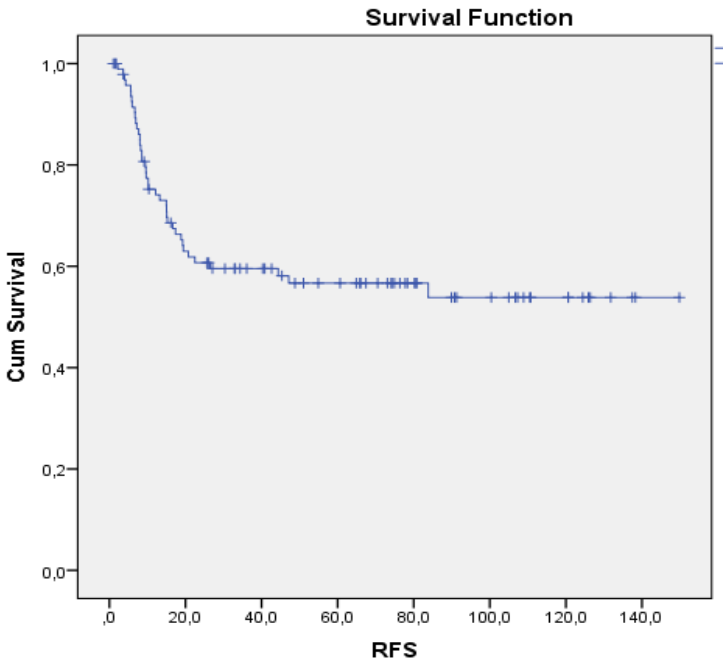
Tablo 6.3. Genel sağkalıma etki eden faktörler

Değişkenler	p değeri
Yaş	0,13
Cinsiyet	0,42
BKİ	0,9
CDKİ	0,77
NLO	0,85
FEV1%	0,13
Tümörün PET BT tutulumu	**0,04**
Klinik evre	0,074
Rezeksiyon tipi	0,068
Pnömonektomi vs lobektomi	**0,019**
Histolojik tip	0,12
pN	0,08
Patolojik evre	0,26
Mediastinal evrede gerileme	**0,004**
LNO	**0,004**
Adjuvan tedavi	0,9

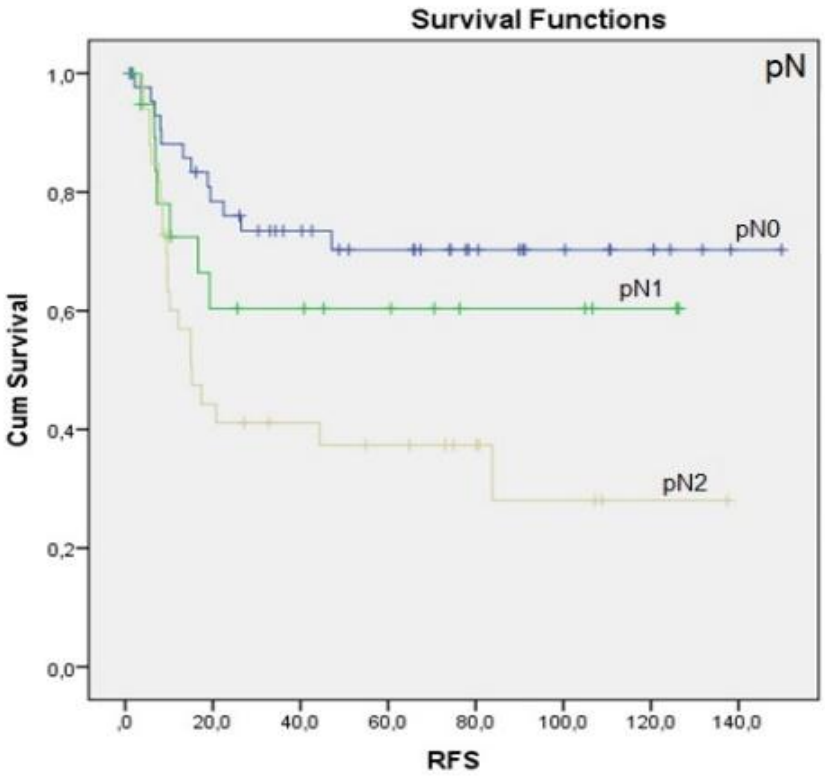
Hastaların 5 yıllık nükssüz sağkalım oranı ise %56,7 (Şekil 6.12), PTY olan hastalar için ise %62,5'tir. Mediastinal LN'lerinde tümör invazyonu izlenen (Şekil 6.13), LNO 0,3'ten yüksek olan (Şekil 6.14) ve persiste N2 olan (Şekil 6.15) hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha erken nüks ettiği izlendi (sırası ile p=0,005, p=0,019, p=0,007).

Tablo 6.4. Nükssüz sağkalıma etki eden faktörler

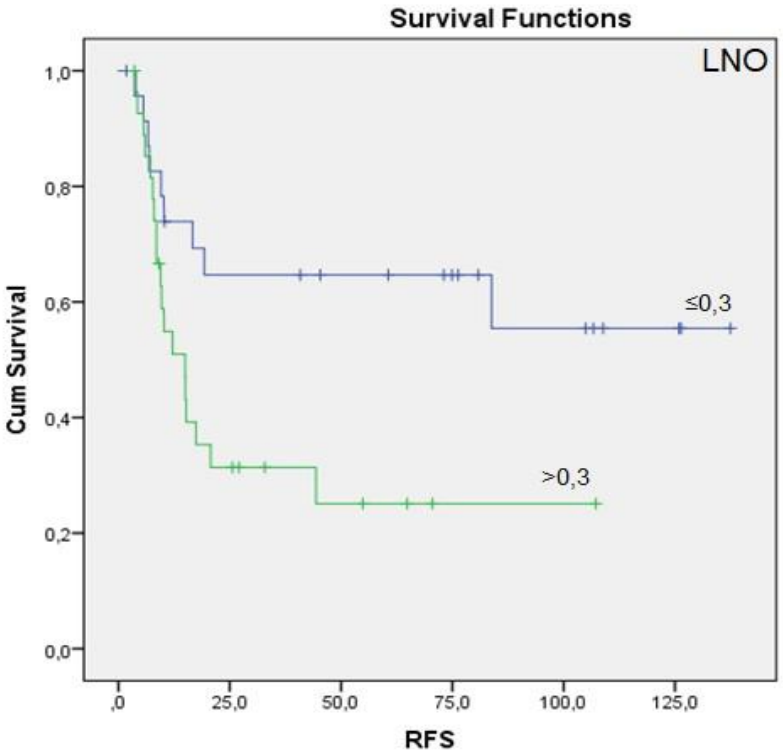
Değişkenler	p değeri
Yaş	0,8
Cinsiyet	0,41
BKİ	0,3
NLO	0,69
CDKİ	0,6
FEV1%	0,55
Klinik evre	0,43
Rezeksiyon tipi	0,38
Histolojik tip	0,13
Patolojik N durumu	**0,005**
Patolojik evre	0,13
LNO	**0,019**
Mediastinal evrede gerileme	**0,007**
Adjuvan tedavi	0,32



