TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN EVRE I KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Farrukh IBRAHIMOV

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serkan ENÖN

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN EVRE I KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Farrukh IBRAHIMOV

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serkan ENÖN

ANKARA
2021

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Cerrahi Tedavi Uygulanan Evre I Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Sağkalım ve Prognostik Faktörler" 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, 15.05.2020 tarihinde, İ4-240-20 numraralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Farrukh IBRAHIMOV

Tarih: 21.06.2021

ÖZGÜNLÜK RAPORU

CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN EVRE I KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%13	%6	%7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	%4
2	www.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	takd.org.tr İnternet Kaynağı	%1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Farrukh IBRAHIMOV	**Sınav tarihi:** ..... / ..... / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Serkan ENÖN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Cerrahi Tedavi Uygulanan Evre I Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Sağkalım ve Prognostik Faktörler			
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. Serkan ENÖN
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erkan DİKMEN
H.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

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

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

Birlikte çalıştığımız, birlikte öğrendiğimiz asistan kardeşlerime,

Kliniğimizin hemşire, sağlık memuru, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlerine,

Aileme,

Öğretmenlerime,

Bu tezin hazırlanmasındaki özel katkılarından dolayı Prof. Dr. Atilla Halil Elhan ve tez danışmanım Prof. Dr. Serkan ENÖN'e teşekkürlerimi ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Dr. Farrukh IBRAHIMOV

Haziran 2021

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
Özgünlük Raporu ii
Kabul Onay Sayfası iii
Önsöz iv
İçindekiler v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini vi
Şekiller Dizini vii
Tablolar Dizini ix

1. ÖZET 1
2. SUMMARY 3
3. GİRİŞ ve AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 7
2.1. Epidemiyoloji 7
2.2. Etiyoloji 8
2.3. Patoloji 8
2.4. Semptom ve Bulgular 11
2.5. Tanı 11
2.6. Evreleme 12
2.7. Tedavi 15
2.7.1. Evre I ve II Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi 15
2.7.2. Evre III Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi 17
2.7.3. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi 17
2.8. Prognoz 17
5. GEREÇ VE YÖNTEM 19
6. BULGULAR 21
6.1. Hastaların Genel Özellikleri 21
6.2. Genel Sağkalım Analizi 26
6.3. Hastalıksız Sağkalım Analizi 36
6.4. Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi (Genel Sağkalım) 46
6.5. Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi (Hastalıksız Sağkalım) 46
6.6. Chi-Square Testiyle Grupların Hastalıksız Sağkalım Açısından Karşılaştırılması 47
7. TARTIŞMA 48
8. SONUÇLAR 58
9. KAYNAKLAR 59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC/ UICC	**:**	Amerikan Kanser Komitesi/ Uluslarası Kanserle Mücadele Örgütü
BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
DLCO	**:**	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
IASCL/ ATS/ERS	**:**	Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü/ Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Solunum Derneği
KHDAK	**:**	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KHAK	**:**	Küçük hücreli akciğer kanseri
KPET	**:**	Kardiopulmoner egzersiz testi
KT	**:**	Kemoterapi
LVİ	**:**	Lenfovsküler invazyon
MLBÖ/MLBD/SLBD	**:**	Mediastinal lenf bezi örneklemesi/ Mediastinal lenf bezi diseksiyonu/ Sistematik lenf bezi diseksiyonu
NLST	**:**	Ulusal Akciğer Tarama Araştırması
NLO/ TLO/ MLO	**:**	Nötrofil-lenfosit oranı/ Trombosit-lenfosit oranı/ Monosit-lenfosit oranı
PET	**:**	Pozitron emisyon tomografi
PNİ	**:**	Perinöral invazyon
RD	**:**	Reseptör durumu
SBC	**:**	Saf buzlu cam
SFT	**:**	Solunum fonksiyon testi
STAS	**:**	Hava boşlukları boyunca yayılım
SUVmax	**:**	Maksimum standart uptake değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Türkiye'de cinsiyetten bağımsız kanser epidemiyolojisi 5

Şekil 6.1. Genel sağkalım analizi 26

Şekil 6.2. Cinsiyet gruplarına göre sağkalım analizi 26

Şekil 6.3. Yaş gruplarına göre sağkalım 27

Şekil 6.4. Sigara kullanımına göre sağkalım 27

Şekil 6.5. Ek hastalık durumuna göre sağkalım 28

Şekil 6.6. Ek malign hastalık durumuna göre sağkalım 28

Şekil 6.7. NLO gruplarına göre sağkalım 29

Şekil 6.8. MLO gruplarına göre sağkalım 29

Şekil 6.9. FEV1 gruplarına göre sağkalım 30

Şekil 6.10. Tümör dansitesine göre sağkalım 30

Şekil 6.11. PET/BT Suvmax değerlerine göre sağkalım 31

Şekil 6.12. Rezeksiyon tiplerine göre sağkalım 31

Şekil 6.13. Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısına göre sağkalım 32

Şekil 6.14. Patolojik evre alt tiplerine göre sağkalım 32

Şekil 6.15. Hücre tiplerine göre sağkalım 33

Şekil 6.16. Adeno kanser alt tip gruplarına göre sağkalım 33

Şekil 6.17. Visseral plevra invazyon durumuna göre sağkalım 34

Şekil 6.18. STAS durumuna göre sağkalım 34

Şekil 6.19. Adjuvan tedavi durumuna göre sağkalım 35

Şekil 6.20. Hastalıksız sağkalım analizi 36

Şekil 6.21. Cinsiyet gruplarına göre hastalıksız sağkalım 36

Şekil 6.22. Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım 37

Şekil 6.23. Sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım 37

Şekil 6.24. Ek hastalık durumuna göre hastalıksız sağkalım 38

Şekil 6.25. Ek malign hastalık durumuna göre hastalıksız sağkalım 38

Şekil 6.26. NLO gruplarına göre hastalıksız sağkalım 39

Şekil 6.27. MLO gruplarına göre hastalıksız sağkalım 39

Şekil 6.28. FEV1 gruplarına göre hastalıksız sağkalım 40

Şekil 6.29. Tümör dansitesine göre hastalıksız sağkalım 40

Şekil 6.30. PET/BT Suvmax değerlerine göre hastalıksız sağkalım 41

Şekil 6.31. Rezeksiyon tiplerine göre hastalıksız sağkalım 41

Şekil 6.32. Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısına göre hastalıksız sağkalım 42

Şekil 6.33. Patolojik evre alt tiplerine göre hastalıksız sağkalım 42

Şekil 6.34. Hücre tiplerine göre hastalıksız sağkalım 43

Şekil 6.35. Adeno kanser alt tip gruplarına göre hastalıksız sağkalım 43

Şekil 6.36. Visseral plevra invazyon durumuna göre hastalıksız sağkalım 44

Şekil 6.37. STAS durumuna göre hastalıksız sağkalım 44

Şekil 6.38. Adjuvan tedavi durumuna göre hastalıksız sağkalım 45

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması	10
Tablo 4.2.	Akciğer kanserinde semptom ve bulgular	11
Tablo 4.3.	IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi	13
Tablo 4.4.	TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi	15
Tablo 6.1.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	22
Tablo 6.2.	Tümör lokalizasyonu	23
Tablo 6.3.	Klinik N durumu	23
Tablo 6.4.	Klinik evre	24
Tablo 6.5.	Hastaların klinik özellikleri	25
Tablo 6.6.	Kaplan Meier Testi'nde genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları	35
Tablo 6.7.	Hastalıksız sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları	45
Tablo 6.8.	Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi'nde genel sağkalım için değişkenler	46
Tablo 6.9.	Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi'nde hastalıksız sağkalım için değişkenler	46
Tablo 6.10.	SUVmax 5,3 eşik değer alınarak yapılan gruplamaya göre rezeksiyon tipinin hastalıksız sağkalıma etkisi	47

1. ÖZET

Cerrahi Tedavi Uygulanan Evre I Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Sağkalım ve Prognostik Faktörler

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ikinci kanser türü olmakla beraber kansere bağlı ölüm oranlarında ilk sıradadır. Akciğer kanserine bağlı ölüm oranlarını azaltmak için en etkili yöntemlerden biri hastaları erken evrede saptamaktır. Evre I KHDAK'li hastalarda cerrahi tedaviyle 5 yıllık sağkalım %80-90'ları bulmaktadır. Lakin %10-20'lik bir hasta populasyonu var ki, bu hasta grubunda erken nüksler ve kötü sağkalım sonuçları görülmektedir. Çalışmamızda bu hasta grubuna etki eden prognostik faktörler üzerinde araştırma yapmayı amaçladık.

Bu çalışmada A.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi AD'da Ocak 2008-Haziran 2018 tarihlerinde evre I KHDAK nedeniyle opere edilen 399 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların laboratuar, radyolojik, patolojik ve klinik verilerinin nüks ve sağkalım üzerindeki etkileri Kaplan Meier ve Cox regresyon analizi ile incelendi.

Hastaların cinsiyet dağılımı 301 (%75) erkek, 98 (%25) kadın şeklindeydi. Hastaların yaşı 27-89 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 62,1±8,5'di. Hastaların 155 (%39) tanesi 65 yaş ve üstünde iken, 244 (%61) tanesi 65 yaş altındaydı. Hastaların FEV1 yüzdeleri, NLO, MLO ve PET/BT SUVmax değerleri Roc analiziyle gruplandırıldı. Radyolojik olarak lezyonların 328'i (%82,2) solid, 54'ü (%13,5) subsolid lezyonlardı (17 hastanın verisine ulaşılamadı). Hastaların 267'i adeno kanser, 121'i yassı hücreli kanser, 11 farklı patolojik hücre tiplerindendi.

Hastalıksız sağkalım açısından yapılan tek değişkenli analizde NLO (p=0,01), tümör dansitesi (p=0,018), PET/BT SUVmax değeri (p=0,001), patolojik evre (p=0,009) ve visseral plevral invazyon durumu (p=0,012) anlamlı istatistiksel sonuçlar vermiştir. Çok değişkenli analizde MLO (p=0,044), PET/BT SUVmax değeri (p=0,001), rezeksiyon tipi (p=004) ve visseral plevra invazyon durumu (p=0,017) hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulundu. Hastalar SUVmax 5,3 eşik değer alınarak gruplandırıldığında, SUVmax <5,3 olan grupta lober ve sublober rezeksiyon yapılan hastalar arasında nüks açısından anlamlı farklılık gözlenmezken (5 yıllık nükssüz sağkalım sırasıyla %4.7 / %9.1 p=0.406), SUVmax ≥5,3 olan grupta sublober rezeksiyon yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla nüks görülmüştür (sırasıyla %23.5 / %52.6 p=0.012).

Genel sağkalım açısından yapılan tek değişkenli analizde yaş (p=0,001), FEV1 yüzdesi (p=0,025), tümör dansitesi (p=0,044), PET/BT SUVmax değeri (p=0,014), rezeksiyon tipi (p=0,043), örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısı (p=0,001) sağkalımı etkileyen faktörler olarak görüldü. Çok değişkenli analizde PET/BT SUVmax değeri (p=0,004) ve örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısı (p=0,001) genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulundu.

Sonuçlar bütün olarak yorumlandığında solid, visseral plevra invazyonu olan, SUVmax değeri 5,3'ün üzerinde olan Evre I akciğer tümörlerinde sublober rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda adjuvan kemoterapi düşünülebilir. Doğru evreleme, prognoz tayini ve olası adjuvan tedavi ihtiyacını belirleyebilmek için opere edilen Evre I hastalarda dahi en az 3 mediastinal lenf nodu istasyonu örneklenmelidir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, evreleme, erken evre, torasik cerrahi

2. SUMMARY

Survival and Prognostic Factors in Stage I Non-Small Cell Lung Cancers with Surgical Treatment

Lung cancer is the second most common type of cancer in the World although it ranks first in cancer-related death rates. One of the most effective methods to reduce the death rates due to lung cancer is to detect patients at an early stage. In patients with stage I NSCLC, 5-year survival with treatment is 80-90%. However, there is a 10-20% patient population, in which early recurrences and poor survival results are seen in this patient group. In our study, we aimed to investigate the prognostic factors affecting this patient group.

In this study, 399 patients who were operated for stage I NSCLC between January 2008 and June 2018 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery were evaluated retrospectively. The effects of patients' laboratory, radiological, pathological and clinical data on recurrence and survival were analyzed by Kaplan Meier and Cox regression analysis.

The gender distribution of the patients was 301 (75%) men and 98 (25%) women. The age of the patients ranged from 27 to 89 years. The mean age of the patients was 62.1 years. While 155 (39%) of the patients were 65 years or older, 244 (61%) of them were under 65 years old. FEV1 percentages, neutrophil lymphocyte ratios, monocyte lymphocyte ratios and PET/CT SUV max values of the patients were grouped by Roc analysis. Radiologically, 328 (82.2%) of the lesions were solid and 54 (13.5%) were subsolid lesions (the data of 17 patients could not be reached). Of the patients, 267 were adeno cancer, 121 were squamous cell cancer, from 11 different pathological cell types.

NLR (p=0.01), tumor density (p=0.018), PET/CT SUVmax value (p=0.001), pathological stage (p=0.009), and visceral pleural invasion (p=0.012) in univariate analysis of disease-free survival condition gave significant statistical results. In multivariate analysis, MLR (p=0.044), PET/CT SUVmax value (p=0.001), resection type (p=004), and visceral pleural invasion status (p=0.017) were found to be factors affecting disease-free survival. When the patients were grouped with the SUVmax 5.3 cut-off value, no significant difference was observed between the patients who underwent lobar and sublobar resection in the group with SUVmax <5.3 in terms of recurrence (5-

year recurrence-free survival 4.7% / 9.1% p=0.406, respectively), in the group SUVmax ≥5.3 statistically significantly more recurrences were seen in patients who underwent sublobar resection (23.5% / 52.6%, respectively, p=0.012).

In the univariate analysis in terms of overall survival, age (p=0.001), FEV1 percentage (p=0.025), tumor density (p=0.044), PET/CT SUVmax value (p=0.014), resection type (p=0.043), number of sampled mediastinal lymph node stations (p=0.001) were seen as factors affecting survival. In multivariate analysis, PET/CT SUVmax value (p=0.004) and number of sampled mediastinal lymph node stations (p=0.001) were found to be factors affecting overall survival.

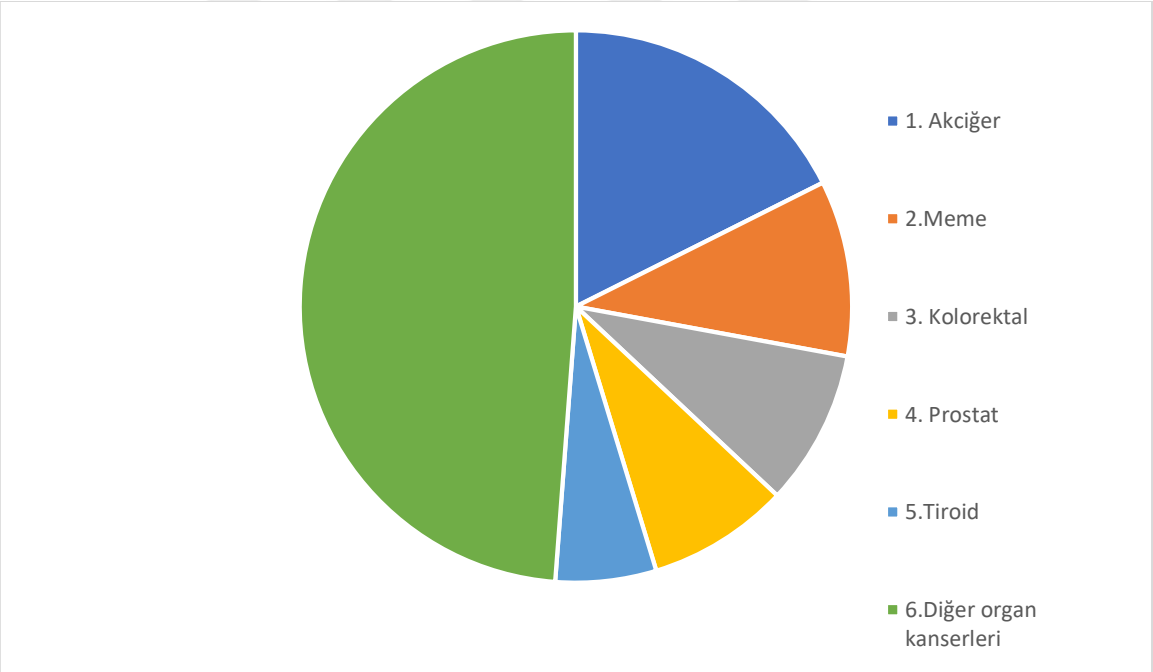
When the results are interpreted as a whole, sublobar resection should be avoided in Stage I lung tumors with solid, visceral pleural invasion and SUVmax value above 5.3. Adjuvant chemotherapy may be considered in these patients. At least 3 mediastinal lymph node stations should be sampled even in Stage I patients who have been operated in order to determine the correct staging, prognosis, and possible need for adjuvant therapy.

Key words: Lung cancer, staging, early stage, thoracic surgery

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ikinci kanser türü olmakla beraber kansere bağlı ölüm oranlarında ilk sıradadır. Her yıl ortalama 2 milyon üzerinde yeni vaka görülmektedir. Türkiye'de Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) verilerine göre erkeklerde en sık, kadınlarda ise dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür ve 2020 yılında 41264 yeni vaka teşhis edilmiştir. Kadınlar ve erkekler birlikte değerlendirildiğnde ülkemizde en sık görülen ve kansere bağlı ölüm oranlarında ilk sırada yer alan kanser türüdür. [1]

Akciğer kanserinin toplumda yarattığı hastalık yükü dışında, önemli düzeyde ekonomik yükü de bulunmaktadır. Hastalıkla mücadelede erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Erken tanı alan, cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda da bazen erken nüksler görülmektedir**.**



Şekil 3.1. Türkiye'de cinsiyetten bağımsız kanser epidemiyolojisi [1]

ABD'de 2009-2015 yılları arasında akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı %19 iken, bu oran son verilerde %25 olarak saptanmıştır. Sağkalım oranlarındaki yükselme, tanı ve tedavi yöntemlerinde yaşanan gelişmelere bağlanabilir.

Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde önerilen tedavi komplet cerrahi rezeksiyondur. Komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %80-90 civarındadır.

Lobektomi öncelikli olarak tercih edilen rezeksiyon türü olmakla birlikte, lobektomiyi tolere edemeyecek durumda olan hastalarda sublobar rezeksiyonlar tercih edilebilir. Patoloji sonucu T1 olan hastalarda adjuvan tedavi önerilmezken, T2A evresindeki nüks açısından yüksek riskli hastalara adjuvan kemoterapi veya immunoterapi önerilebilir.[3] Komplet cerrahi tedavi uygulanan evre I hastalarda RT'nin sağkalım açısından faydası yoktur ve sadece R1-2 rezeksiyonlu hastalarda önerilmektedir. Medikal inoperabl hastalara definitif KRT veya SBRT önerilmektedir. [2]

Bu çalışmada Ocak 2008- Haziran 2018 tarihlerinde evre I küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle opere edilen hastaların preoperatif radyolojik, klinik ve laboratuar verileri, uygulanan cerrahi operasyona ilişkin veriler, postoperatif patoloji verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların genel sağkalım, nükssüz sağkalım verileri elde edilerek, bunlara etki eden prognostik faktörler incelenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri alt solunum yolları (trakea, bronş, bronşioller) veya akciğer parankiminden kaynaklanan kanser türüdür. Yüzde 95'i bronşlardan kaynaklanır ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve KHDAK olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım evreleme, tedavi ve prognoz belirlenmesi için gereklidir. Diğer hücre grupları akciğer kaynaklı malignitelerin %5'ini oluşturur.

IXX. yüzyıldan XX. yüzyıla geçilirken akciğer kanseri görülme sıklığı ve akciğer kanserine bağlı ölümlerin tüm ölüm nedenleri arasında oranı düşüktü. Ancak XX. yüzyılın ilk dekadlarında toplumun maruz kalmaya başladığı çeşitli ve yeni etiolojik ajanlar, artan yaşam süreleri, ilerleyen yıllarda akciğer kanserini XX. yüzyılın en önemli sorunlarında birisi haline getirmiştir.[4]

2.1. Epidemiyoloji

DSÖ'nün verilerine göre, her yıl dünyada ortalama 2 milyon üzerinde yeni vaka görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2020 yılında 228820 akciğer kanserli yeni vaka görülmüş olup, akciğer kanserine bağlı ölüm sayısı 135720 olmuştur. Yeni vakaların %51'i erkek, %49 kadın hastalar olmuştur. ABD'de kansere bağlı ölümlerin %25'den akciğer kanseri sorumludur. Türkiyede 2020 yılında 41264 akciğer kanserli yeni vaka teşhis edilmiştir. [1]

Amerika Birleşik Devletleri'nde, insidans ve mortalite düşerken, küresel olarak akciğer kanseri vakalarının sayısı, gelişmekte olan, düşük ve orta gelirli ülkelerde muhtemelen artan tütün kullanımı nedeniyle artmaya devam etmektedir. Akciğer kanseri için birincil risk faktörü sigara içimidir ve sigarayı bırakmak kanserden korunmanın zorunlu bir bileşenidir. ABD'de etkin sigara bırakma, akciğer kanseri gelişiminin geleneksel modellerini değiştirmektedir. Son açıklanan verilere göre akciğer kanserli hastaların %25'nin sigara içme öyküsünün olmadığı görülmüştür. [5]

Japonya'da son dekadda KHDAK'li hastaların demografik ve klinik özelliklerine bakıldığında kadın hasta, adenokarsinom, Evre I-II, 2 cm'den küçük tümör oranlarında artış görülürken, perop ölüm oranlarında azalma görülmektedir. [6]

2.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri etiyolojisinde en önemli etken sigaradır. Aktif sigara içmekle beraber pasif sigara içenlerde de akciğer kanseri riski artar (RR=1,24). Diğer risk faktörleri KOAH, kişide kanser öyküsü, ailede akciğer kanseri öyküsü, kanserojen madde maruziyeti (arsenik, krom, asbest, radon, eter, kadmiyum, berillyum, dizel dumanları) öyküsüdür. Postmenopozal hormon replasman tedavisinin akciğer kanseri etiyolojisindeki yeri tartışma konusu olsa da, östrojen+progesteron hormon replasman tedavisinin akciğer kanserli hastalarda mortaliteyi artırdığı görülmüştür. [2]

Akciğer kanseri politikalarında ilk hedef hasta sayını azaltmaksa, diğer hedef de hastalara erken tanı konulmasıdır. NLST (National Lung Screening Trial) raporlarına göre ağır sigara içicisi (30paket/yıl üzeri) 55-74 yaş aralığında hasta populasyonunda düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi akciğer kanserinden ölüm oranlarını %20'oranında azaltmaktadır. [7]

2.3. Patoloji

Akciğer tümörlerinin günümüzde kullandığımız sınıflaması DSÖ'nün 2015 sınıflamasıdır. İnvaziv adenokarsinomlar predominant paterne göre lepidik, asiner, papiller ve solid olarak ayrılmış, mikropapiller tip eklenmiştir. [8]

Akciğerin malign epitelyal tümörleri içerisinde en önemli ayrıcı tanı, tedavi açısından belirgin farklılık gösterdiği için KHAK ve KHDAK arasında yapılmalıdır.

KHDAK içerisinde en sık gördüğümiz patolojik hücre tipleri adenokarsinom ve yassı hücreli karsinomlardır. Adenokarsinom, gelişmiş ülkelerde ilk sırada izlenen tümör tipidir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %35-40'nı oluşturur. Olguların çoğunda sigara öyküsü bulunmakla birlikte sigara içmeyenlerde, özellikle kadınlarda en sık görülen tümör tipidir. Diğer akciğer kanserleri ile kıyaslandığında çoğunlukla periferal kitle oluşturmasına rağmen hiler veya perihiler kitle de görülmektedir. Plevra ve göğüs duvarı tutulumu olguların %15'de saptanmaktadır. Makroskopik olarak adenokarsinomlar tek ve birden fazla nodül oluşturabilmekte ve altı farklı paternde görülmektedir. Bu paternler periferik kitle, santral veya endobronşiyal kitle, diffüz pnömoni benzeri, diffüz bilateral akciğer hastalığı benzeri, malign mezotelyomayı taklit eden, lokalize skar veya diffüz intertisyel fibrozis zemininde gelişen paternlerdir. [9]

Yassı hücreli karsinom, akciğer karsinomlarının %25-30'unu oluşturur ve %90 sigara içenlerde görülür. Çoğu santral yerleşimlidir. Tümör büyük boyutlara ulaşıp kavitasyon gösterir. Eskiden yassı hücreli karsinomların santralde ve adeno karsinomların periferde oluşma eğiliminde olduğu düşünülürken, günümüzde her iki tip tümörün de benzer lokalizasyonlarda olabileceği ortaya konmuştur. [9]

Tablo.4.1 Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması (DSÖ, 2015) [10]

Epitelyal Tümörler Adenokarsinom Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz ve Nonmüsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Nonmüsinöz Müsinöz Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Nonmüsinöz Müsinöz Skuamöz hücreli karsinom Keratinizan skuamöz hücreli karsinom Nonkeratinizan skuamöz hücreli karsinom Bazaloid skuamöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon Skuamöz hücreli karsinoma in situ	**Mezenkimal tümörler** Pulmoner hamartom Kondroma PEComatöz tümörler Lenfanjioleyomiyomatöz PEComa, benign Berrak hücreli tümör PEComa, malign Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör Diffüz pulmoner lenfanjiomatoz İnflamatuar miyofibroblastik tümör Epiteloid hemanjioendotelyoma Plöropulmoner blastom Sinovyal sarkom Pulmoner arter intimal sarkom Pulmoner miksoid sarkom ve EWSR1-CREB1 translokasyonu Miyoepitelyal tümörler Miyoepitelyoma Miyoepitelyal karsinom **Lenfohistiyositik tümörler** Mukoza ilgili lenfoid dokunun ekstranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma) Diffüz büyük hücreli lenfoma Lenfomatoid granülomatoz İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı
Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid tümör Atipik karsinoid tümör Preinvaziv lezyon Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi Büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinom Tükürük bezi benzeri tümörler Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Pleomorfik adenom Papillomlar Skuamöz hücreli papillom Ekzofitik Inverted Glandüler papillom Mikst skuamöz ve glandüler papillom Adenomlar Sklerozan pnömositom Alveolar adenom Pappiler adenom Müsinöz kistadenom Müköz bez adenom	**Ektopik kaynaklı tümörler** Germ hücreli tümörler Matür teratom İmmatür teratom İntrapulmoner timoma Melanom Menenjiom, NOS **Metastatik tümörler**

2.4. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri hastalarının %90'ından fazlası semptomatiktir. Bu hastaların çoğu klinik ve laboratuar bulgularına sahiptirler. Başvuru anında hastaların yaklaşık %75'inde bir veya birden çok semptom bulunmaktadır. [11]

Akciğer kanserli hastalardaki semptom ve bulgular primer tümör ile ilişkili, tümörün intratorasik yayılımı ile ilişkili, ekstratorasik yayılıma bağlı ve paraneoplastik sendromlara bağlı ortaya çıkar. [12]

Tablo 4.2. Akciğer kanserinde semptom ve bulgular [12]

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Güçsüzlük	0-10
Süperior vena kava sendromu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing, stridor	0-2

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü başvuru anında toraks dışı yayılıma bağlı bulgulara sahiptir. Lokalize ağrı, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündürürken, baş ağrısı, bulantı-kusma, nörolojik bulgular, kişilik değişikliği beyin metastazlarında izlenen bulgulardır. [13]

2.5. Tanı

Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri: Akciğer kanserinde radyolojik tetkikler tanı, evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmek için uygulanır. Bu amaçla; konvansiyonel grafiler, BT, manyetik rezonans görüntüleme(MRG), radyoizotop incelemeler, pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) ve ultrasonografi (USG) kullanılabilir. Balgam sitolojisi akciğer kanseri tanısında nadiren kullanılmakla beraber, santral kitlesi olan yassı hücreli

tümörlerde tanıya götürecek olan en güvenli ve ucuz yöntem olabilir. Akciğer kanserine spesifik laboratuar testi yoktur. Akciğer kanserine özgü bir tümör belirteci de saptanamamıştır. [14]

Girişimsel Tanı Yöntemleri: Girişimsel tanı yöntemleri tümörün lokalizasyonuna ve hastanın onayına göre belirlenir. Uygun şartlarda transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB), torasentez, bronkoskopi, bronş fırçalaması ve lavaj, transbronşial iğne aspirasyonu (TBNA), endobronşial ultrasonografi (EBUS), endoskopik ultrasonografi (EUS) skalen ve supraklaviküler LN biyopsisi, mediastinoskopi, mediastinotomi, video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomi tanısal amaçla tercih edilebilen girişimlerdir. [14]

2.6. Evreleme

Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresi olup bunu hücre tipi izler. Akciğer kanserinin evrelemesinde kullanılan TNM (T: primer tümör; N: bölgesel lenf nodları; M: uzak metastaz) sistemi tanı anında hastalığın yaygınlığını gösteren bir rehberdir. KHDAK'nde uzun sağkalım elde edilen hastalar, cerrahi tedavi uygulanan erken evre hastalardır. Bu nedenle cerrahi öncesi hasta seçiminde doğru evreleme koşuldur. [15]

En son önerilerle oluşturulan 8.TNM evreleme sistemi Ocak 2017 yılında kullanıma sunuldu. 8. evreleme sisteminde 1999-2010 yılları arasında prospektif olarak oluşturulan yeni bir veri tabanı kullanılmıştır. 7. evreleme sistemi ile karşılaştırıldığında değişikliklerin "T ve M" faktörleri üzerinde yoğunlaştığı, N faktöründe değişiklik yapılmadığı dikkat çekmektedir. [16]

Tablo 4.3. IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi [16]

Primer tümör (T)		
Tx		Primer tümörün değerlendirilemediği veya balgam ya da bronşial lavaj sıvısında malign hücrelerin gösterildiği; ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilemediği durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in stu
T1		*Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
	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-≤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, özefagus, vertebra korpusu, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül/nodüller

Tablo 4.3. IASLC tarafından önerilen 8.TNM evrelemesi (Devamı) [16]

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 yassı hücreli karsinoma in situyu kapsar.

** Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayımı 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.

KHDAK'de evreleme klinik, cerrahi, patolojik, tedavi sonrası yeniden ve otopsi evrelemesi olarak 5 grupta sınıflandırılır. [15]

Bu TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi [17]

T / M	Subgruplar	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

2.7. Tedavi

Tedavi planı yapılırken akciğer kanseri doğru evrelenmeli, mediastinal tutulum ve uzak metastazlar net olarak ortaya koyulmalıdır. Hastalık tanı koyulduğunda yüksek oranda ileri evrededir. Akciğerde sınırlı lezyonu olan hastalarda, cerrahi primer ve en etkili tedavi şeklidir. Temel amaç komplet rezeksiyondur. Geride tümör bırakılan rezeksiyonlar, hastaların yaşam kalitesini bozar, ek komorbidite getirir, KT ve RT'nin potansiyel faydalarını geciktirir. R1-R2 sonuçlu rezeksiyonlar sağkalım sonuçlarını olumsuz yönde etkiler.

2.7.1. Evre I ve II Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

KHDAK'li hastalarda optimal tedavi şekli hastalığın klinik evresi, tümör karakteri, hastanın klinik durumuna göre belirlenir. Evre IA-IIB hastalıkta en iyi tedavi şekli mediastinal lenf nodu örneklemesi veya diseksiyon ile cerrahi rezeksiyondur. Lobektomi

öncelikli olarak tercih edilen rezeksiyon türüdür. Erken evre akciğer kanserlerinde VATS (video yardımlı torakoskopik cerrahi) ve RATS (robot yardımlı torakoskopik cerrahi) ile rezeksiyon oranları giderek artmaktadır. Evre IIA-IIB hastalıkta komplet rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi önerilmektedir. [18]

Japonya'da yapılan çalışmada periferik yerleşimli <2cm invaziv tümörü olan segmentektomi ve lobektomi yapılmış 1106 hasta morbidite açısından karşılaştırılmıştır. Segmentektomi basit (alt lob superior segmentektomiler ve lingulektomi) ve kompleks olarak ikiye ayrılmış. Lobektomide komplikasyon oranı %26,2 iken, segmentektomide bu oran %27,4 olmuş (p=0,68). Hava kaçağı segmentektomi yapılmış hastalarda daha fazla görülmüş (p=0,04). Kompleks segmentektomi yapılması ve >20 paket/yıl sigara öyküsünün olması çok değişkenli analizde akciğer komplikasyonları için risk faktörü olarak görülmüş (p=0,023). [19] Evre I hastalarda sublober rezeksiyonlarda lokal nüks oranları lobektomiye kıyasla daha fazla olduğu için literatürlerde tartışma konusu olmaya devam etmektedir. [20,21] Lobektomiyi tolere edemiyecek, periferik yerleşimli lezyonlara segmentektomi yapılabilir.

Komplet rezeke edilen evre I ve II KHDAK'li hastalarda RT'nin sağkalım açısından faydası yoktur ve sadece R1 rezeksiyonlu hastalarda önerilmektedir. [22]

Evre I akciğer kanserli hastalar T1-T2a N0 M0 hasta grubunu kapsamaktadır. Bu hasta grubunda kraniyal MR, PET/BT, mediastinal lenf nodları değerlendirildikten sonra medikal operabl hastalarda tanısız cerrahi rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örneklemesi yapılabilir. [2]

Evre I hastalarda cerrahi tedavi için geç kalınması, cerrahi sonrası komorbiditeyi arttırması nedenleriyle neoadjuvan tedavi önerilmemektedir. Bununla birlikte tümör üzerinde reseptör çalışmaları sonrası neoadjuvan ve adjuvan immunoterapinin erken evre akciğer kanserlerinde sağkalımı artırdığına dair görüşler de vardır. [23]

Tümör boyutu 3-4cm olan hasta grubunda adjuvan KT'nin faydasını gösteren çalışmalar vardır. [24]

Evre I medikal inoperabl akciğer kanserlerinde SBRT (stereotactic body radiotherapy) diğer tedavi yöntemlerine alternatif seçenek olabilir. [2]

2.7.2. Evre III Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre III KHDAK'leri IIIA ve IIIB, IIIC olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Evre IIIC hastalarda cerrahi tedavi önerilmemektedir. Definitif kemoradyoterapi (KRT) tedavinin temelidir. Evre IIIa ve Evre IIIB hastalarda ise cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler kullanılmaktadır ve multidisipliner yaklaşım gerekir. Preoperatif saptanan N2 hastalıkta definitif KRT ya da indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi önerilmektedir. İntraoperatif insidental saptanan N2 (sürpriz N2) varlığında eğer komplet rezeksiyon tamamlanabiliyorsa anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalı ve adjuvan KRT düşünülmelidir. [25,26]

2.7.3. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre IV KHDAK'li performans durumu iyi olan hastalara sağkalım ve yaşam kalitesi açısından daha faydalı olması nedeniyle KT veya KRT önerilmektedir. Evre IV KHDAK'de hastada soliter beyin ya da soliter sürrenal metastaz varlığında cerrahi yapılabilir. [27]

2.8. Prognoz

Perioperatif mortaliteyi etkileyen faktörler ileri yaş, erkek cinsiyet, açık cerrahi, dinlenme ve egzersiz sırasında dispne, preoperatif disnatremi ve preoperatif anemidir. [28] Bunlarla beraber hastanede yıllık opere edilen hasta sayısı ile sağkalım arasında ilişki mevcuttur. Özellikle erken postoperatif dönemde olmak üzere genel sağkalımda yüksek volümlü merkezlerde daha iyi sağkalım sonuçları görülmektedir. [29] International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) verilerine göre 5 yıllık genel sağkalımlar; evre 1: %89-71, evre 2: %64-55, evre 3: %37-11, evre 4: %6 olarak belirlenmiştir. [30]

Literatürlerde yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör dansitesi, rezeksiyon tipi, tümör histopatolojisi, visseral plevra invazyon durumu, STAS durumu, lenfovasküler invazyon durumu erken evre akciğer kanserlerinde prognostik faktörler olarak görülmektedir.

Subsolid tümörler solid tümörlere kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları göstermektedir. [31] Lober rezeksiyonlar altın standart olsa da, periferik yerleşimli, <2cm tümörlerde sublober rezeksiyonların da benzer sağkalım sonuçları gösterdiği yönünde görüşler vardır. [19,20,21,32] Erken evre akciğer kanserlerinde tümör boyutu major prognostik faktör olmakla beraber, literetürlerde tümör volümünün sağkalım sonuçlarını

etkilediğini de görmekteyiz. [33,34] Akciğer adeno karsinomları ve yassı hücreli kanserler arasında 5 yıllık genel sağkalım benzer izlense de, daha agresif tümör tipi kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir. [35,36] Visseral plevra invazyonu erken evre akciğer kanserlerinde hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalım etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. [37] Tümör boyutunun ve dansitesinin artışı visseral plevra invazyon ihtimalini artırmaktadır. [38] Özellikle sublober rezeksiyon yapılan hastalarda STAS pozitifliği kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. [39] Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda lokal ve rejiyonal nüks oranları daha yüksek seyretmektedir. [40]

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2008-Haziran 2018 tarihlerinde evre I KHDAK nedeniyle opere edilen 399 hasta retrospektif olarak incelenerek çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan tedavi alan, cerrahi sınırları pozitif olan, patoloji sonucu nadir görülen akciğer kanseri tipi olan (büyük hücreli nöroendokrin karsinom, sarkomatoid karsinom, kombine nöroendokrin karsinom) karsinoid tümörler, senkron-metakron akciğer kanseri olan hastalar sağkalım sonuçlarında homojenite hedeflenerek çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Hastalar için AÜTF Etik kurulundan onay alındı.

Hastaların laboratuar, radyolojik, klinik, operatif ve patolojik verileri geriye dönük tarandı. Hastaların rutin değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, hemogram, biyokimya analizi, solunum fonksiyon testi (SFT),karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO), kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), toraks BT, uzak metastaz taraması için kraniyal BT, MRG ve PET/BT'yi içermekteydi. Toraks BT'sinde patolojik boyutta mediastinal lenf bezi olan hastalara, 3cm den büyük (T2a) santral kitlesi olan hastalara, PET/BT de mediastinal lenf bezlerinde şüpheli tutulum olan hastalara preoperatif evreleme amaçlı EBUS-TBNA veya mediastinoskopi uygulandı. Hastaların evrelemesi Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından kabul edilen 8. TNM evreleme sistemi ile yapılmıştır.