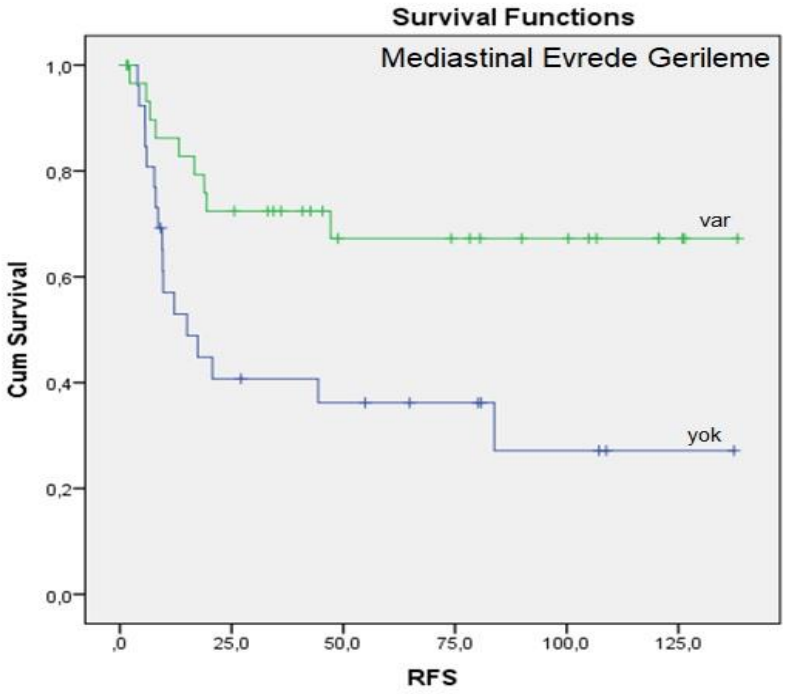
Şekil 6.12. 104 hastanın nükssüz sağkalım eğrisi



Şekil 6.13. Lenf nodlarında tümör metastazı durumuna göre nükssüz sağkalım eğrisi (p=0,005)



Şekil 6.14. Lenf nodu oranına göre nükssüz sağkalım eğrisi (p=0,019)



Şekil 6.15. Mediastinal evrede gerileme olmasına göre nükssüz sağkalım eğrisi (p=0,007)

Genel sağkalım için yaş, cinsiyet, lezyonun PET BT tutulumu (SUVmax kitle), rezeksiyon tipi, pN durumu, LNO; nükssüz sağkalım için yaş, cinsiyet, rezeksiyon tipi, pN durumu ve LNO için cox-regresyon ile çok değişkenli sağkalım analizi uygulandı.

Genel sağkalım için yaş (HR=2,43; %95 CI=1,09-5,41; p=0,03) ve LNO'nun (HR=1,08; %95 CI=1,02-1,14; p=0,004) (Tablo 6.5 ve 6.6), nükssüz sağkalım için sadece LNO'nun (HR=2,54, %95 CI=1,13-5,73; p=0,024) (Tablo 6.7 ve 6.8) bağımsız risk faktörleri olduğu izlendi.

Tablo 6.5. Genel sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (birinci basamak)

		95% CI		
	Hazard Ratio	Alt	Üst	p
Yaş	1,097	1,026	1,173	**0,007**
Cinsiyet	2,4	0,317	18,181	0,397
pN	1,298	0,465	3,62	0,619
LNO	1,865	0,741	4,695	0,186
Rezeksiyon tipi				0,196
Rezeksiyon tipi (pnö vs lob)	2,3	0,906	5,838	0,08
Rezekesiyon tipi (wedge vs lob)	1,091	0,204	5,842	0,919
SUVmax kitle	0,082	0,313	2,487	0,812

Tablo 6.6. Genel sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (beşinci basamak)

		95% CI		
	Hazard Ratio	Alt	Üst	p
Yaş	2,432	1,092	5,417	**0,003**
LNO	1,082	1,026	1,141	**0,004**

Tablo 6.7. Nükssüz sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (birinci basamak)

		95% CI		
	Hazard Ratio	Alt	Üst	p
Yaş	1,023	0,967	1,082	0,432
Cinsiyet	0,675	0,189	2,411	0,545
pN	1,639	0,62	4,332	0,319
LNO	2,111	0,889	5,015	0,091
Rezeksiyon tipi				0,333
Rezeksiyon tipi (pnö vs lob)	1,854	0,774	4,444	0,166
Rezekesiyon tipi (wedge vs lob)	2,192	0,415	11,572	0,355

Tablo 6.8. Nükssüz sağkalım için çok değişkenli sağkalım analizi (beşinci basamak)

		95% CI		
	Hazard Ratio	Alt	Üst	p
LNO	2,547	1,131	5,736	**0,024**

7. TARTIŞMA

Neoadjuvan tedavi malign tümörlerde cerrahi rezeksiyondan önce uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin uygulandığı başlangıç tedavi yöntemidir. 1990'dan beri lokal ileri ve performans durumu iyi olan KHDAK hastalarında kullanılmaktadır [8].