Hastalara cerrahi prosedür olarak kas koruyucu torakotomi veya minimal invaziv girişim olan video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) ve mediastinal lenf bezi örneklemesi uygulandı.

Hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, ek hastalık durumu, ikincil malignite durumu, semptom varlığı, NLO, MLO, FEV1 yüzdesi, BT tümör boyut, dansite ve lokalizasyonu, tümör SUVmax değeri, rezeksiyon tipi, hücre tipi, patolojik boyut, evre, visseral plevra invazyon ve STAS durumu, örneklenen mediastinal ve hiler lenf nodları istasyon sayısı, adjuvan tedavi alma durumlarının genel sağkalım ve nükse etkisi araştırıldı.

2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin ortak yayınladığı adenokarsinom sınıflamasında, bronkoalveoler karsinom ve mikst subtip adenokarsinom terimleri

kullanımdan kaldırılmıştır. Çalışmamızı kapsayan 2008-2011 yıllarında opere edilen bronkoalveoler karsinom ve mikst subtip adenokarsinomlu hastalar tekrar subtiplendirildi.

Genel sağkalım cerrahi tarihinden ölümün gerçekleştiği veya son kontrol tarihine kadar geçen süreyi, hastalıksız sağkalım cerrahi tarihinden nüks saptanan veya son kontrol tarihine kadar geçen süreyi göstermektedir. Hastalar nüks açısından lokorejyonel ve uzak nüks açısından gruplandırılmıştır. Lokorejyonel nüks aynı taraf akciğer ve lenf nodlarında, uzak nüks karşı taraf akciğer ve lenf nodlarında ayrıca karaciğer, kemik, beyin gibi uzak organlarda görülen nüksler olarak tanımlanmıştır.

Verilerin analizi SPSS for Windows 22 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda SUVmax için eşik değer hesaplamak amacıyla ROC eğrisi analizi kullanılmış olup, genel sağkalım ve nükssüz sağkalım için olası eşik değer 5,3 olarak bulunmuştur. Aynı yöntemle örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısı için eşik değer 2 olarak bulunmuştur.

Hastalar 2 gruba ayrılmış olup nüks ve genel sağkalım için Kaplan-Meier analizi yapılmıştır.

Genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etki eden faktörler çok değişkenli Cox regresyon model analizi ile incelenmiştir. Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi gruplar arasındaki sağkalım farklarının anlamlılığının incelenmesi için kullanılmıştır.

$P<0,05$ için sonuçlar istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya 399 hasta dahil edildi. Bu hastaların cinsiyet dağılımı 301 (%75) erkek, 98 (%25) kadın şeklindeydi. Hastaların yaşı 27-89 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 62,1±8,5'di. Hastaların 155 (%39) tanesi 65 yaş ve üstünde iken, 244 (%61) tanesi 65 yaş altındaydı (Tablo 6.1.).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 64'ü hiç sigara içmezken, 240 hasta sigara içen hastalar olmuştur (95 hastanın verisine ulaşılamamıştır) (bunlardan 33'ü kadın, 207'i erkek). Sigara kullanımı ortalama 44±22 p/y olmuştur (Tablo 6.1.). Erkek hastalarda sigara içme oranı %68,8 iken, kadın hastalarda bu oran %33,7 olmuştur.

Hastalar ek hastalık açısından da değerlendirilmiştir. Kardiyolojik ve pulmoner hastalıklar ek hastalık olarak kabul edilmiş olup, 199 (%49,9) hastamızda ek hastalık görülmüştür (Tablo 6.1).

Malign hastalıklar yönünden değerlendirildiğinde 67 hastada (%16,7) tedavi edilmiş ek malign hastalık olduğu görüldü (Tablo 6.1.).

Hastaların NLO ve MLO değerleri ROC eğrisi analiziyle gruplandırıldı. NLO <2,28 ve ≥2,28, MLO <0,275 ve ≥0,275 olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Çalışmamızda FEV1 yüzdesi için eşik değer hesaplamak amacıyla ROC eğrisi analizi kullanılmış olup, genel sağkalım ve nükssüz sağkalım için olası eşik değer %85 olarak bulunmuştur. Hastaların %48.3'ünün FEV1 değeri %85'in üzerinde, %51.7'sinin FEV1 değeri %85'in altında bulundu. FEV1 aralığı %37-%137 (ortalama %85±18) arasında değişmekteydi (Tablo 6.1.).

Karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) 102 hastaya yapılmış olup, bunların 60'nın değeri %40-79, 42'sinin değeri ≥%80 olmuştur. DLO değeri %40-79 olan hasta grubunda sadece üç hastaya pnömonektomi uygulanmıştır ki, bu hastalara da kardiyopulmoner egzersiz testi ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yapılmıştır. Pnömonektomi planlanan bütün hastalara ventilasyon-perfüzyon testi yapılmıştır.

Hastaneye başvuru sırasında hastaların %51.5'i asemptomatik iken, %48.5'i semptomatiktikti.

Radyolojik olarak lezyonların %82,2'si solid, %13,5'i subsolid lezyonlardı. Subsolid nodüller saf buzlu cam (SBC) dansitesinde ve kısmı solid nodülleri içermektedir (Tablo 6.1.). Bilgisayarlı tomografide (BT) tümör boyutları 8mm ile 75 mm (ortalama 24.1 mm) arasında değişmektedir.

SUVmax aralığı 0-32 (ortalama 8,3±6) arasında değişmekte olup ROC analizi ile hastalar 2 gruba ayrılmıştır. PET/BT çekilen 317 hastanın %64'ünün SUVmax değeri 5,3> iken, %36'sının SUVmax değeri 5,3≤'dü (Tablo 6.1.). Patoloji sonucu yassı hücreli kanser olan hastaların %87'nin SUVmax değeri ≥5,3 iken, adeno kanserli hastalarda bu oran %52'di.

Hastalarda en sık sağ üst lob, en az sağ orta lob tümörleri görülmektedir (Tablo 6.2.).

Tablo 6.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	**Değerler**
Cinsiyet	
Erkek	301
Kadın	98
Yaş	
65 yaş ≤	155
65 yaş >	244
Sigara	
Non-smoker	64
Smoker	240
Bilinmeyen	95
Ek hastalık	
Yok	174
Var	199
Bilinmeyen	26
Ek malign hastalık	
Yok	304
Var	67
Bilinmeyen	28
FEV1 yüzdesi	
%85 <	139
%85 ≥	149
Bilinmeyen	111

Tablo 6.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (Devamı)

Değişkenler	**Değerler**
Semptom	
Yok	188
Var	200
Bilinmeyen	11
Tümör dansitesi	
Solid	328
Subsolid	54
Bilinmeyen	17
SUV max lezyon	
5,3>	114
5,3≤	203
Bilinmeyen	82

Tablo 6.2. Tümör lokalizasyonu

Tümör lokalizasyonu	Görülme sıklığı (%)
Sağ üst	36
Sağ orta	4
Sağ alt	17
Sol üst	23
Sol alt	14,5
Sağ hiler	3,5
Sol hiler	2

Tablo 6.3. Klinik N durumu

	Sayı	Görülme sıklığı(%)
N0	344	86,2
N1	19	4,8
N2	36	9,0
Toplam	399	100,0

Toraks BT'de izlenen kısa aksı 1 cm' den büyük ve/veya PET/BT'de SUVmax >2,5 tutulum izlenen mediastinal ve hiler lenf bezleri metastaz açısından şüpheli olarak

yorumlanmıştır. Buna göre 344 hasta kN0, 19 hasta kN1, 36 hasta kN2 olarak görülmüştür (Tablo 6.3.).

Tablo 6.4. Klinik evre

	Sayı	Görülme sıklığı(%)
IA1	25	6,3
IA2	127	31,9
IA3	105	26,1
IB	80	20,1
IIA	7	1,7
IIB	15	3,8
IIIA	40	10,1
Toplam	399	100

Tüm klinik bilgileri ile hastalar değerlendirildiğinde 337 hasta evre I, 22 hasta evre II, 40 hasta evre IIIA olarak görülmüştür (Tablo 6.4.).

Rezeksiyon tiplerine bakacak olursak 64 (%16) hastaya wedge rezeksiyon, 15 (%4) hastaya segmentektomi, 292 (%73) hastaya lobektomi, 28 (%7) hastaya pnömonektomi yapılmıştır (Tablo 6.5.).

Hastaların 267'sinin (%66,9) patoloji sonucu adenokanser, 121'nin(%30,3) yassı hücreli kanser, 11'nin (%2,8) büyük hücreli karsinom ile uyumlu görülmüştür (Tablo 6.5.).

Patoloji sonucunda hastalar lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), reseptör durumu (RD) açısından değerlendirildi. İstatistik çalışılması için yeterli saya ulaşılamadığı için bu parametreler (LVİ, PNİ, RD) değerlendirilmeye alınmadı.

Visseral plevra invazyonu açısından değerlendirildiğinde, 241 (%60,4) hastada visseral plevra invazyonu olmadığı, 117 (%29,3) hastanın visseral plevra invazyonu olduğu görüldü. 41 hastada visseral plevra invazyonu değerlendirilemedi (Tablo 6.5.).

Diseke edilen lenf nodu istasyon sayısı açısından hastalar hem total lenf nodu istasyon (hiler+mediastinal) sayısı, hem de mediastinal lenf nodu istasyon sayısı açısından değerlendirilmiştir. MLN istasyon sayısı ROC analizi ile 2 gruba ayrılmış olup diseke edilen MLN istasyon sayısı ≤2 (%44,6), >2(%55,4) olarak gruplandırılmıştır (Tablo 6.5.). Wedge rezeksiyon ve segmentektomi yapılan 79 hastanın %81'inde diseke edilen

MLN istasyon sayısı ≤2 iken, lobektomi ve pnömonektomi yapılan hasta grubunda bu oran %35'idi.

Bütün hastalarımız patolojik olarak evre I olmakla beraber 31 hasta evre IA1, 105 hasta evre IA2, 97 hasta evre IA3, 166 hasta evre IB olarak evrelendirilmiştir (Tablo 6.5.).

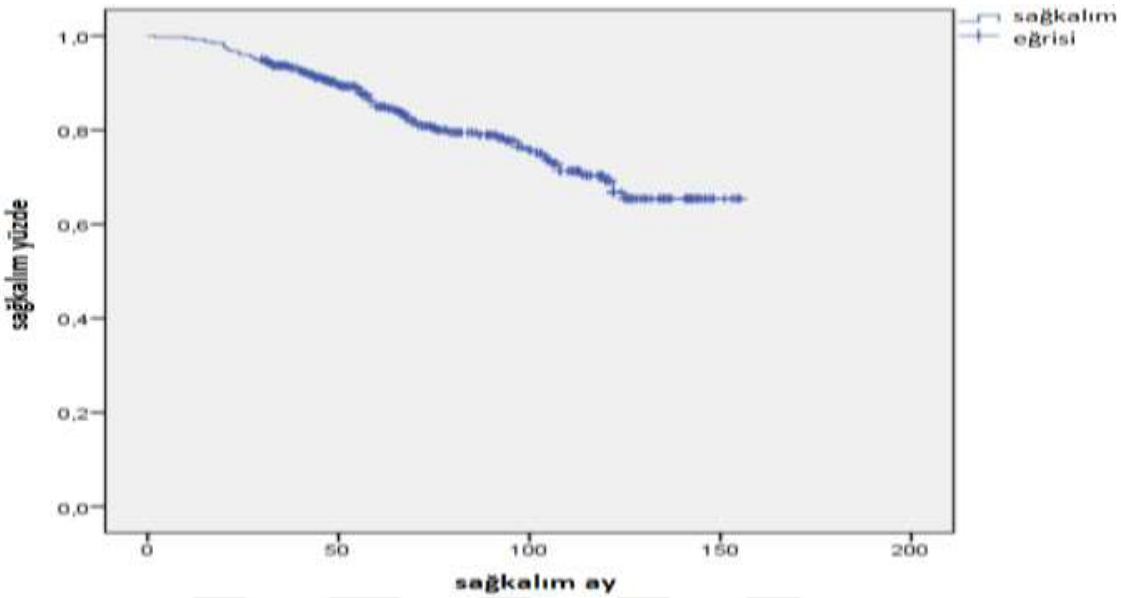
Tüm hastalar postoperatif Tıbbı Onkolojiye konsulte edilmiş, 35 hastaya adjuvan KT önerilmiştir (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	**Değerler**
Rezeksiyon tipi	
Wedge rezeksiyon	64
Segmentektomi (lingulektomi, alt lob superior segmentektomi)	15
Lobektomi	292
Pnömonektomi	28
Hücre tipi	
Adenokanser	267
Yassı hücreli kanser	121
Büyük hücreli karsinom	11
Visseral plevra invazyonu	
Yok	241
Var	117
Bilinmeyen	41
Diseke edilen MLN istasyon sayısı	
2<	221
2≥	178
Patolojik evre	
IA1	31
IA2	105
IA3	97
IB	166
Adjuvan tedavi	
Yok	342
Var	35
Bilinmeyen	22

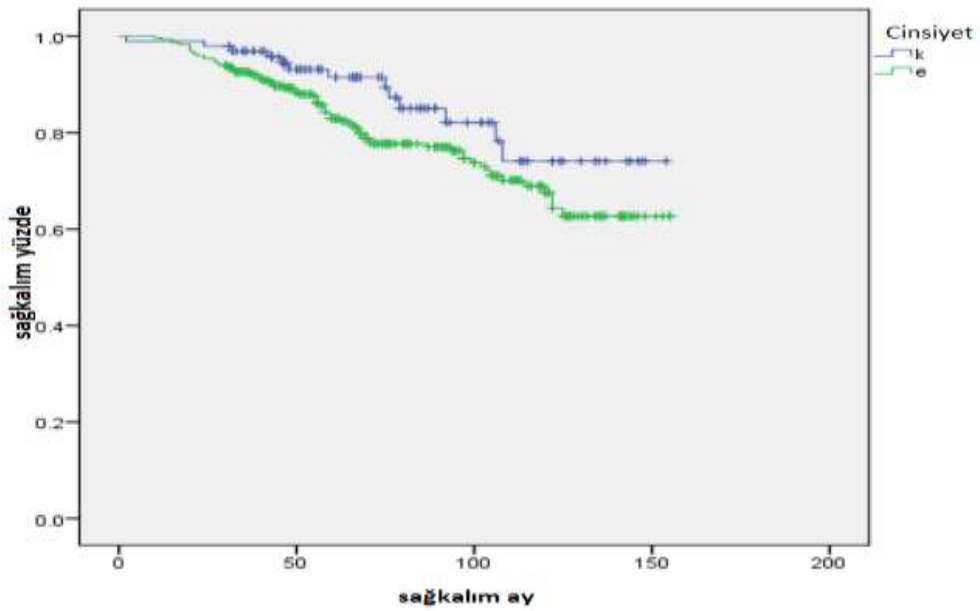
6.2. Genel Sağkalım Analizi

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %85, ortalama sağkalım süresi 126,4 ± 2,7 ay olarak hesaplandı. Ortanca izlem süresi 68 aydır(2-155 ay).



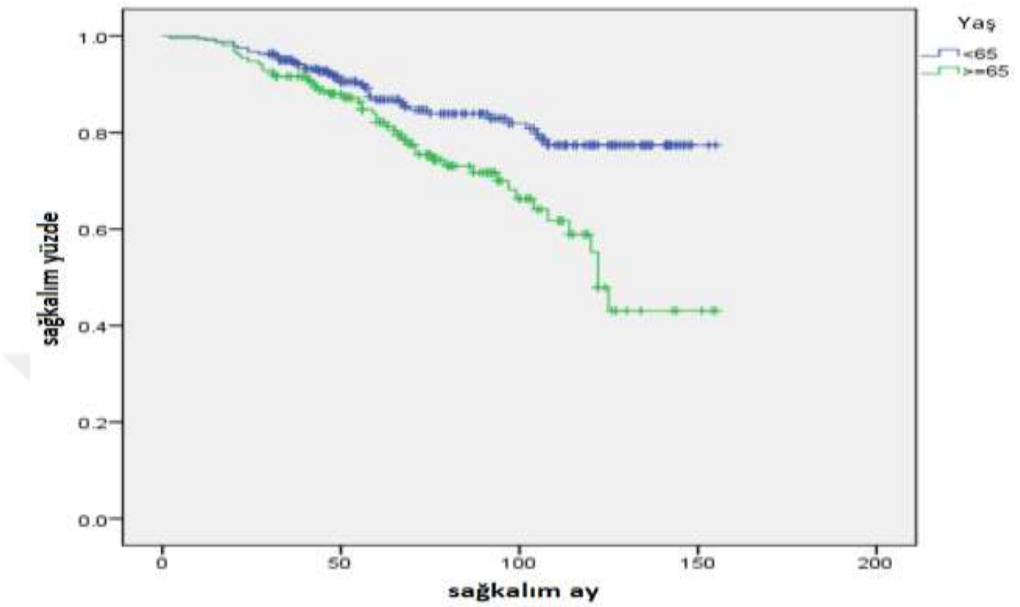
Şekil 6.1. Genel sağkalım analizi

Hastaların cinsiyet gruplarına göre bakılan genel sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Kadınlarda 5 yıllık sağkalım oranı %91,5, erkeklerde %82,9 olarak görüldü (p=0,082).



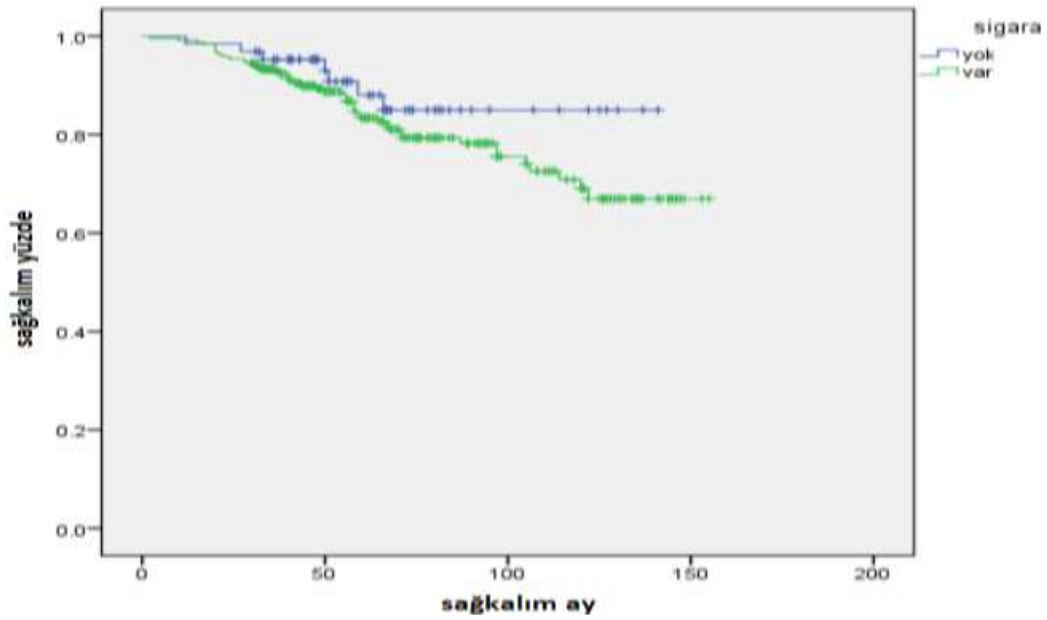
Şekil 6.2. Cinsiyet gruplarına göre sağkalım analizi

Hastalarda yaş gruplarına göre yapılan sağkalım analizinde gruplar arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı izlendi. <65 yaş grubunda olan hastalar ortalama 133,9±3,1 ay, ≥65 yaş grubunda olan hastalara ortalama 113,8±4,7 ay yaşamıştır (p=0,001).



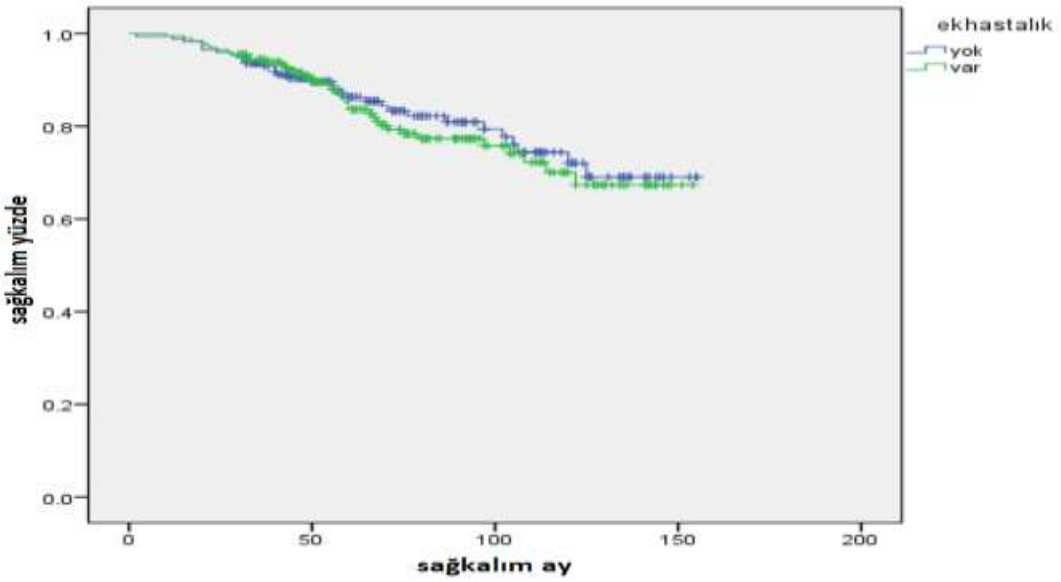
Şekil 6.3. Yaş gruplarına göre sağkalım

Hastalarda sigara kullanımına göre yapılan sağkalım analizinde gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p=0,216).



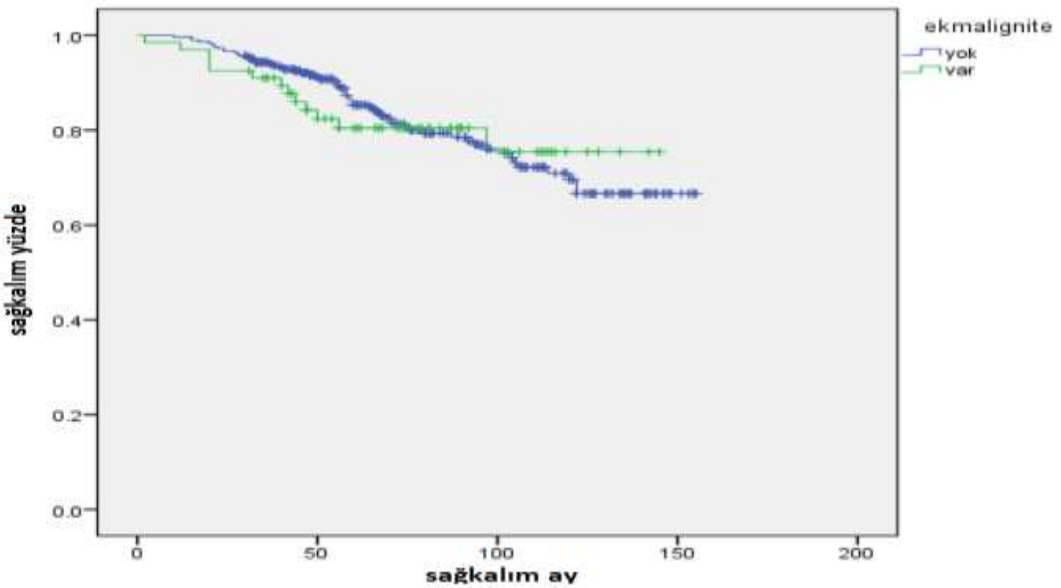
Şekil 6.4. Sigara kullanımına göre sağkalım

Hastalarda ek hastalık durumuna göre yapılan sağkalım analizinde gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p=0,674).



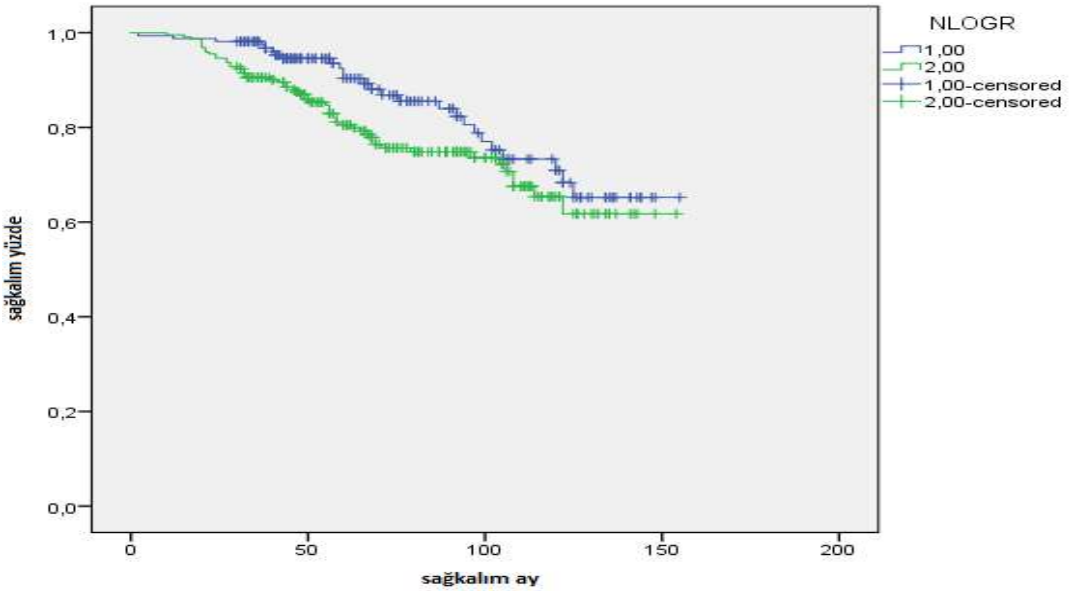
Şekil 6.5. Ek hastalık durumuna göre sağkalım

Hastalarda ek malign hastalık durumuna göre yapılan sağkalım analizinde gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi(p=0,86).



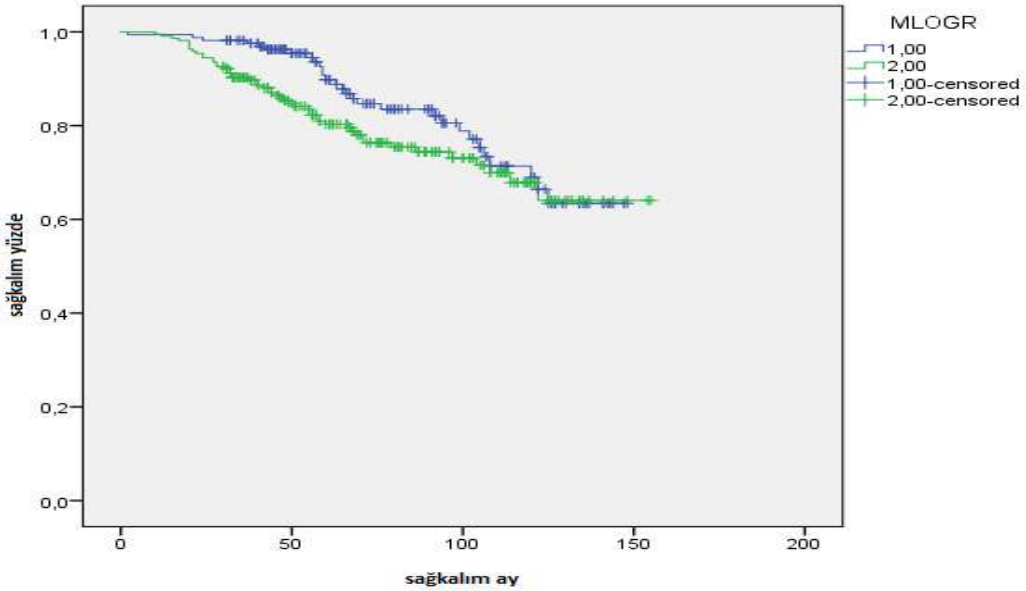
Şekil 6.6. Ek malign hastalık durumuna göre sağkalım

Hastalar NLO değerlerine göre ROC eğrisi analiziyle NLO<2,28 ve NLO≥2,28 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p=0,069).



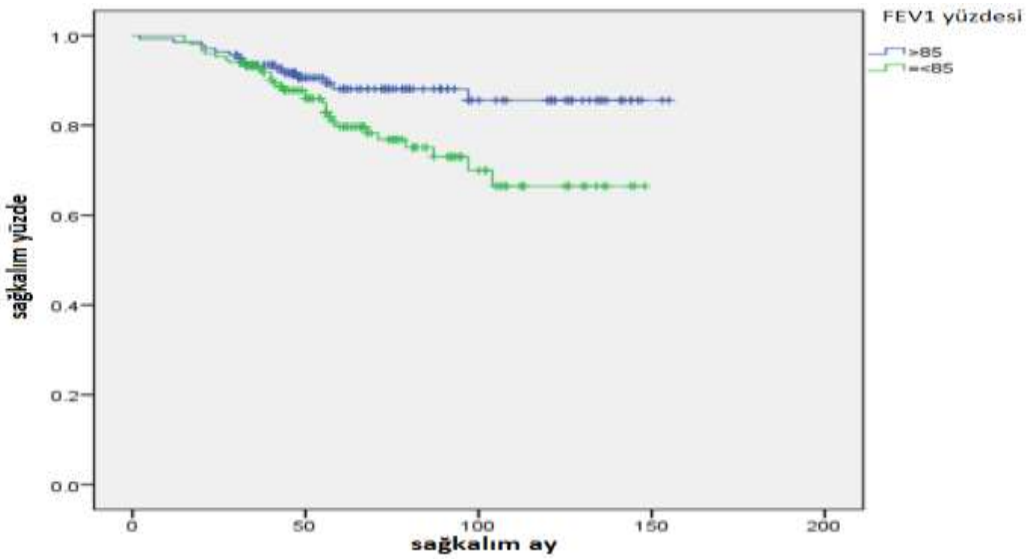
Şekil 6.7. NLO gruplarına göre sağkalım

Hastalar MLO değerlerine göre ROC eğrisi analiziyle MLO<0,275 ve MLO≥0,275 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p=0,107).



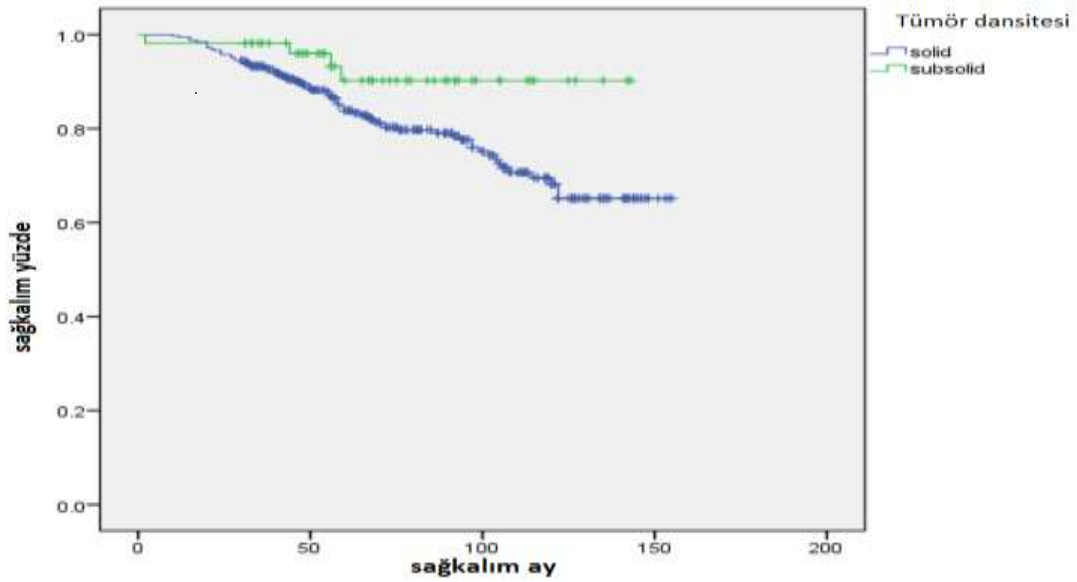
Şekil 6.8. MLO gruplarına göre sağkalım

FEV1 gruplarına göre yapılan istatistiksel analizde mevcut gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı izlendi.FEV1>%85grubunda 5 yıllık sağkalım %88,1 iken, FEV1≤%85grubunda 5 yıllık sağkalım %79,7 görüldü (p=0,025).



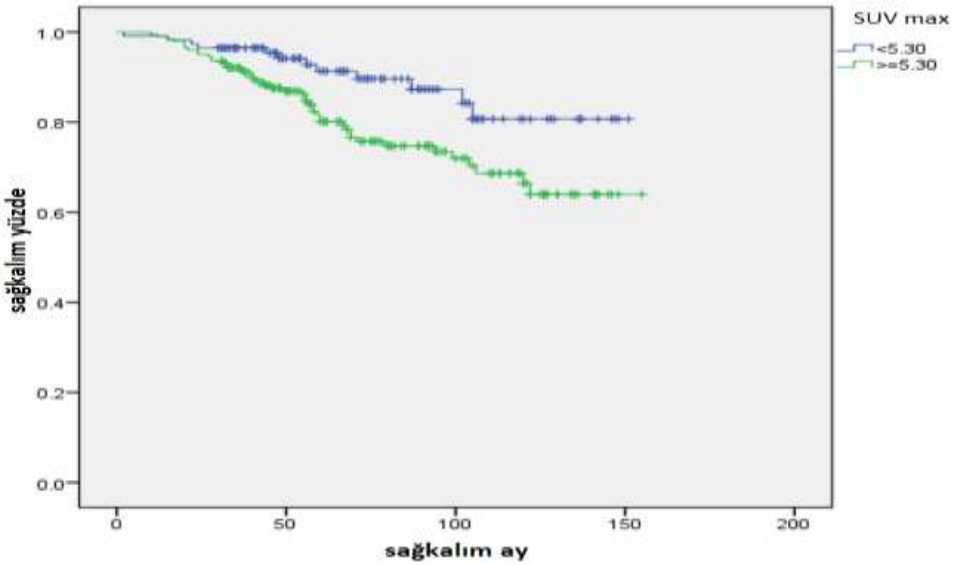
Şekil 6.9. FEV1 gruplarına göre sağkalım

Tümör dansitesine göre hastalar solid ve subsolid nodüller olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmiştir. Solid nodülü olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %83,8, subsolid nodülü olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %90 olarak görüldü (p=0,044).



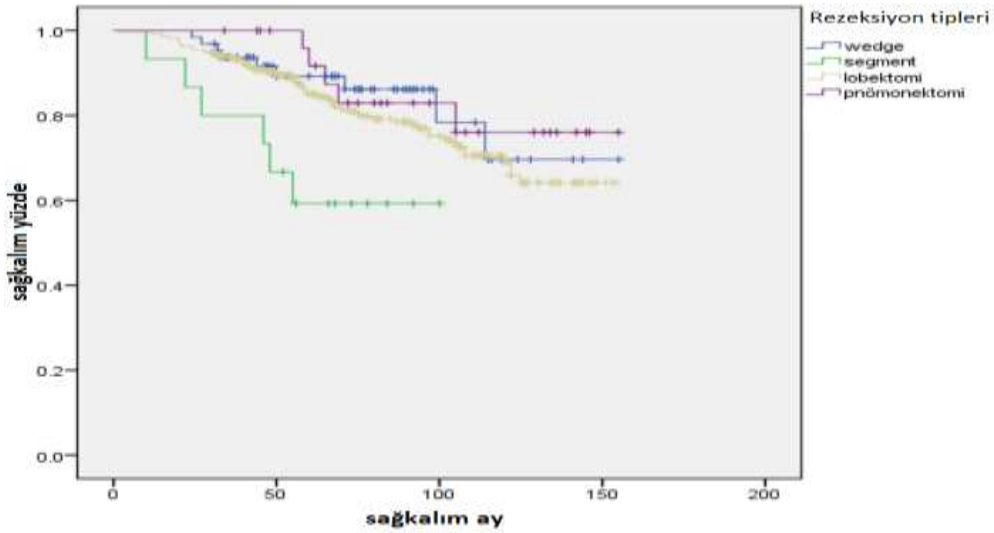
Şekil 6.10. Tümör dansitesine göre sağkalım

PET/BT SUVmax değerlerine göre hastalar ROC analizine göre SUVmax<5,3 ve SUVmax ≥5,3 olarak iki gruba ayrıldı. SUVmax<5,3 olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %91,3, SUVmax ≥5,3 olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %80 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark görüldü (p=0,014).



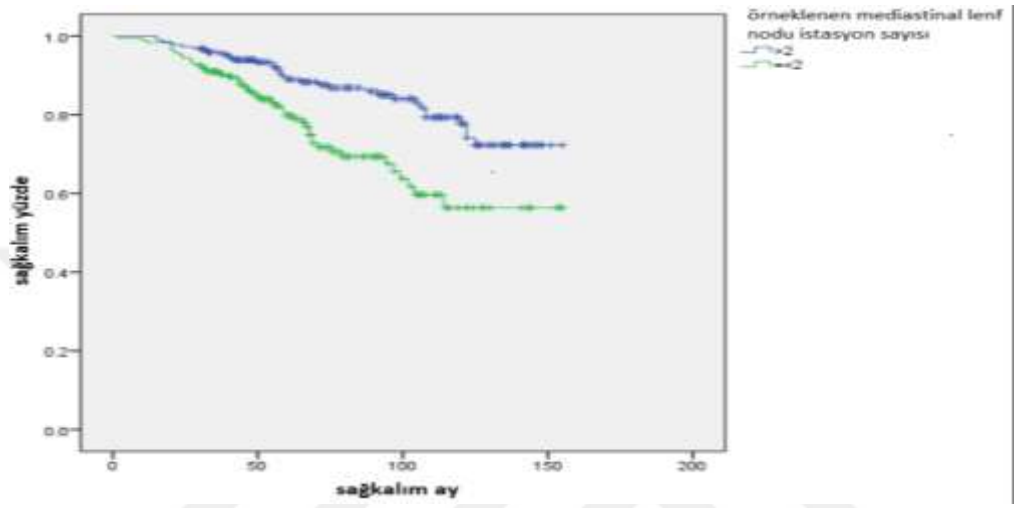
Şekil 6.11. PET/BT Suvmax değerlerine göre sağkalım

Hastalar pnömonektomi, lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon yapılanlar olarak gruplandırıldı. En iyi 5 yıllık sağkalım pnömonektomide (%91,7), en kötü 5 yıllık sağkalım segmentektomide (%59,3) görüldü. Lobektomide 5 yıllık sağkalım %85, wedge rezeksiyonda %89,2 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p=0,043).