Akciğer kanseri olgularının sadece %16'sı kanser primer bölgede sınırlı iken, %25'i bölgesel lenf nodlarına veya çevre dokulara invazyon yapmışken, %51'i ise kanser uzak organlara metastaz yaptıktan sonra tanı alır [82]. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının tanı konulduğunda ancak %20-30'u cerrahi olarak tedavi edilebilir evrededir [82, 83]. En iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlayan tedavi metodu cerrahi rezeksiyondur. Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi yöntemleriyle lokal ileri evre hastalar tümör hacminin küçülmesi veya lenf nodlarının hastalıktan arınması ile cerrahi tedavi adayı haline getirilmeye çalışılmaktadır. Ancak neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi prosedürler artmış morbidite ve mortaliteleri nedeniyle özel dikkat gerektirmektedirler [84].

Günümüzde rezeke edilebilen evre 3A KHDAK'li hastalar heterojen bir grup olması nedeni ile tedavi görüşleri arasında farklılıklar mevcuttur. Bu hastalarda sadece cerrahi ve sadece KRT önerenler olduğu gibi RT ile veya RT'siz neoadjuvan KT, sonrasında cerrahi rezeksiyon, sonrasında uygun hastalarda RT verilmesi de önerilmektedir [8, 64, 85].

CALGB 8935 çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi (opere olamayan hastalarda ek kemoradyoterapi verilmiştir) ve SWOG 8805 çalışmasında ise neoadjuvan kemoradyoterapi+cerrahi+adjuvan kemoradyoterapi uygulanmıştır. Her ne kadar tedavi rejimleri açısından farklı olsa da her iki grupta da patolojik olarak yanıt ve mediastinal evrede gerileme izlenmiş ve böylece genel sağkalım açısından neoadjuvan tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir [77, 78]. Daha sonraları yapılan randomize kontrollü çalışmaları içeren meta analizlerde de neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapinin genel sağkalım üzerine olumlu etki ettiği tespit edilmiştir [86, 87].

Çalışmamızda Ocak 2008 – Aralık 2018 tarihleri arasında AÜTF Göğüs Cerrahisi kliniğinde neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen 109 hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve neoadjuvan tedavinin genel ve nükssüz sağkalıma etkileri incelendi.

Hastalarımızın 63'üne (%57,8) N2 hastalık, 46'sına (%42,2) T3/T4 nedeni ile başlangıç tedavisi verildi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, dış merkezlerde tanı konulan ve neoadjuvan tedavi verilen hastalarla ilgili veri sağlamada zorluklar, sadece neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastaların incelenmesi sayılabilir.

Akciğer kanseri insidansı, 40 yaşın altında düşük iken 75-80 yaşına kadar artar [15, 88, 89]. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 58,6'dır (en genç 33, en yaşlı 76). Bu durum neoadjuvan tedavinin daha çok nispeten genç ve performans durumu iyi olan hastalara verilmesi ile ilgili olabilir.

İleri yaş akciğer kanserinde kötü prognoz belirteçlerinden biridir [15, 88]. Ayrıca pek çok çalışmada da tespit edildiği üzere neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastalarda da sağkalımı kötü etkilemektedir [90-92]. Brouchet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada neoadjuvan tedavi verilen ileri yaş hastalarda morbidite gelişme riskinin artığı ve bu durumun sağkalıma olumsuz etki ettiği tespit edilmiştir [90]. Bernard ve arkadaşları neoadjuvan tedavi sonrası opere olan hastalarda komplikasyon oranlarını araştırdıkları çalışmalarında mortalite oranlarının özellikle 70 yaşın üzerinde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [91]. Stamatis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise ileri yaş ve performans statüsü düşük olan hastalarda sağkalım oranları düşük izlenmiştir [92]. Bu çalışmada tek değişkenli sağkalım analizinde yaş değişkeninin genel ve nükssüz sağkalıma etki etmediği izlenmiştir (GS için p=0,13, NS için p=0,8). Bu durum hastaların geniş bir yaş yelpazesinde olmasından kaynaklı olabilir. Ancak çok değişkenli sağkalım analizinde yaşın genel sağkalıma etki eden bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir (HR=2,43; %95 CI=1,09-5,41; p=0,03). Bu durum literatür ile uyumludur.

BKİ, obezite değerlendirilmesi için kullanılır ve birçok çalışma da prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir. Thomas ve arkadaşlarının pnömonektomili hastalar üzerinde erken komorbidite ve mortalite sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında BKİ'ye göre zayıf olan hastaların daha kötü prognozlu olduğu görülmüş ancak neoadjuvan tedavi verilen hastalarda etken olmadığı tespit edilmiştir [93]. Sanchez ve arkadaşları KHDAK'li hastalarda lobektominin komorbidite oranlarına ve komorbidite durumunun morbidite ve mortalite oranları üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında BKİ'ye göre zayıf olan hastalarda başta uzamış hava kaçağı olmak üzere komplikasyon gelişme riskini yüksek olarak tespit etmişlerdir. Çalışmalarında uzamış hava kaçağının ise mortalite üzerinde doğrudan etkili olduğunu ortaya koymuşlardır [94]. Bu çalışmada BKİ'nin genel ve nükssüz sağkalıma etkisi olmadığı izlenmiştir (GS için p=0,9, NS için p=0,3). Ancak hem boy-kilo bilgilerine

ulaşılamayan hastalar olması hem de mevcut verilerin neoadjuvan tedavi öncesinde mi sonrasında mı kaydedildiği bilinmediğinden konu ile ilgili ileri araştırma gereklidir.