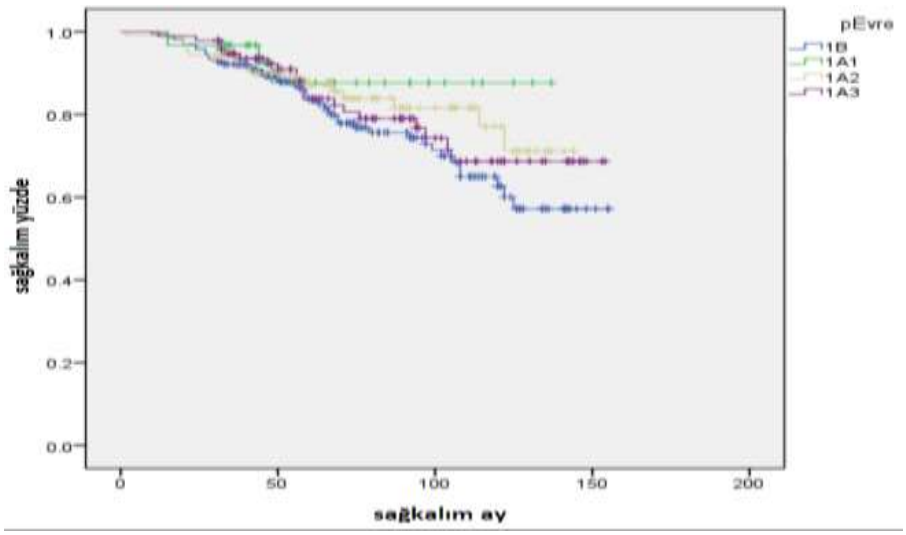
Şekil 6.12. Rezeksiyon tiplerine göre sağkalım

İntraoperatif örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon saylarına göre hastalar örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı >2 ve örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı ≤2 olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı >2 olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %89, örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı ≤2 olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %79,8 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p<0,001).



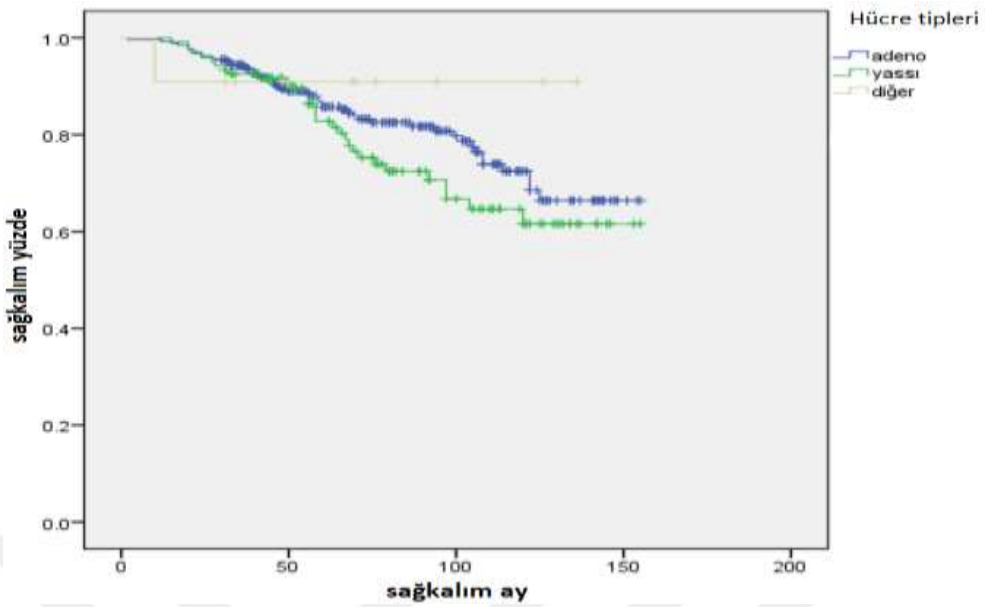
Şekil 6.13. Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısına göre sağkalım

Hastalar patolojik evre alt tiplerine göre karşılaştırıldı. 5 yıllık genel sağkalım evre IA1'de %87,7, evre IA2'de %87,2, evre IA3'de %83,8, evre IB'de %83,6 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,279).



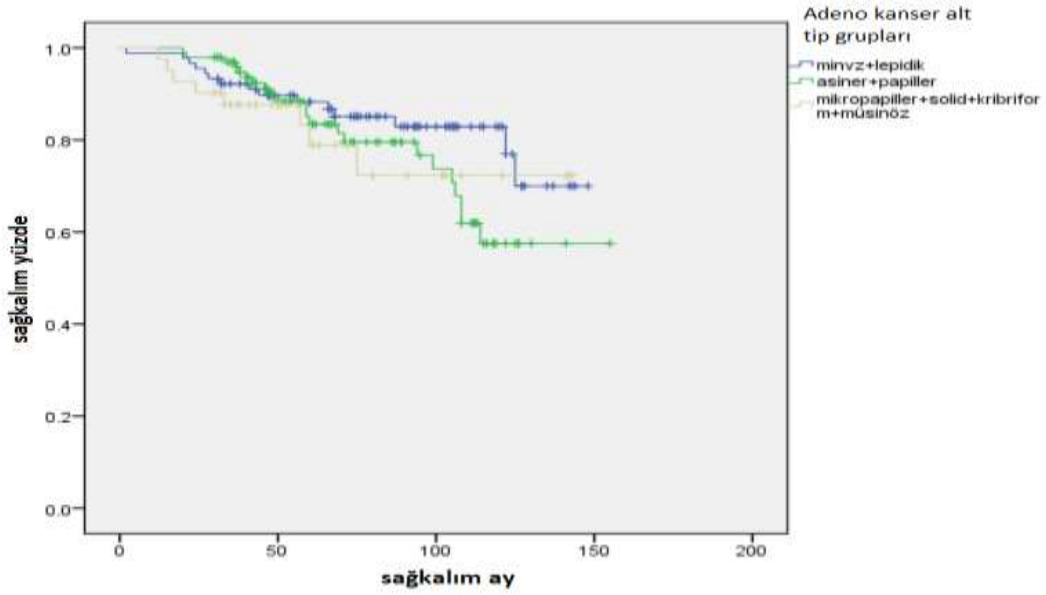
Şekil 6.14. Patolojik evre alt tiplerine göre sağkalım

Histopatolojik hücre tipleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,318).



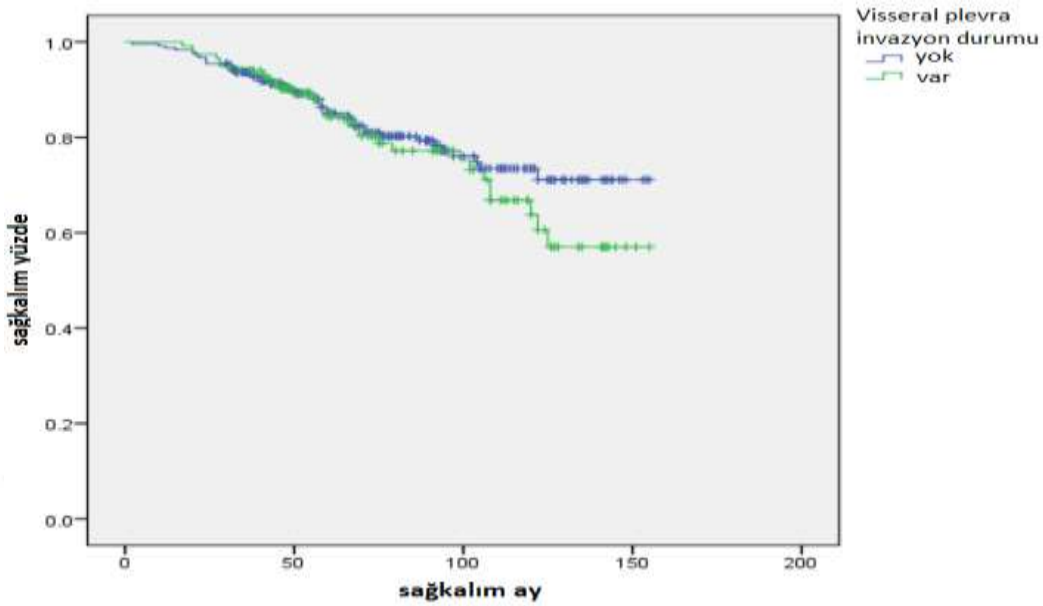
Şekil 6.15. Hücre tiplerine göre sağkalım

Adenokarsinomlu hastalardan alt tiplerine göre üç grup oluşturuldu. Birinci grupta minimal invaziv ve lepidik patern, ikinci grupta asiner ve papiller, üçüncü grupta mikropapiller, solid, kribriform ve müsinöz alt tipleri birleştirildi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,404).



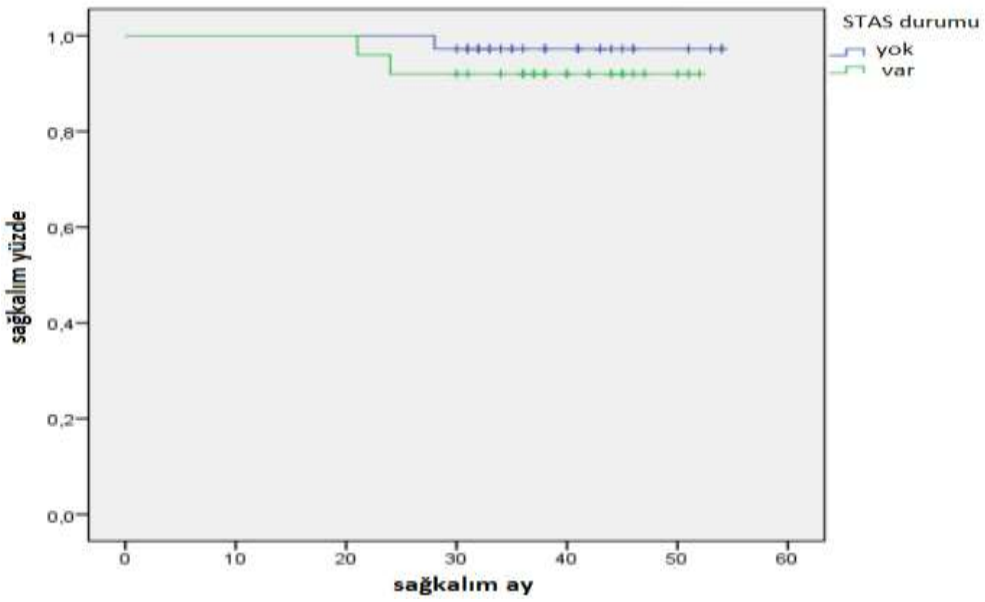
Şekil 6.16. Adeno kanser alt tip gruplarına göre sağkalım

Hastalar patolojik olarak visseral plevra invazyonu açısından değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,364).



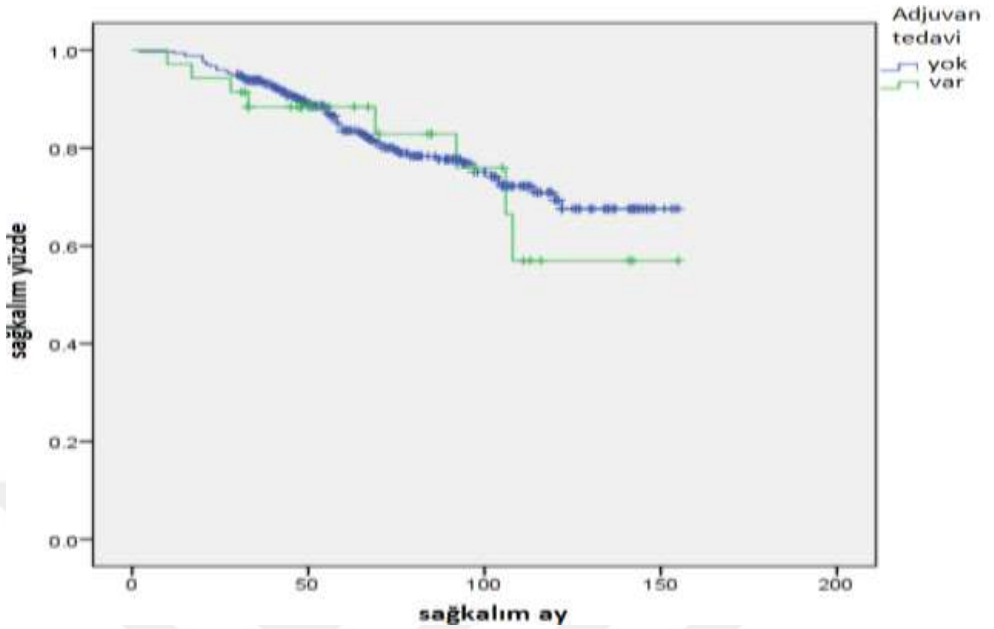
Şekil 6.17. Visseral plevra invazyon durumuna göre sağkalım

Hastalar STAS durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,345).



Şekil 6.18. STAS durumuna göre sağkalım

Adjuvan tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldı. Gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,625).



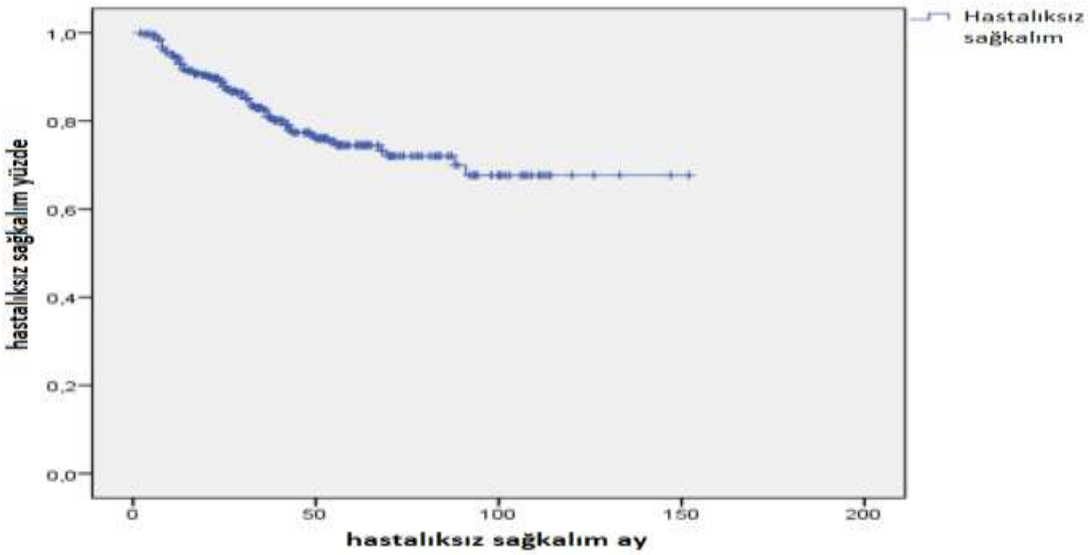
Şekil 6.19. Adjuvan tedavi durumuna göre sağkalım

Tablo 6.6. Kaplan Meier Testi'nde genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	**Genel sağkalım Log-rank p-değeri**
Cinsiyet	0,082
Yaş *	**0,001**
Sigara kullanımı	0,216
Ek hastalık	0,674
Ek malignite	0,860
NLO	0,069
MLO	0,107
FEV1 yüzdesi *	**0,025**
Tümör dansitesi *	**0,044**
PET/BT, SUVmax *	**0,014**
Rezeksiyon tipi *	**0,043**
Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı *	**0,001**
Patolojik evre	0,279
Hücre tipleri	0,318
Adeno kanser alt tip grupları	0,404
Visseral plevra invazyon durumu	0,364
STAS durumu	0,345
Adjuvan tedavi	0,625

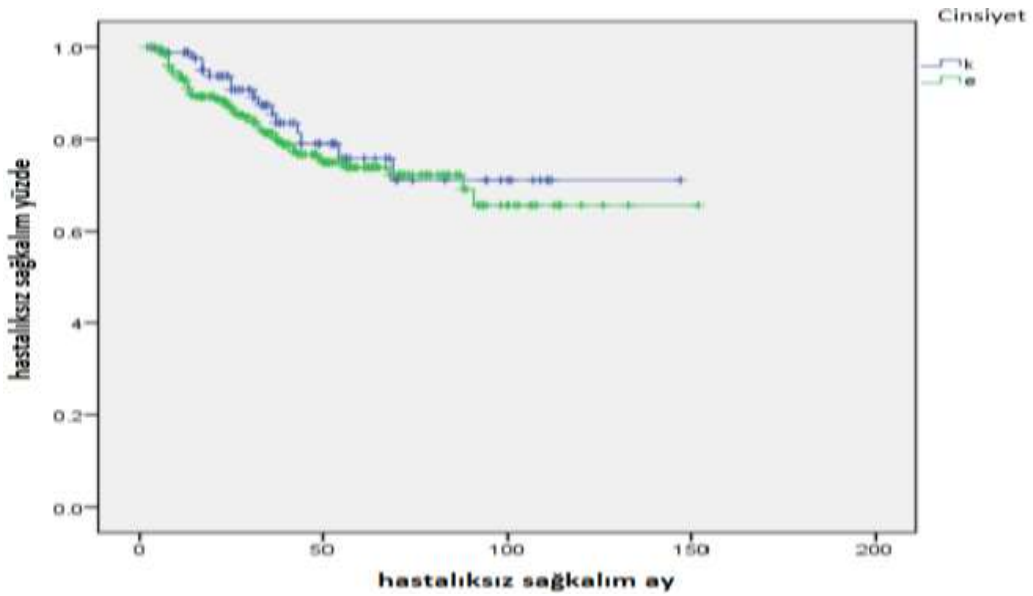
6.3. Hastalıksız Sağkalım Analizi

Hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %74,5, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 115,4 ± 4,1 ay olarak hesaplandı.