Komorbidite akciğer kanserli hastaların sağkalımına etki eden önemli prognostik faktörlerden biridir [94-96] [81-83]. Her ne kadar ağır komorbiditeleri olan akciğer kanserli hastalar öncelikle cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilse de hafif ve kontrol altında komorbid hastalıkları bulunan hastalarda bile tedavi sırasında istenmeyen durumlar ile karşılaşılabilir [96]. Charlson komorbidite indeksi bu amaçla geliştirilen puanlama sistemlerinden bir tanesidir. Daha sonra 1994 yılında puanlamaya yaş faktörü eklenerek güncellenmiştir [97]. Wang ve arkadaşları [95] ile Yang ve arkadaşları [96] yaptıkları çalışmalarda CDKİ'nin 3 ve üzerinde olmasını KHDAK'li hastalarda sağkalıma olumsuz etki eden faktörlerden birisi olduğunu tespit etmişlerdir; ancak çalışmalarında hastalar tedavi yöntemlerine göre incelenmemiştir. Ganti ve arkadaşlarının [98] yaptıkları başka bir çalışmada ise akciğer kanseri tanılı hastalar üzerinde CDKİ'nin sağkalımı tahmin etme özelliğinin olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak da mevcut puanlama sisteminin meme kanserli hastalar üzerinden geliştirilmesi ve bu hastaların akciğer kanserli hastalara göre daha uzun sağkalıma sahip olması gösterilmiştir. Çalışmamızda CDKİ, neoadjuvan tedavi verilen lokal ileri KHDAK'li hastalarda genel ve nükssüz sağkalıma etki etmediği saptanmıştır (GS için p=0,77, NS için p=0,6). Bu durum lokal ileri KHDAK'li hastaların heterojen bir grup olması ve bu grupta sağkalım oranlarının değişken olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %62,6 olarak saptanmıştır. Eberhardt ve arkadaşlarının yaptığı ve operabl evre 3A (N2) KHDAK'li hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan ve definitif tedavi verilen hastaların sonuçlarının karşılaştırıldığı faz 3 çalışmasında, tüm hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %34,1 olarak tespit edilmiştir. Neoadjuvan tedavi verilen hastalarda ise bu oran %44'tür [99]. Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı ve neoadjuvan kemoterapi ile beraber uygulanan yüksek doz radyoterapinin (60 Gy) KHDAK'li hastaların sağkalımına etkisini inceledikleri çalışmalarında 5 yıllık sağkalım oranları komplet rezeksiyon uygulanan hastalar için %42, pN2 hastalığı olanlar için %38 ve Pancoast tümörü olanlar için %34 olarak tespit edilmiştir [100]. Çalışmamızda hastaların tamamına yakınına (%95,4) komplet rezeksiyon uygulanmıştır.

Tedavilerini tamamlayan kanser hastalarında, tedavinin bitirilmesi veya bir sonraki tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi için prognoz ve sağkalım tahminleri önem arz etmektedir. Bu durum her merkezde yapılabilecek basit parametrelerin araştırılmasını

gündeme getirmiştir [101]. İnflamasyon ve lenfositler tümör gelişmesini önleyerek tümör kanser immünitesinde önemli bir rol oynamaktadır. NLO yeni bir inflamasyon göstergesidir ve yüksek NLO değerleri kötü prognoz göstergesi olabilir. Yüksek NLO düzeyleri akciğer, meme, kolorektal ve pankreas tümörlerinde kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabilir [102]. Çalışmamızda NLO oranı, literatürden farklı olarak neoadjuvan tedavi alan hastalarda prognostik faktör olarak anlamlı saptanmamıştır (GS için p=0,85, NS için p=0,69). Bu durum; NLO oranlarının neoadjuvan tedavi sonrası değerlerle hesaplanmasına bağlı olabilir; çünkü hangi hastada kemik iliği toksisitesi geliştiğine dair veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda özellikle PET BT'de SUVmax tutulumları 15 ve üzerinde olan hastaların daha uzun yaşadıkları tespit edildi **(p=0,04)**. Kyung-Hun Lee ve arkadaşları yüksek 16-FDG tutulumu olan ve tedavilerinde platin bazlı neoadjuvan kemoterapötik ilaçların kullanıldığı KHDAK'li hastalarda neoadjuvan tedavinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında yüksek SUVmax tutulumunun immünohistokimyasal olarak ki-67 ekspresyonu ile korele olduğunu ve yüksek ki-67 ekspresyonunun yüksek proliferasyon ve tümörde ikiye katlanma zamanının kısalmasından sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle yüksek SUVmax tutulumu olan hastaların neoadjuvan tedaviye yanıtının daha iyi olduğunu göstermişlerdir [103]. Ancak kendi çalışmalarında, çalışmamızdan farklı olarak, yüksek SUVmax tutulumunun genel sağkalıma etki etmediğini ve nükssüz sağkalıma ise olumsuz etki ettiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise yüksek SUVmax tutulumunun genel sağkalıma olumlu etki ettiği saptanmıştır (Şekil6.7). Castello ve arkadaşları [104] ile Lee ve arkadaşları [105] yaptıkları çalışmalarda neoadjuvan tedavi öncesi SUVmax tutulumlarının değil, tedavi sonrası ölçülen SUVmax tutulumlarının prognoz ve nükssüz sağkalıma etki ettiklerini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası SUVmax tutulumları değerlendirilmemiştir. Bu yüzden konu ile ilgili ileri araştırma gereklidir.

Serimizde pnömonektomi uygulanan hasta sayısının fazla olduğu ve lobektomi uygulanan hastaların genel sağkalımlarının pnömonektomi uygulanan hastalara göre daha uzun olduğu izlenmiştir **(p=0,019)**. David J. Sher ve arkadaşları [106] neoadjuvan kemoterapiye radyoterapinin eklenmesinin gerekliliğini araştırdıkları 1076 olguluk çalışmalarında hastaların %73,2'sine lobektomi, %20,4'üne pnömonektomi uygulamışlar ve lobektomi uygulanan hastaların ortalama sağkalımlarını daha uzun tespit etmişlerdir (sırası ile 43,5 ay ve 23,8 ay). Haitang Yang ve arkadaşları [107] ise neoadjuvan tedavi alan 84 evre IIIA(N2) hastanın klinik sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında, hastaların %75'ine lobektomi,

%25'ine ise sleeve lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi uygulamışlardır. Lobektomi uygulanan hastaların genel sağkalımlarının daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir (sırası ile 38 ay ve 21,2 ay). Çalışmamızda elde edilen bulgular literatürü destekler niteliktedir. Bunun yanında Walter Weder ve arkadaşlarının çalışmasında perioperatif mortaliteleri %3 ve 5 yıllık sağkalımları %38 olarak belirlenmiş ve komplet rezeksiyon için pnömonektomi gerekliliğinin hastaları tedavi edici bir uygulamadan yoksun bırakmaması gerektiği belirtilmiştir [108]. Çalışmamızda perioperatif mortalite saptanmaması ve pnömonektomi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları ise %54,4 olması bu görüşü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda PTY, patoloji örneğinde ve lenf nodlarında mikroskobik tümör hücresi görülmemesi olarak tanımlanmıştır. PTY, komplet cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda erken evre KHDAK ile benzer sağkalım oranlarına sahiptir [109]. Melek ve arkadaşları tarafından yapılan ve PTY'nin incelendiği bir çalışmada 27 hastada (%9,4) PTY tespit edilmiş ve PTY olan hastaların 5 yıllık sağkalımları evre 1A ve 1B olan hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir (sırası ile %72,2; %63,2; %60,1) [110]. Çalışmamızda sadece 9 hasta (%10,1) PTY kriterlerini karşılamaktadır ve bu hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %76,2; nükssüz sağkalım oranı %62,5 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda PTY, genel ve nükssüz sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etki etmese de bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü 5 yıllık sağkalım oranları literatür ile benzerlik göstermektedir.

pN durumu, opere olan KHDAK'li hastalarda önemli bir prognostik faktördür. İntraoperatif rezeke edilen lenf nodlarında tümör izlenmesi hem genel sağkalım hem de bölgesel nüks için risk faktörüdür [53, 111, 112]. Bu çalışmada pN durumunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde genel sağkalıma etki etmediği saptanmıştır (p=0,08). Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Çalışmamızda lokal ve bögesel lenf nodlarında tümör izlenmesi, literatüre uyumlu olarak nüks gelişme süresini kısaltmaktadır **(p=0,005)**.

Daha önce pek çok çalışmada incelendiği üzere mediastinal lenf bezlerinde tümör izlenmesi hastaların hem genel hem de nükssüz sağkalımlarına olumsuz etki etmektedir [107, 113-115]. Özellikle neoadjuvan tedavi verilen hastaların önemli bir kısmını halihazırda tek istasyon N2 olan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrasında mediastinal lenf nodlarında tümör hücresi izlenmeyen yani mediastinal (patolojik) evresi gerileyen hastaların, lenf nodlarında tümör izlenmeye devam eden dirençli pN2 hastalara

göre hem daha uzun yaşadığı hem de daha geç nüksettiği görüldü (GS için **p=0,004**, NS için **p=0,007**). Yang ve arkadaşlarının [107] çalışmasında hastaların %54,8'inde persiste N2, %45,2'sinde mediastinal evrede gerileme izlenmiş ve bu hastaların genel ve nükssüz sağkalımlarının uzun olduğu tespit edilmiştir (sırası ile genel sağkalım için 36,2 ay ve 51 ay; nükssüz sağkalım için 26,4 ay ve 41,8 ay). Tsuchiya ve arkadaşlarının [113] yaptıkları neoadjuvan sisplatin ve S-1 (oral floroprimidin) kullanımı sonrasında cerrahi uygulanan hastaların klinik sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında 13 hastada evrede gerileme izlenmiş ve evrede gerileme çok değişkenli sağkalım analizinde nükssüz sağkalıma etki eden bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır (HR=0,13 %95 CI=0,02-0,62). Langner ve arkadaşlarının [114] yaptığı neoadjuvan tedavi sonrasında mediastinal evrede gerilemenin etkilerini araştırdıkları çalışmada 29 hastada mediastinal evrede gerileme izlemişlerdir. İstatikstiksel olarak anlamlı olmasa da mediastinal evrede gerileme olan hastalarda genel sağkalımı persiste N2 olan hastalardan daha uzun olduğunu (sırası ile 29 ay ve 23 ay) tespit etmişlerdir. Counago ve arkadaşlarının [115] yaptığı başka bir çalışmada ise mediastinal evrede gerileme izlenen hastaların 5 yıllık genel sağkalımı (%59,2, p<0,001) ve nükssüz sağkalımı (%60,3, p<0,001) persiste N2 olan hastalara (sırası ile %28,5 ve %38,6) göre daha uzun tespit etmişlerdir. Çalışmamızda elde ettğimiz bulgular literatürü destekler niteliktedir.

Literatürde LNO, lenf nodu istasyonlarından bağımsız olarak örneklenen lenf nodu sayısına göre hesaplanmıştır. Xing ve arkadaşları [116] yaptıkları çalışmada The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veritabanından çalışmalarına dahil ettkileri 12.170 hastanın verilerini incelediklerinde hem pN1-LNO hem de pN2-LNO'nun 0,3'ün üstünde olmasının genel sağkalım ve nükssüz sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir (pN1-LNO için genel sağkalım: HR=1,40 %95 CI=1,29-1,52, nükssüz sağkalım: HR=1,51 %95 CI=1,38-1,66; pN2-LNO için genel sağkalım: HR=2,71 %95 CI=1,6-1,83, nükssüz sağkalım: HR=1,84 %95 CI=1,71-1,99). Shinde ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tek değişkenli sağkalım analizinde artan LNO'nun %15'in üzerinde olması, genel sağkalımı olumsuz etkilediği ancak çok değişkenli analizde bağımsız faktör olmadığı belirlenmiştir [117]. Cackowski ve arkadaşları yaptıkları derleme çalışmasında, düşük LNO'nun genel sağkalımı olumlu etki ettiğini (HR=1,95 %95 CI=1,74-2,16), mevcut TNM sınıflamasında lenf nodu sınıflamasının tüm akciğer kanserli hastaları kapsamakta yetersiz kaldığını ve LNO'nun gelecek TNM sınıflamasına eklenmesinin daha doğru sınıflamalara olanak sağlayacağını belirtmişlerdir[118]. Dahası Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde düşük