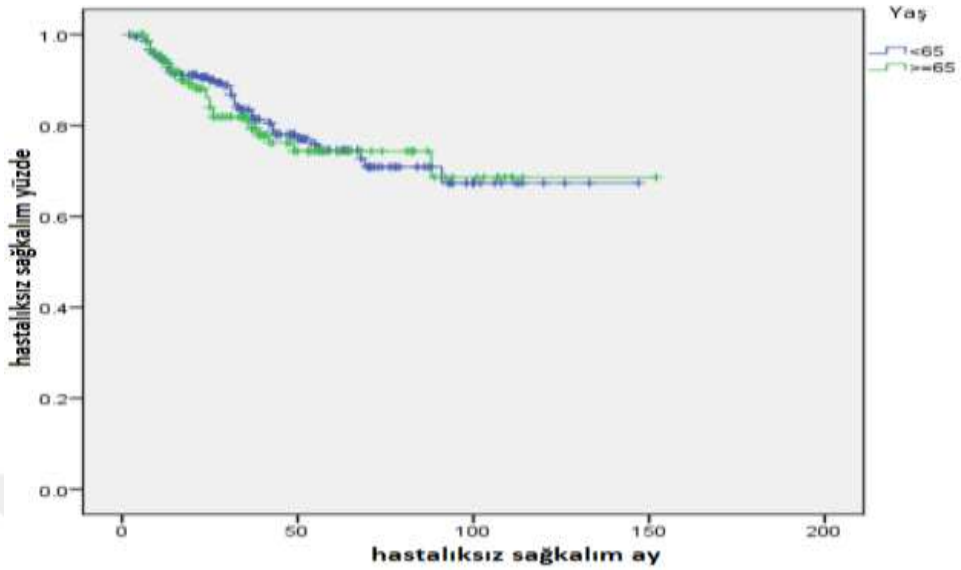
Şekil 6.20. Hastalıksız sağkalım analizi

Cinsiyet gruplarına göre hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,372).



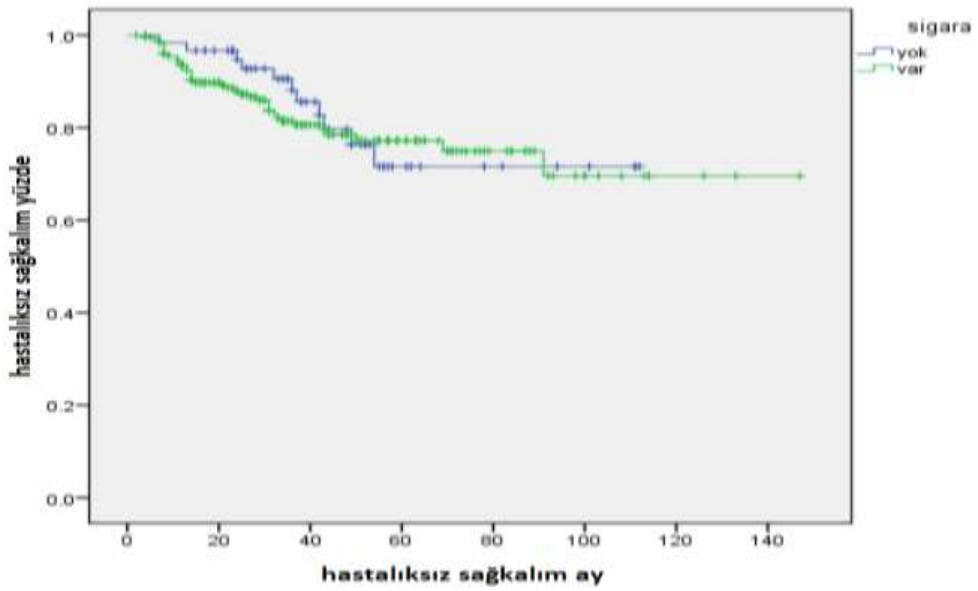
Şekil 6.21. Cinsiyet gruplarına göre hastalıksız sağkalım

Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,748).



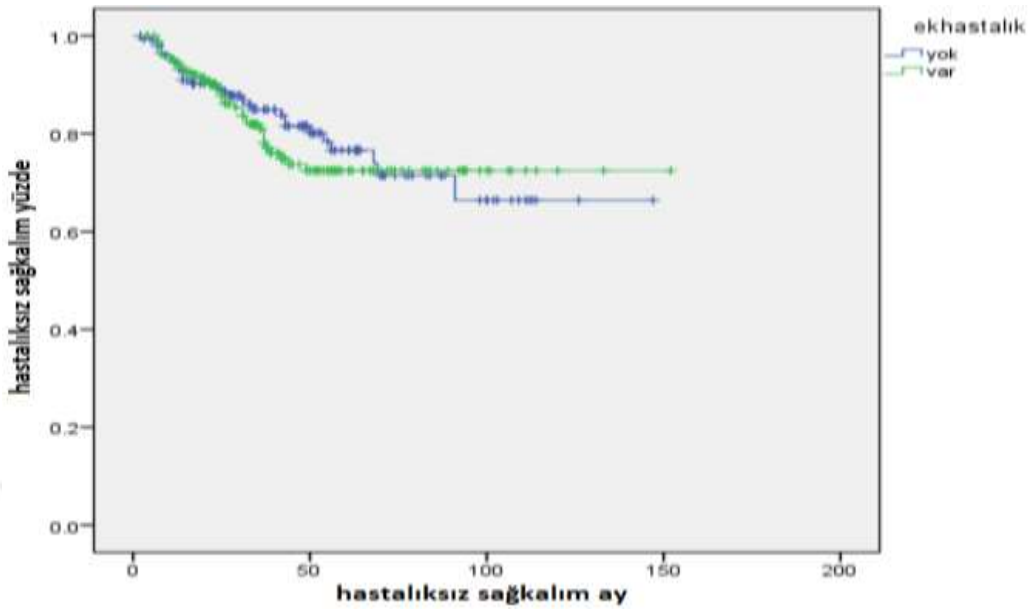
Şekil 6.22. Yaş gruplarına göre hastalıksız sağkalım

Sigara kullanımına göre gruplar arasında hastalıksız sağkalım farkına bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,67).



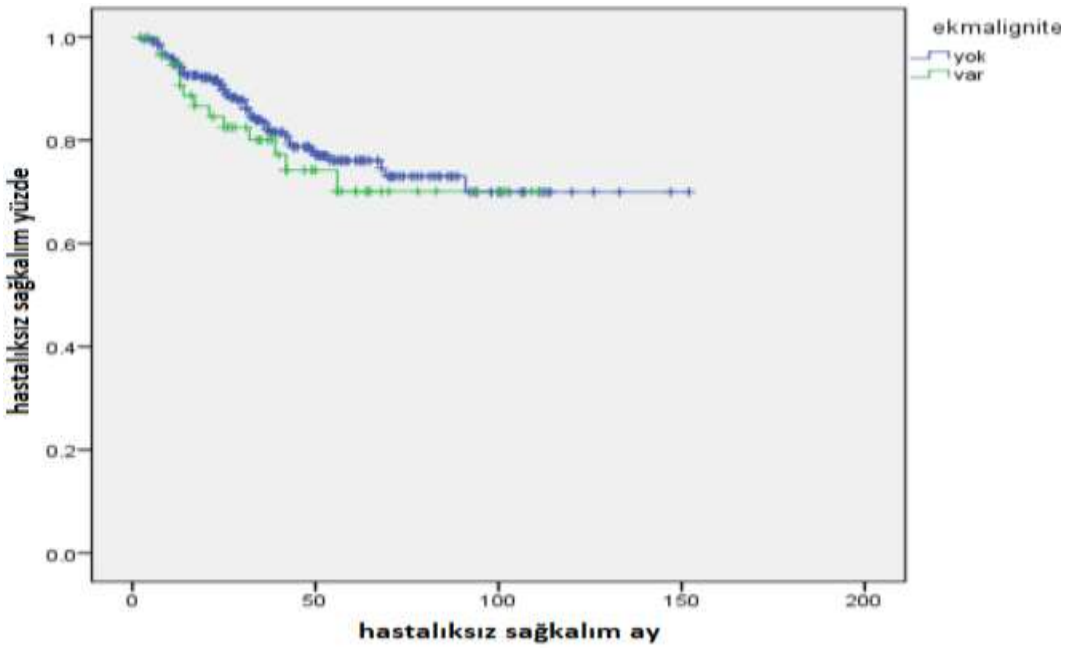
Şekil 6.23. Sigara kullanımına göre hastalıksız sağkalım

Ek hastalık durumuna göre gruplar arasında hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,627).



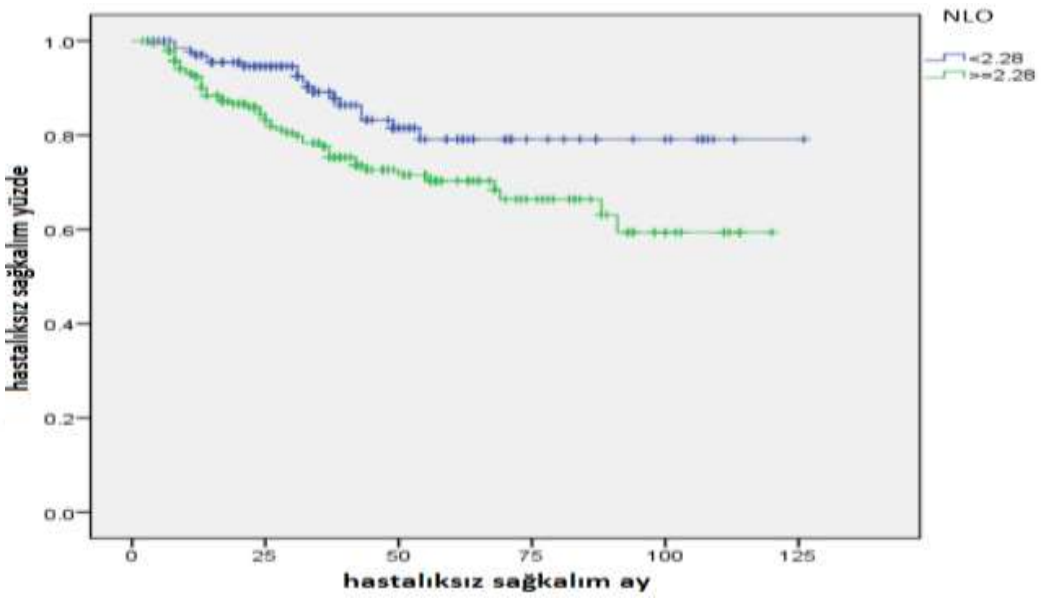
Şekil 6.24. Ek hastalık durumuna göre hastalıksız sağkalım

Ek malign hastalık durumuna göre gruplar arasında hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,476).



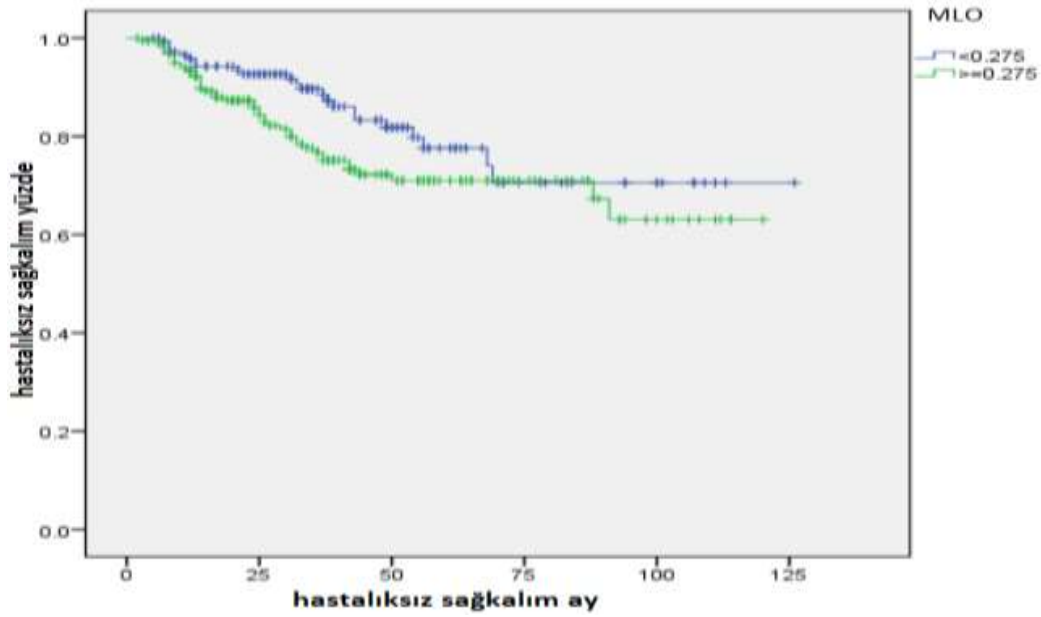
Şekil 6.25. Ek malign hastalık durumuna göre hastalıksız sağkalım

NLO<2,28 olan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %79,1, NLO ≥2,28 olan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %70,3 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p=0,01).



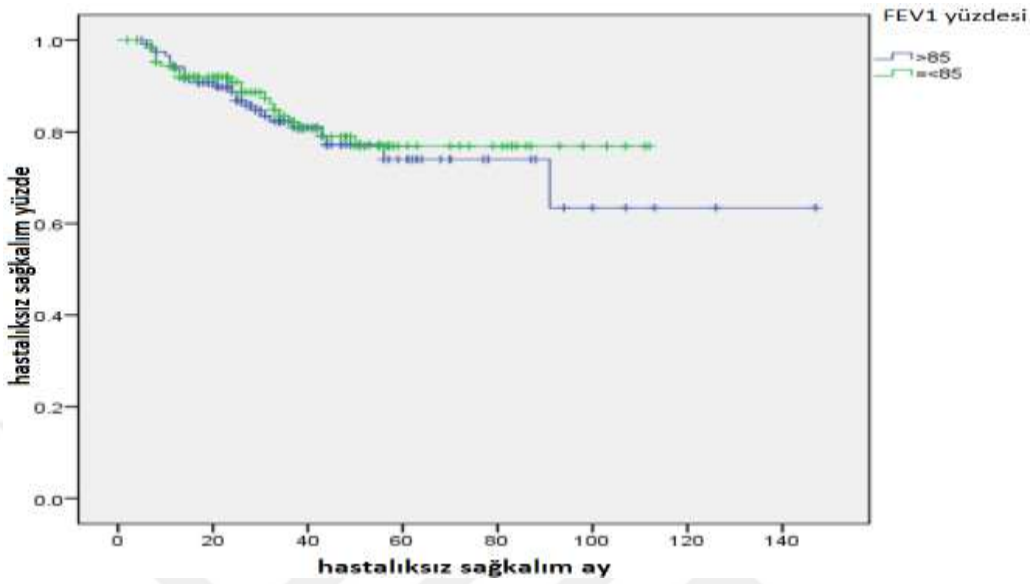
Şekil 6.26. NLO gruplarına göre hastalıksız sağkalım

MLO grupları arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,075).



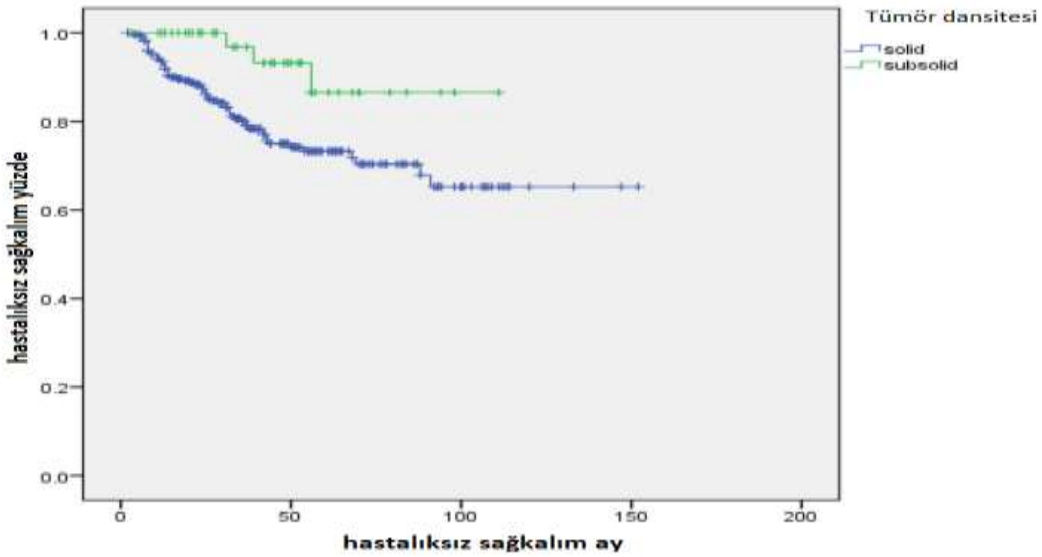
Şekil 6.27. MLO gruplarına göre hastalıksız sağkalım

FEV1 yüzdelerine göre oluşturulan gruplar (FEV1>%85 ve FEV1≤%85) arasında hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,637).



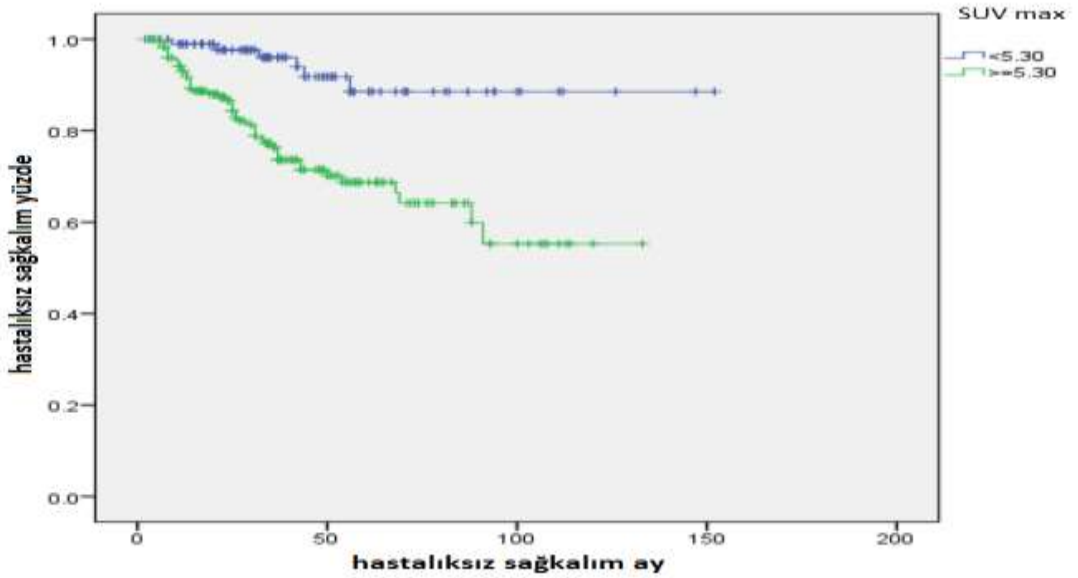
Şekil 6.28. FEV1 gruplarına göre hastalıksız sağkalım

Solid nodülü olan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %73,2, subsolid nodülü olan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %86,5 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p=0,018).