lenf nodu oranlarının daha uzun genel ve nükssüz sağkalıma olanak sağladığı (genel sağkalım için HR=1,94 %95 CI=1,74-2,16; nükssüz sağkalım için HR=2,05 %95 CI=1,71-2,46) ve prognostik prediktör olarak göz önüne alınması gerektiği belirtilmiştir[119]. Çalışmamızda örneklenen bölgelere bakılmaksızın istasyon sayıları üzerinden LNO hesaplanmış ve yüksek LNO'ların hem genel hem de nükssüz sağkalıma olumsuz etki ettiği izlenmiştir (GS için **p=0,004**, NS için **p=0,019**). Çalışmamızdan elde edilen bulguların literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi başlangıç tedavisinin esas amacı hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisinin olmasıdır. Akciğer kanseri neoadjuvan tedavisinin planlanması gereken hasta grupları ise lokal ileri evre diye tabir ettiğimiz (T3/T4 ve N0/N2) hasta gruplarıdır. Onkolojik tedavide gelişmelerin sonucunda erken evrelere dahi neoadjuvan tedavi verilebilirliği araştırılmakta ve olumlu/olumsuz sonuçlar elde edilmektedir. Bugünkü bilgilerimiz ile erken evre akciğer kanserinde kanıtlanmış ve en iyi tedavi yöntemi, öncesinde medikal tedavi uygulanmaksızın cerrahi tedavidir. Yine günümüz akciğer kanseri tedavi sürecine etkili birçok prognostik faktörler incelenmiştir. Cerrahi uygulanabilir hasta verileri incelendiğinde en kesin ve en etkili prognostik faktör komplet rezeksiyondur. Hedef olarak iyi bir hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresi üzerine plan yapılmalıdır. Tümör boyutunun ve invazyonun cerrahi tedavi öncesi verilecek medikal tedavi ile optimal sonucun elde edilmesi-ki R0 rezeksiyon olasılığını artırıcı tedavi- amaçlardan biri iken, nodal hastalığın cerrahi sonrasına patolojik tam yanıt sağlanarak, komplet rezeksiyon olasılığını artırmak diğer amaç olmalıdır. Nihayetinde lokal ileri evre akciğer kanseri potansiyel kür şansı olan bir hastalıktır.

Akciğer kanseri 7. ve 8. evreleme süreçlerinde N durumu, verilerin sınırlı bölgelerden gelmesi ve istenen kantitatif düzeyin sağlanamaması nedeni ile çok fazla değişiklik önerilmemiştir. Bir sonraki evreleme periyodlarında N durumu değişikliklerinin geniş yer alması beklenmektedir. Hedefin hasta sağkalım süresinin artırılması olduğundan dolayı nodal hastalığın tedavisinin preoperatif kombine tedavi yöntemi ile gerçekleşmesi beklenen bir durumdur. Nodal hastalık için mikroskobik hastalığın dahi ortadan kalkması patolojik sonuçlar açıklandığında cerrahın mutlu olmasını sağlar.

Neoadjuvan tedavi ile T durumunun üzerine etkisinin bir diğer önemli yanıda tümör boyutu ve invazyon derinliğini azaltarak uygulanacak cerrahi prosedürün değişmesinide sağlamasıdır. Pnömonektominin tek başına bir hastalık olduğunu kabul ettiğimiz günümüzde cerrahi öncesi uygulanacak tedavi ile rezeksiyonun sınırlı olması, olası postoperatif komplikasyon oranınıda azaltacaktır.

Neoadjuvan radyoterapi etkinliği değerlendirilmeli ve gerekli hallerde tedaviye eklenmesi için çok fazla şüpheci yaklaşılmamalıdır. Hızlı teknolojik gelişmeler, intraoperatif

innovasyon ürünlerinin gelişmesi radyoterapinin cerrahiyi zorlaştırıcı etkisini minimalize ettiği akılda tutulmalıdır.

Gerekli durumlarda neoadjuvan tedavinin cerrahi etkisini ve postoperatif komplikasyonlar üzerine olumlu etkisinin olduğu, ancak gereksiz verilecek tedavinin hem cerrahi başarıyı, hemde toksik etkisi ile hasta üzerine olumsuz etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

9.KAYNAKÇA

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.

2. Alberg, A.J., et al., *Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e1S-e29S.

3. Corrales, L., et al., *Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking.* Crit Rev Oncol Hematol, 2020. **148**: p. 102895.

4. Straif, K., et al., *A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres.* Lancet Oncol, 2009. **10**(5): p. 453-4.

5. Organization, W.H. *Cancer Country Profile 2020-Turkey*. 2020 May 13, 2021]; Available from: https://www.who.int/cancer/country-profiles/TUR_2020.pdf?ua=1.

6. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.* 2019.

7. Network, N.C.C. *Non Small Cell Lung Cancer (Version 4.2021)*. 2021 June 14, 2021]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

8. Zheng, Y., M.T. Jaklitsch, and R. Bueno, *Neoadjuvant Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer.* Surg Oncol Clin N Am, 2016. **25**(3): p. 567-84.

9. Bunn, P.A., Jr., Schenk E, *New Developments in Neoadjuvant Therapy for Lung Cancer.* Oncology (Williston Park), 2019. **33**(3): p. 101-106.

10. Thomas, M., et al., *Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer.* The Lancet Oncology, 2008. **9**(7): p. 636-648.

11. Group, N.M.-a.C., *Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data.* The Lancet, 2014. **383**(9928): p. 1561-1571.

12. Micke, P., et al., *The Impact of the Fourth Edition of the WHO Classification of Lung Tumours on Histological Classification of Resected Pulmonary NSCCs.* J Thorac Oncol, 2016. **11**(6): p. 862-72.

13. Petersen, I. and A. Warth, *Lung cancer: developments, concepts, and specific aspects of the new WHO classification.* J Cancer Res Clin Oncol, 2016. **142**(5): p. 895-904.

14. Organization, W.H. *Newsroom/Fact sheets/Detail/Cancer*. 2020 20.08.2021]; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.

15. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021.* CA Cancer J Clin, 2021. **71**(1): p. 7-33.

16. Subramanian, J. and R. Govindan, *Molecular profile of lung cancer in never smokers.* EJC Suppl, 2013. **11**(2): p. 248-53.

17. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification.* J Thorac Oncol, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.

18. Board, W.C.o.T.E., ed. *WHO Classification of Tumours-Thoracic Tumours*. 5 ed. Vol. 5. 2021.

19. Nicholson, A.G., et al., *Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis.* J Thorac Oncol, 2010. **5**(4): p. 436-41.

20. Loo, P.S., et al., *Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens.* J Thorac Oncol, 2010. **5**(4): p. 442-7.

21. Turner, B.M., et al., *Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray.* Arch Pathol Lab Med, 2012. **136**(2): p. 163-71.

22. Russell, P.A., et al., *Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification.* J Thorac Oncol, 2011. **6**(9): p. 1496-504.

23. Pelosi, G., et al., *DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach.* J Thorac Oncol, 2012. **7**(2): p. 281-90.

24. Kadota, K., et al., *Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes.* J Thorac Oncol, 2014. **9**(8): p. 1126-39.

25. Moro-Sibilot, D., et al., *Lung carcinomas with a basaloid pattern: a study of 90 cases focusing on their poor prognosis.* Eur Respir J, 2008. **31**(4): p. 854-9.

26. Brambilla, C., et al., *Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity.* Clin Cancer Res, 2014. **20**(22): p. 5777-86.

27. Finkelstein, D.M., D.S. Ettinger, and J.C. Ruckdeschel, *Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study.* J Clin Oncol, 1986. **4**(5): p. 702-9.

28. Leighl, N.B., et al., *Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study.* Lancet Respir Med, 2019. **7**(4): p. 347-357.

29. Pacheco, J.M., et al., *Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer.* J Thorac Oncol, 2019. **14**(4): p. 691-700.

30. Ramalingam, S.S., et al., *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC.* N Engl J Med, 2020. **382**(1): p. 41-50.

31. Singhi, E.K., et al., *Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations.* Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019. **39**: p. e187-e197.

32. *Shields' General Thoracic Surgery*. 8 ed. 2019.

33. Drake, R.E., D. Weiss, and J.C. Gabel, *Active lymphatic pumping and sheep lung lymph flow.* J Appl Physiol (1985), 1991. **71**(1): p. 99-103.

34. Steiner, R.E., *Radiology of the Pulmonary Circulation.* Ir J Med Sci, 1964. **463**: p. 311-8.

35. Riquet, M., et al., *Anatomic basis of lymphatic spread of lung carcinoma to the mediastinum: anatomo-clinical correlations.* Surg Radiol Anat, 1994. **16**(3): p. 229-38.

36. Nohl-Oser, H.C., *An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma.* Ann R Coll Surg Engl, 1972. **51**(3): p. 157-76.

37. Greschuchna, D. and W. Maassen, *[Pathways of lymphatic spread of bronchial cancer].* Bronchopneumologie, 1976. **26**(5): p. 387-96.

38. Rivera, M.P., A.C. Mehta, and M.M. Wahidi, *Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e142S-e165S.

39. Beckles, M.A., et al., *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes.* Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 97S-104S.

40. Quekel, L.G., et al., *Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice.* Chest, 1999. **115**(3): p. 720-4.

41. Hansell, D.M., et al., *Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging.* Radiology, 2008. **246**(3): p. 697-722.

42. Mao, Y., S. Hedgire, and M. Harisinghani, *Radiologic Assessment of Lymph Nodes in Oncologic Patients.* Current Radiology Reports, 2013. **2**(2): p. 36.

43. Ung, Y.C., et al., *18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer: A Systematic Review.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(23): p. 1753-1767.

44. Travis, W.D., et al., *Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification.* Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**(5): p. 685-705.

45. Schwartz, A.M. and M.K. Rezaei, *Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e251S-e262S.

46. Moreira, A.L. and R.H. Thornton, *Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing.* Clin Lung Cancer, 2012. **13**(5): p. 334-9.

47. Yatabe, Y., et al., *Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer.* J Thorac Oncol, 2019. **14**(3): p. 377-407.

48. Travis, W.D., et al., *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary.* Proc Am Thorac Soc, 2011. **8**(5): p. 381-5.

49. Husain, A.N., et al., *Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2012 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group.* Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2013. **137**(5): p. 647-667.

50. Nicholson, A.G., et al., *The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.* J Thorac Oncol, 2016. **11**(3): p. 300-11.

51. De Leyn, P., et al., *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(5): p. 787-98.

52. Control, T.U.f.I.C. *How To Use TNM* 2021 04.06.2021]; Available from: https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf.

53. Rami-Porta, R., et al., *Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.* CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 138-155.

54. Postmus, P.E., et al., *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv1-iv21.

55. Howington, J.A., et al., *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e278S-e313S.

56. Ramnath, N., et al., *Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e314S-e340S.

57. Masters, G.A., et al., *Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.* J Clin Oncol, 2015. **33**(30): p. 3488-515.

58. Kennedy, T.C., et al., *Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).* Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 221S-233S.

59. Gaissert, H.A., et al., *POINT: Operative risk of pneumonectomy--influence of preoperative induction therapy.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(2): p. 289-94.

60. Cao, C., et al., *Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry.* Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **44**(5): p. 849-54.

61. Kozower, B.D., et al., *Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e369S-e399S.

62. Rosenzweig, K.E., et al., *ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent.* J Am Coll Radiol, 2013. **10**(9): p. 654-64.

63. Videtic, G.M., et al., *ACR appropriateness Criteria(R) early-stage non-small-cell lung cancer.* Am J Clin Oncol, 2014. **37**(2): p. 201-7.

64. Martins, R.G., et al., *The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement.* J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(5): p. 599-613.

65. Watanabe, S.I., et al., *Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer.* Jpn J Clin Oncol, 2017. **47**(12): p. 1112-1118.

66. Albain, K.S., et al., *Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **374**(9687): p. 379-86.

67. Nakagawa, T., et al., *Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **28**(4): p. 635-9.

68. Ashworth, A.B., et al., *An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer.* Clin Lung Cancer, 2014. **15**(5): p. 346-55.

69. Darling, G.E., 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): p. 662-70.

70. Izbicki, J.R., et al., *Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer.* Ann Thorac Surg, 1995. **59**(1): p. 209-14.

71. Sigurdson, E.R., *Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic?* J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 965-7.

72. Goldstraw, P., *Report on the international workshop on intrathoracic staging.* Lung Cancer, 1997. **18**(1): p. 107-111.

73. Chuang, J.C., Y. Liang, and H.A. Wakelee, *Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer.* Hematol Oncol Clin North Am, 2017. **31**(1): p. 31-44.

74. Felip, E., et al., *Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3138-45.

75. Strauss, G.M., et al., *Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study.* J Clin Oncol, 1992. **10**(8): p. 1237-44.

76. Sugarbaker, D.J., et al., *Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multiinstitutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **109**(3): p. 473-83; discussion 483-5.