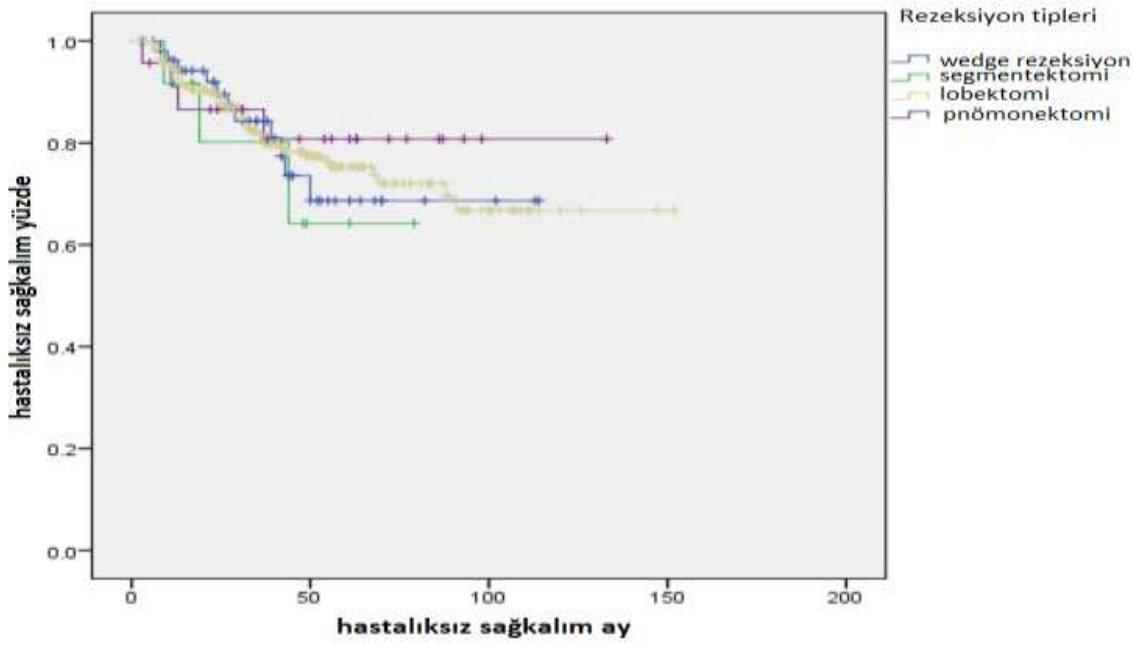
Şekil 6.29. Tümör dansitesine göre hastalıksız sağkalım

SUVmax<5,3 olan hasta grubunda 5yıllık hastalıksız sağkalım %88,5, SUVmax ≥5,3 olan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %68,7 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p<0,001).



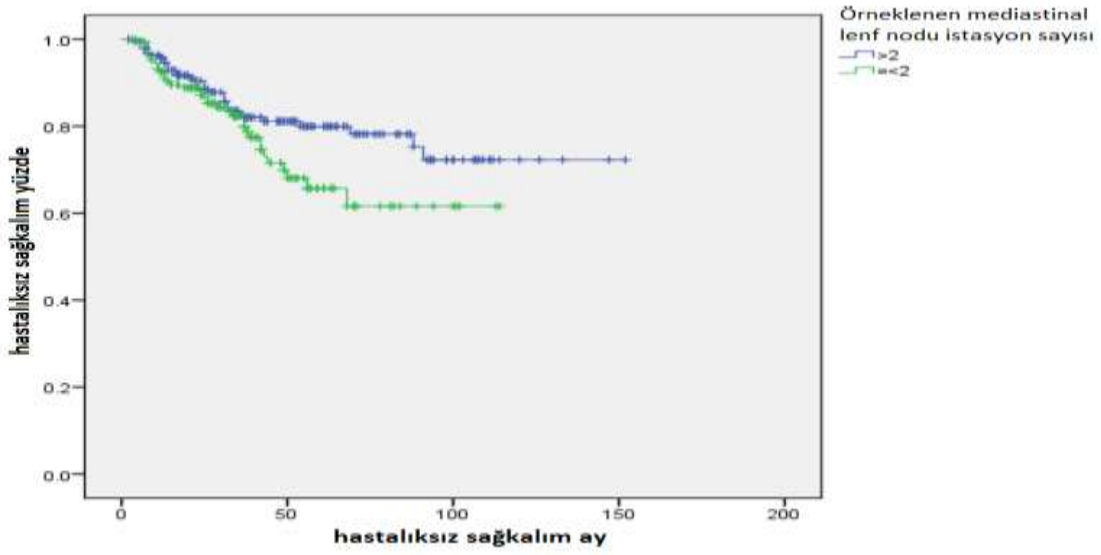
Şekil 6.30. PET/BT Suvmax değerlerine göre hastalıksız sağkalım

Rezeksiyon tipleri arasında hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,890).



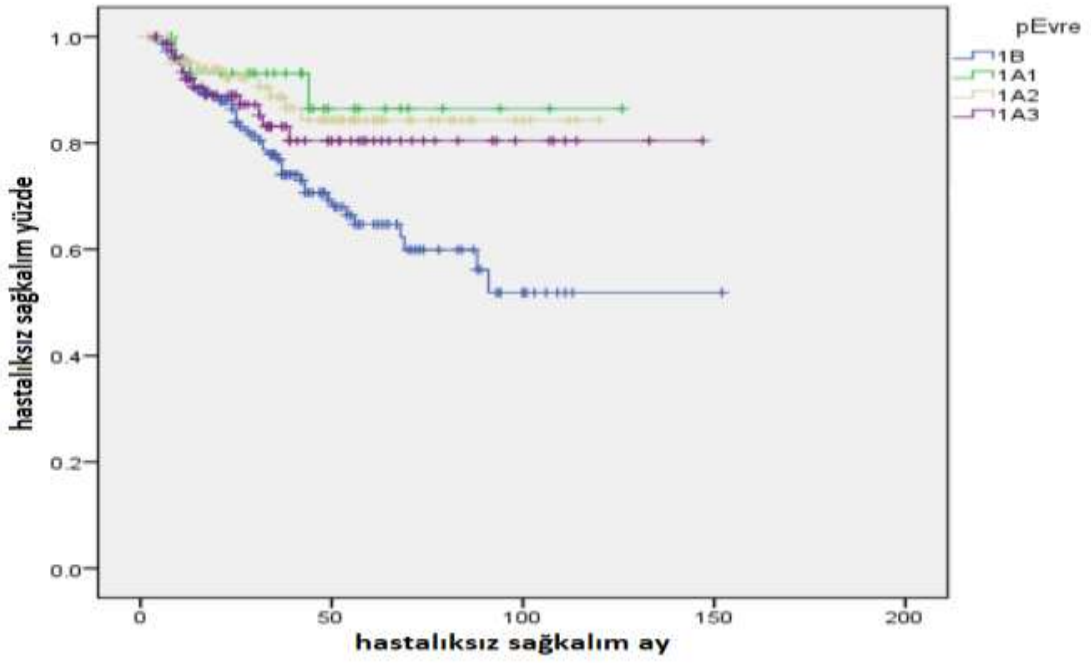
Şekil 6.31. Rezeksiyon tiplerine göre hastalıksız sağkalım

Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı grupları arasında sağkalım farkına bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,074).



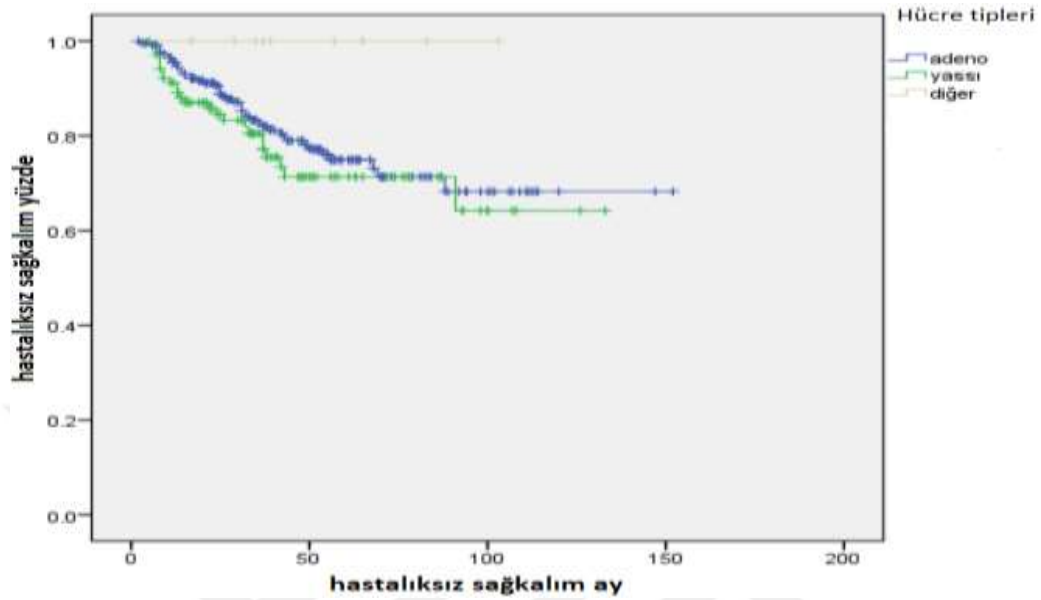
Şekil 6.32. Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısına göre hastalıksız sağkalım

Evre IA1'de 5 yıllık hastalıksız sağkalım %86,5, evre IA2'de 5 yıllık hastalıksız sağkalım %84,3, evre IA3'de 5 yıllık hastalıksız sağkalım %80,4, evre IB'de 5 yıllık hastalıksız sağkalım %64,7 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p=0,009).



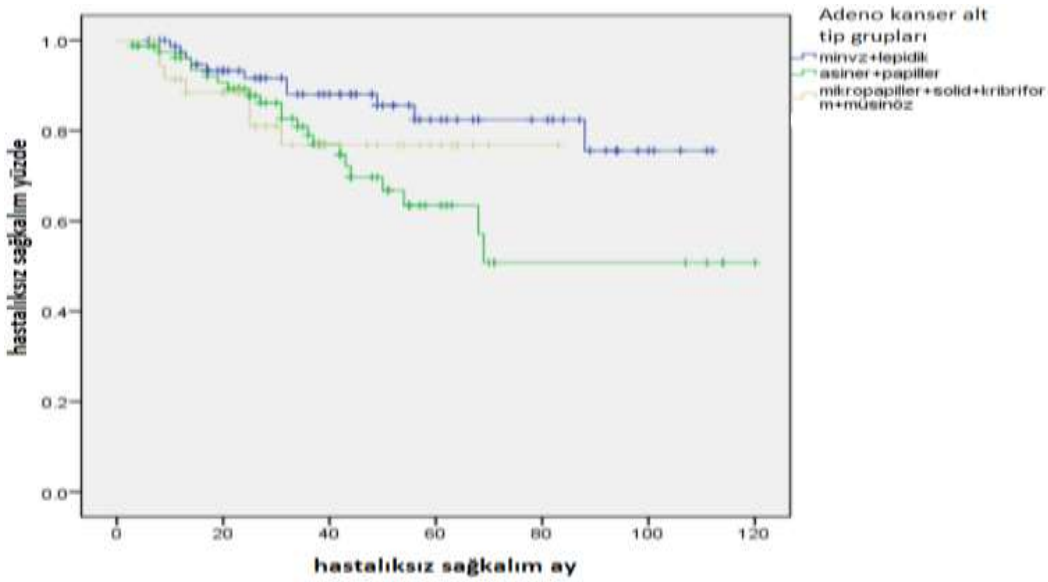
Şekil 6.33. Patolojik evre alt tiplerine göre hastalıksız sağkalım

Histopatolojik hücre tipleri arasında hastalıksız sağkalım bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,202).



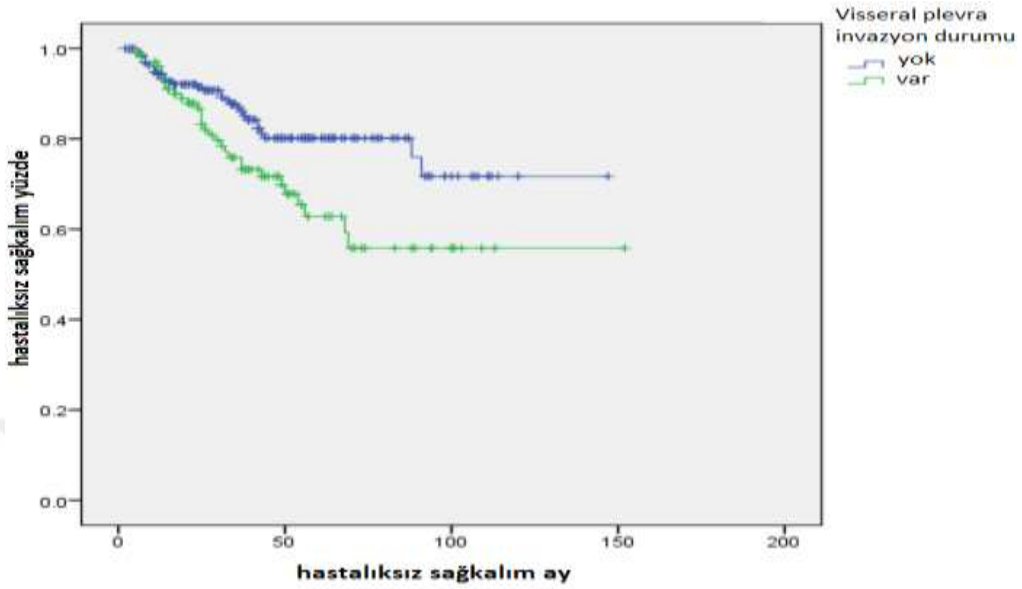
Şekil 6.34. Hücre tiplerine göre hastalıksız sağkalım

Adeno kanserli hastalardan alttiplerine göre üç grup oluşturuldu. Birinci grupta minimal invaziv ve lepidik patern, ikinci grupta asiner ve papiller, üçüncü grupta mikropapiller, solid, kribriform ve müsinöz alt tipleri birleştirildi. Gruplar arasında hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,068).



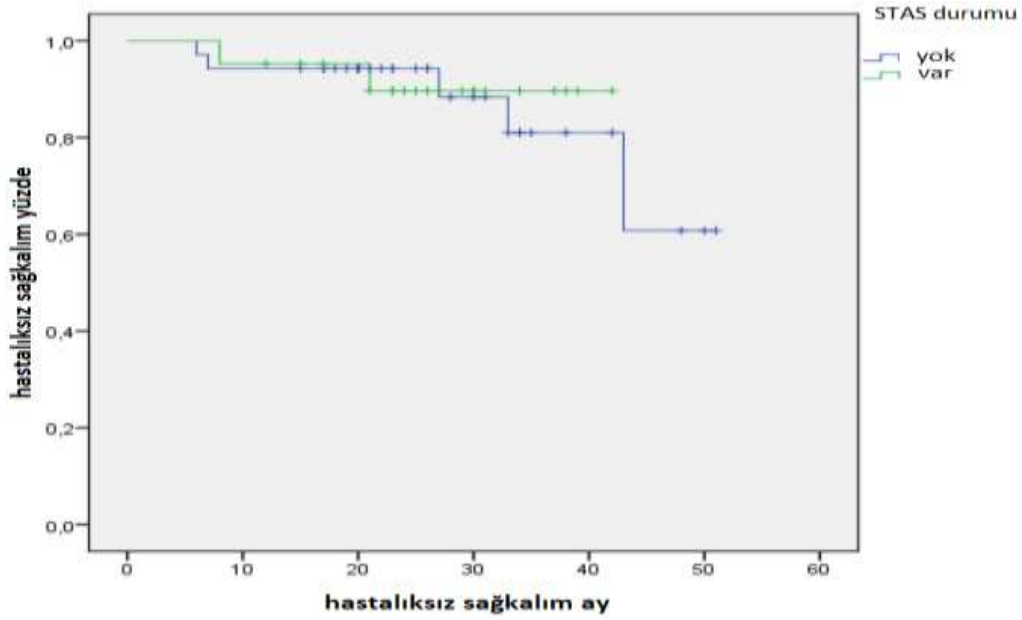
Şekil 6.35. Adeno kanser alt tip gruplarına göre hastalıksız sağkalım

Visseral plevra invazyonu olmayan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %80,2, visseral plevra invazyonu olan hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %62,8 olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlendi (p=0,012).



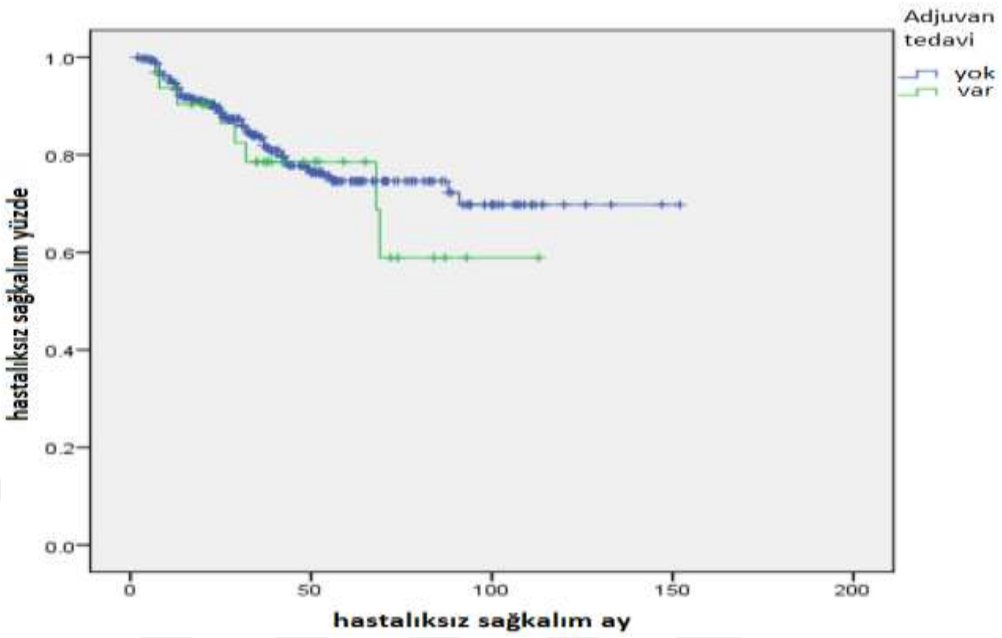
Şekil 6.36. Visseral plevra invazyon durumuna göre hastalıksız sağkalım

STAS durumuna göre hastalıksız sağkalıma bakıldı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,833).



Şekil 6.37. STAS durumuna göre hastalıksız sağkalım

Adjuvan tedavi alan ve almayan hasta grupları hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (p=0,516).



Şekil 6.38. Adjuvan tedavi durumuna göre hastalıksız sağkalım

Tablo 6.7. Hastalıksız sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	**Hastalıksız sağkalım Log-rank p-değeri**
Cinsiyet	0,372
Yaş	0,748
Sigara kullanımı	0,670
Ek hastalık	0,627
Ek malignite	0,476
NLO *	**0,010**
MLO	0,075
FEV1 yüzdesi	0,637
Tümör dansitesi *	**0,018**
PET/BT, SUVmax *	**0,001**
Rezeksiyon tipi	0,890
Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı	0,074
Patolojik evre *	**0,009**
Hücre tipleri	0,202
Adeno kanser alt tip grupları	0,068
Visseral plevra invazyon durumu *	**0,012**
STAS durumu	0,833
Adjuvan tedavi	0,516

6.4. Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi (Genel Sağkalım)

Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde yaş, cinsiyet, PET/BT SUVmax (SUVmax<5,3 ve SUVmax ≥5,3 olarak iki grup), örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı grupları ile (örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı >2 ve örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı ≤2 olanlar olarak iki grup) model oluşturuldu. PET/BT SUVmax ve örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Tablo 6.8.).