77. Albain, K.S., et al., *Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805.* J Clin Oncol, 1995. **13**(8): p. 1880-92.

78. Jaklitsch, M.T., et al., *Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935.* J Surg Oncol, 2006. **94**(7): p. 599-606.

79. Group, N.M.-a.C., *Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data.* Lancet, 2014. **383**(9928): p. 1561-71.

80. Koshy, M., et al., *Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer.* J Thorac Oncol, 2013. **8**(7): p. 915-22.

81. Thomas, M., et al., *Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer.* Lancet Oncol, 2008. **9**(7): p. 636-48.

82. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2007.* CA Cancer J Clin, 2007. **57**(1): p. 43-66.

83. A, H., ed. *Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi*. Akciğer Kanserleri: Tanı ve Tedavi. 2000, Ege Üniversitesi Basimevi: İzmir. 15-34.

84. Ginsberg RJ, M.N., *Non Small Lung Cancer, Surgical Management In Thoracic Surgery*, in *Pearson Thoracic Surgery*, C. JD, Editor. 2002: Churchill Livingstone. p. 837-858.

85. Cerfolio, R.J. and A.S. Bryant, *Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer.* Ann Thorac Surg, 2008. **86**(2): p. 362-6; discussion 366-7.

86. WA, S., *Survival Benefit of Neoadjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Control Trials.* Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(4): p. 510-516.

87. Xu, Y.P., et al., *Is There a Survival Benefit in Patients With Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2015. **94**(23): p. e879.

88. Torre, L.A., R.L. Siegel, and A. Jemal, *Lung Cancer Statistics.* Adv Exp Med Biol, 2016. **893**: p. 1-19.

89. Malhotra, J., et al., *Risk factors for lung cancer worldwide.* Eur Respir J, 2016. **48**(3): p. 889-902.

90. Brouchet, L., et al., *Impact of induction treatment on postoperative complications in the treatment of non-small cell lung cancer.* J Thorac Oncol, 2007. **2**(7): p. 626-31.

91. Bernard, A., et al., *Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(6): p. 1076-82.

92. Stamatis, G., et al., *Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **22**(2): p. 292-7.

93. Thomas, P.A., et al., *Pneumonectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(1): p. 73-82.

94. Sanchez, P.G., et al., *Lobectomy for treating bronchial carcinoma: analysis of comorbidities and their impact on postoperative morbidity and mortality.* J Bras Pneumol, 2006. **32**(6): p. 495-504.

95. Wang, S., et al., *Impact of age and comorbidity on non-small-cell lung cancer treatment in older veterans.* J Clin Oncol, 2012. **30**(13): p. 1447-55.

96. Yang, C.C., et al., *The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices.* Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(1): p. 235-240.

97. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index.* J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.

98. Ganti, A.K., et al., *Predictive ability of Charlson comorbidity index on outcomes from lung cancer.* Am J Clin Oncol, 2011. **34**(6): p. 593-6.

99. Eberhardt, W.E., et al., *Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE).* J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4194-201.

100. Cerfolio, R.J., et al., *Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival.* Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **35**(4): p. 718-23; discussion 723.

101. Tredan, O., et al., *Validation of prognostic scores for survival in cancer patients beyond first-line therapy.* BMC Cancer, 2011. **11**: p. 95.

102. Yu, Y., L. Qian, and J. Cui, *Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients.* Mol Clin Oncol, 2017. **7**(3): p. 498-506.

103. Lee, K.H., et al., *High fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer on platinum-based combination chemotherapy.* Clin Cancer Res, 2006. **12**(14 Pt 1): p. 4232-6.

104. Castello, A., et al., *Predictive and Prognostic Role of Metabolic Response in Patients With Stage III NSCLC Treated With Neoadjuvant Chemotherapy.* Clin Lung Cancer, 2020. **21**(1): p. 28-36.

105. Lee, H.Y., et al., *Baseline SUVmax at PET-CT in stage IIIA non-small-cell lung cancer patients undergoing surgery after neoadjuvant therapy: prognostic implication focused on histopathologic subtypes.* Acad Radiol, 2012. **19**(4): p. 440-5.

106. Sher, D.J., et al., *Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer.* Lung Cancer, 2015. **88**(3): p. 267-74.

107. Yang, H., et al., *Clinical outcomes of surgery after induction treatment in patients with pathologically proven N2-positive stage III non-small cell lung cancer.* J Thorac Dis, 2015. **7**(9): p. 1616-23.

108. Weder, W., et al., *Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(6): p. 1424-30.

109. Mouillet, G., et al., *Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials.* J Thorac Oncol, 2012. **7**(5): p. 841-9.

110. Melek, H., et al., *Pathological complete response after neoadjuvant/induction treatment: where is its place in the lung cancer staging system?dagger.* Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **56**(3): p. 604-611.

111. Asamura, H., 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**(12): p. 1675-84.

112. Saji, H., et al., *A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer.* Chest, 2013. **143**(6): p. 1618-1625.

113. Tsuchiya, T., et al., *Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin and S-1, followed by surgery for stage II/IIIA non-small cell lung cancer.* Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **67**(6): p. 537-543.

114. Langner, K., et al., *[Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Prognostic impact of "mediastinal downstaging"].* Chirurg, 2003. **74**(1): p. 42-8; discussion 49.

115. Counago, F., et al., *Prognostic factors in neoadjuvant treatment followed by surgery in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a multi-institutional study by the Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society).* Clin Transl Oncol, 2019. **21**(6): p. 735-744.

116. Xing, H., et al., *Combining node location and node ratio as a prognostic factor for surgical resected non-small cell lung cancer: a population-based study.* J Thorac Dis, 2020. **12**(7): p. 3549-3560.

117. Shinde, A., et al., *Optimal adjuvant therapy in clinically N2 non-small cell lung cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and surgery: The importance of pathological response and lymph node ratio.* Lung Cancer, 2019. **133**: p. 136-143.

118. Cackowski, M.M., et al., *Alternative methods of lymph node staging in lung cancer: a narrative review.* J Thorac Dis, 2020. **12**(10): p. 6042-6053.

119. Zhou, J., et al., *Prognostic value of lymph node ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.* Jpn J Clin Oncol, 2020. **50**(1): p. 44-57.