Tablo 6.8. Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi'nde genel sağkalım için değişkenler

Değişkenler	P değeri	HR	%95 CI	
			alt	üst
Cinsiyet	0,439	1,353	0,629	2,912
Yaş	0,054	1,688	0,991	2,876
PET/BT, SUVmax *	**0,004**	2,979	1,375	5,185
Örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon sayısı *	**0,001**	1,983	1,717	5,169

6.5. Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi (Hastalıksız Sağkalım)

Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde yaş, cinsiyet, PET/BT SUVmax (SUVmax<5,3 ve SUVmax ≥5,3 olarak iki grup), MLO (MLO<0,275 ve MLO≥0,275 olarak iki grup), visseral plevra invazyon durumu ve rezeksiyon (sublober[wedge rezeksiyon ve segmentektomi] ve lober [lobektomi ve pnömonektomi]) gruplarından model oluşturuldu. SUVmax, MLO, visseral plevra invazyon durumu ve rezeksiyon gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Çok değişkenli Cox Regresyon Analizi'nde hastalıksız sağkalım için değişkenler

Değişkenler	P değeri	HR	%95 CI	
			alt	üst
Cinsiyet	0,342	0,714	0,357	1,428
Yaş	0,920	1,032	0,560	1,899
PET/BT, SUVmax *	**0,001**	4,956	1,899	12,932
MLO *	**0,044**	1,983	1,019	3,859
Rezeksiyon grubu *	**0,004**	2,746	1,389	5,426
Visseral plevra invazyon durumu *	**0,017**	2,083	1,143	3,795

6.6. Chi-Square Testiyle Grupların Hastalıksız Sağkalım Açısından Karşılaştırılması

SUVmax ≥5,3 olan grupta sublober rezeksiyon yapılan hastalarda, lober rezeksiyon yapılan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla nüks izlendi (p=0,012). (Tablo 6.10)

Tablo 6.10. SUVmax 5,3 eşik değer alınarak yapılan gruplamaya göre rezeksiyon tipinin hastalıksız sağkalıma etkisi

PET/BT, SUVmax değeri	NÜKS	
	yok	var
SUVmax<5,3 wedge+segmentektomi	%90,1	%9,1
lobektomi+pnömonektomi	%95,3	%4,7
SUVmax ≥5,3 wedge+segmentektomi	%47,4	%52,6
lobektomi+pnömonektomi	%76,5	%23,5

7. TARTIŞMA

Sigara kullanım alışkanlığının ve içilen miktarın artışı, sanayileşme ile artan çevre kirliliği, göçler ve kentleşme KHDAK'nin insidans ve mortalitesindeki dramatik artışın sorumlusudur. Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölüm oranlarında ilk sıradadır. Türkiyede Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre erkeklerde en sık; kadınlarda ise dördüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Bunlarla beraber ülkemizde en sık görülen ve kansere bağlı ölüm oranlarında ilk sırada yer alan kanser türüdür. [1]

KHDAK'de en iyi sağkalım sonuçları evre I hastalıkta görülmektedir. Visseral plevra invazyonu, yüksek SUVmax değerleri, solid nodül gibi risk faktörleri varlığında Evre I hastalarda sağkalım oranları daha düşük seyretmektedir. Hastalarımızın 5 yıllık genel sağkalım oranı %85'di. Hastalıksız sağkalım oranımız ise %74,5 olarak hesaplandı. Mevcut literatür bilgilerinde de komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım sonuçları %80- %90 arasında değişmektedir [30].

Hastalarımızın yaşı 27-89 yaş arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 62,1±8,5'di. Hasta dağılımına bakarak ve literatürleri araştırarak hastaları ≥65 yaş ve <65 yaş gruplarına ayırdık. [41] Hastaların 155'i (%39) 65 yaş ve üstünde iken, 244'ü (%61) 65 yaş altındaydı. 5 yıllık genel sağkalımda gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi (p=0,001) ve 65 yaş altı hasta grubunun daha iyi sağkalım sonuçlarının olduğu görüldü. Hastalar hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde yaş grupları arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi. Schuchert ve arkadaşları evre I KHDAK nedeniyle opere olan hastaları <70yaş, 70-79 yaş ve ≥80 yaş olarak gruplandırmışlar. ≥80 yaş hasta grubunda nüks oranlarında farklılık görülmezken, segmentektomide komplikasyon ve mortalite oranı daha az izlenmiştir. Diğer iki hasta grubu arasında komplikasyon ve mortalitede farklılık görülmemiştir. Evre IA'da hastalıksız sağkalım her üç hasta grubunda benzer izlenmiştir. [42] İto ve arkadaşları aktif seksenli yaşlarda klinik evre I KHDAK nedeniyle opere olan hastaları değerlendirmişler ve 5 yıllık genel sağkalımın %68,6 olduğunu görmüşler. Fiziki olarak aktif ve mental durumu iyi olan hastalara lobektomi yapılmasını önermişler. [43] Alberto ve arkadaşlarının ''Akciğer kanserinde kısa sağkalım için risk faktörleri'' başlıklı makalesinde 571 hastanın epidemiyolojik, klinik, patolojik verileri değerlendirilmiş olup, 70 yaş üstü hastaların

sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı olarak kötü görülmüştür (p=0,024). [44] İleri yaşla beraber ölüm oranlarının artması da beklenen bir durumdur.

En basit laboratuar tetkiklerden olan hemogramın akciğer kanserli hastalarda prognostik faktör olduğuna dair çok sayıda makale mevcuttur. Biz Kaplan Meier analizinde NLO ve MLO ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım arasında ilişkiye baktık ve NLO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük (p=0,01). MLO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,075). Çokdeğişkenli Cox Regresyon analizinde ise MLO grupları arasında anlamlı hastalıksız sağkalım farkı izlendi (p=0,044). Sarraf ve arkadaşları cerrahi rezeksiyon uygulanmış KHDAK'li hastalarda NLO'yu prognostik faktör olarak değerlendirmişler. Artan NLO'lar ile tümör evreleri arasında ilişkini ve komplet rezeksiyon sonrası NLO'nun bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişler. Özellikle evre I hastalarda yüksek ölüm riskini hesaplamak için önemli bir biyolojik belirteç olabilir (p<0,001). [45] Yuan ve arkadaşları KHDAK nedeniyle küratif rezeksiyon uygulanmış hastalarda inflamasyon markerlarının sağkalımla ilişkisini araştırmış olup, anlamlı sonuçlar bulmuşlar. Mevcut çalışmada NLO için 2,06, MLO için 0,35 eşik değer olarak belirlenmiş. Her iki parametre de 5 yıllık genel sağkalım için istatistiksel açıdan önemli prognostik faktörler olarak bulunmuş (p<0,001). Ayrıca, ameliyat öncesi lenfosit sayısı, KHDAK'de hastalıksız sağkalım için olumlu bir prognostik faktör olarak tanımlanmış. Kalan malign hücreleri ve mikrometastazları yok etmede lenfositlerin bağışıklık sisteminin en önemli elemanı olması yukarıdaki sonuçları açıklayabilir.[46]

Bizim çalışmada FEV1 grupları ((FEV1>%85 ve FEV1≤%85) arasında 5 yıllık genel sağkalımda istastistiksel olarak anlamlı (p=0,025) farklılık izlense de, hastalıksız sağkalımda gruplar arasında fark izlenmedi (p=0,637). SFT değerlerinin prognozu etkilemesi FEV1 değerinin cerrahi rezeksiyon tipine ve hastaların postoperatif yaşam kalitesine etkisi nedeniyledir. Lizasa ve arkadaşları cerrahi tedavi uygulanmış evre I KHDAK'li hastaları preoperatif SFT sonuçları ile sağkalım açısından değerlendirmiş. Mevcut çalışmada hastalar FEV1 sonuçları <%60, %60-%70 ve >%70 olarak 3 gruba ayrılmış, istatistiksel olarak anlamlı 5 yıllık sağkalım farkı görülmüş (p<0,001). SFT değerleri kısıtlı olan hastaların sigara içme öyküsünün olması ve postoperatif komplikasyon riskinin yüksek olması da akılda tutulmalıdır. [47]

Tüm hastalarımız preoperatif toraks BT ile değerlendirilmiş olup görülen nodüller solid ve subsolid olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında hem 5 yıllık genel sağkalım (p=0,044), hem de 5 yıllık hastalıksız sağkalım (p=0,018) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu. Toraks BT'de 54 hastanın lezyonu subsolid nodül olarak görüldü. Bu hastalardan 26'ı adeno kanser lepidik patern veya lepidik patern baskın tip, 8'i adeno kanser in situ, 2'si minimal invaziv adeno kanser, 18 hasta adeno kanserin farklı alt tiplerindendi. Fu ve arkadaşları evre I KHDAK'li hastalarda solid ve subsolid nodülleri prognostik faktör olarak değerlendirmişlerdir. 5 yıllık genel sağkalım saf buzlu cam dansitesinde nodüllerde %98,5, subsolid nodüllerde %94,5, ve solid nodüllerde %83,4 olarak görülmüş. Solid ve subsolid nodüller arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0,001). [48] Wang ve arkadaşları evre I KHDAK nedeniyle opere olan hastaları araştırmışlar ve nodülün saf buzlu cam olmasını kuvvetli olumlu prognostik faktör olarak tanımlamışlardır (p<0,001). Nodülde saf buzlu cam (SBC) komponentinin olması da iyi prognostik faktör olarak görülmüştür (HR =0.415, 95% CI: 0.286–0.601). Hem SBC hem de subsolid lezyonlarda lenfovasküler invazyon risk faktörü olarak tanımlanmış. Solid nodülü olan hasta grubundaysa kadın cinsiyet, genç yaş, ve visseral plevra invazyonunun olmaması iyi prognostik faktörler olarak belirlenmiş. [49] Hattori ve arkadaşları klinik Evre IA hastalarda, solid nodüllere sadece morbiditesi yüksek olan hastalarda sublober rezeksiyon yapılması gerektiğini göstermişlerdir. [50]

Preoperatif uzak metastaz taramasında kullandığımız PET/BT'nin primer lezyona yönelik SUVmax değerini prognostik faktör olarak araştırdık. ROC analiziyle oluşturulan gruplar arasında (SUVmax < 5,3 ve SUVmax ≥ 5,3) hem 5 yıllık genel sağkalım (p=0,014), hem de hastalıksız sağkalımda (p<0,001) anlamlı fark görüldü. Bunlarla beraber çok değişkenli Cox Regresyon analizinde SUVmax değeri hem genel sağkalım (p=0,004), hem de hastalıksız sağkalım (p=0,001) için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Agresif tümörlerin SUV max değerinin yüksek seyretmesi mevcut istatistiği açıklayabilir. Yüksek SUVmax değeri olan hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımının kötü olması, bu hasta grubunun evre I olsa dahil, adjuvan tedavi açısından değerlendirilmesini gerektirebilir. Yoo ve arkdaşları erken evre KHDAK'de SUVmax değerinin prognoza etkisini araştırmış olup, cut-off değeri 4'ü olarak belirlemişlerdir. İki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0,001) görülmüş. [51] Zhang ve arkadaşları metabolik tümör yükünün cerrahi tedavi uygulanan KHDAK'li hastalarda prognostik değerini araştırmışlar. PET/BT kullanılarak metabolik tümör

volümü, lezyonda total glikoliz, SUVmax ve SUVorta değerleri hesaplanmış. Metabolik tümör volümü (p=0,004) ve lezyonda total glikoliz (p=0,011) ile genel sağkalım arasında anlamlı ilişki görülmüş. [52] Kiankhooy ve arkadaşları T1-T2B lenf nodu negatif KHDAK'li hastalarda erken nüks için prediktörleri araştırırken PET/BT SUVmax değerini 0-2.5, 2.5-5, >5 olarak üç gruba ayırmışlar. Bu gruplar arasında nüks açısından anlamlı istatistiksel fark görülmemiş (p=0,389). [53]

Akciğer kanserli hastalarda anatomik rezeksiyon önerilse de bazı hasta gruplarında klinik gereklilik nedeniyle non-anatomik rezeksiyonlar da yapılmaktadır. Çalışmamızda hastalar pnömonektomi, lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon gruplarına bölünmüş olup 5 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %91,7, %85, %59,3, %89,2 olarak izlendi (p=0,043). En iyi 5 yıllık sağkalım pnömonektomide görülmekle beraber, en kötü 5 yıllık sağkalım segmentektomide görüldü. Segmentektomi yapılan hastalar tekrar incelediğinde hastaların %50'de tümör boyutunun 2 cm'den büyük olduğu ve bu hastaların SFT değerlerinin kısıtlı olduğu görüldü. Nükssüz sağkalım açısından hastalar değerlendirildiğinde Kaplan Meier analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi(p=0,890). Çokdeğişkenli Cox Regresyon analizinde sublober (wedge rezeksiyon ve segmentektomi) ve lober (lobektomi ve pnömonektomi) rezeksiyon grupları arasında anlamlı hastalıksız sağkalım farkı görüldü (p=0,004). Hastalar SUVmax 5,3 eşik değer alınarak gruplandırıldığında, SUVmax <5,3 olan grupta lober ve sublober rezeksiyon yapılan hastalar arasında nüks açısından anlamlı farklılık gözlenmezken (5 yıllık nükssüz sağkalım sırasıyla %4.7 / %9.1 p=0.406), SUVmax ≥5,3 olan grupta sublober rezeksiyon yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla nüks görülmüştür (sırasıyla %23.5 / %52.6 p=0.012).

Okada ve arkadaşları klinik evre I adeno kanserli hastalarda lobektomi ile segmentektomiyi karşılaştırmışlar. Çalışmaya 634 hasta alınmış olup, bunlardan 155'ne segmentektomi uygulanmış.Tümör boyutu büyük, sağ hemitoraks yerleşimli, patolojik invazyon (lenfovasküler ve plevral), yüksek PET/BT SUVmax, lenf nodu tutulumu olan hastalara daha sık lobektomi yapılmış. 34,2 aylık takip süresinde 54 hastada nüks izlenmiş. Üç yıllık genel sağkalım benzer izlense de, hastalıksız sağkalım segmentektomide daha iyi görülmüş (p=0,0394). Bu çalışmada diğer anlamlı çıkan

prognostik faktör yaş ve SUVmax değeri olmuştur. SUVmax değeri yüksek olan hastaların daha yakın incelenmesi gerektiği söylenmiş. [54]

YU ve arkadaşları tümör boyutu 21-30 mm olan Evre IA KHDAK'li hastalarda segmentektomi ile lobektomiyi karşılaştırmış, segmentektominin sağkalımı azalttığını (p<0,001) görmüşler. Segmentektomi bir anatomik rezeksiyon olsa dahil cerrahi sınırın yakınlığı ve lobektomide daha fazla lenf nodunun örneklenmesi mevcut istatistiği açıklayabilir. [55] Amiraliyev ve arkdaşları KHDAK'li, periferik yerleşimli, tümör boyutu <2cm olan hastalarda lobektomi ve segmentektomiyi karşılaştırmış olup, 5 yıllık genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görmemişler (p=0,652). Segmentektomi akciğer kapasitesi düşük olan ve ciddi komorbiditesi olan hastalarada uygun cerrahi rezeksiyon tipi olabilir. [32] Moon ve arkadaşları tarafından yapılan erken evre akciğer adeno kanserli hastalarda evre IA1'de lobektomi ve wedge rezeksiyon arasında anlamlı hastalıksız sağkalım farkı izlenmezken, evre IA2'de istatistiksel anlamlı (p=0.031) farklılık görülmüştür. [56] Altorki ve arkadaşları klinik evre IA solid nodüllü KHDAK'li hastalarda sublober ve lober rezeksiyonları karşılaştırmış olup, anlamlı sağkalım farkı görmemişler (p=0,45). [57]

İntraoperatif örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon saylarına göre oluşturduğumuz gruplar arasında(≤2 ve >2) Kaplan Meier analizinde 5 yıllık genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlense de (p<0,001), hastalıksız sağkalımda anlamlı fark izlenmedi (p=0,074). Çokdeğişkenli Cox Regresyon analizinde örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon saylarına göre oluşturulan gruplar arasında genel sağkalımda anlamlı (p=0,001) farklılık izlendi. Sublober rezeksiyon yapılan 79 hastanın 64'de iki ve daha az mediastinal lenf nodu istasyonu örneklenmiş. Hastaların solunum rezervlerinin sınırlı olması, ek hastalıklardan dolayı operasyon süresinin kısa tutulmaya çalışılması örneklenen mediastinal lenf nodu istasyon saylarını etkilemiş olabilir. Tantrowasin ve arkadaşları rezektabl KHDAK'de lenf nodunun sağkalıma etkisini araştırırken erken evre akciğer kanserlerinde örneklenen lenf nodu istasyon sayısının 5'den az, örneklenen lenf nodu sayısının 11'den az olmasının rekürrens ihtimalini artırdığını görmüşler. [58] Liu ve arkadaşları evre IA KHDAK'li sublober rezeksiyon yapılan hastalarda örneklenen lenf nodu sayısıyla sağkalım arasındaki ilişkiye bakmışlar. Hastalar 2 gruba bölünmüş. Örneklenen lenf nodu sayısı 1-6 olanlar ve ≥7 olanlar. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı görülmüş (p=0,001). Birinci grupta 5

yıllık genel sağkalım %75 iken, ikinci grupta sağkalım %83 olarak görülmüş. [59] Yendamuri ve arkadaşları evre I KHDAK'li sublober rezeksiyon yapılan hastalarda örneklenen lenf nodu sayları ile sağkalım arasında ilişkiye bakmışlar. Lenf nodu sayına göre hastaları 1-3, 4-6, 7-9, >9 olarak dört gruba ayırmışlar. Hastaların %18,3'üne segmentektomi uygulanmış. Wedge rezeksiyon yapılan hastaların %49'una, segmentektomi yapılan hastaların %23'üne hiç lenf nodu örneklemesi yapılmamış. Lenf nodu sayı grupları hiç lenf nodu örneklenmemiş grupla karşılaştırıldığında hem genel sağkalımda (p<0,001), hem de hastalıksız sağkalımda (p<0,05) anlamlı farklılık görülmüştür. [60]

Hastaların patolojik evreleri genel sağkalımla ilişkisiz bulunurken (p=0.279), hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bulundu (p=0.009). IASCL verilerine göre cerrahi tedavi uygulanmış KHDAK'de 5 yıllık genel sağkalım evre IA1'de %90, evre IA2'de %85, evre IA3'de %80, evre IB'de %73'dür olup çalışmamızda bulduğumuz sağkalım verileri ile uyumludur (Çalışmamızda 5 yıllık genel sağkalım evre IA1'de %87,7, evre IA2'de %87,2, evre IA3'de %83,8, evre IB'de %83,6 olarak tespit edildi). [30]

Visseral plevra invazyonu evrelemede önemli bir faktör olup hastanın patolojik T durumunu değiştirmektedir.Hastalar patolojik olarak visseral plevra invazyonu açısından değerlendirildiğinde Kaplan Meier analizinde gruplar arasında 5 yıllık genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmezken (p=0,364), hastalıksız sağkalımda anlamlı farklılık (p=0,012) izlendi. Çokdeğişkenli Cox Regresyon analizinde de gruplar arasında hastalıksız sağkalımda anlamlı fark izlendi (p=0,017). Shimizu ve arkadaşları visseral plevra invazyonunun KHDAK'de sağkalıma etkisini araştırmışlar ve gruplar arasında 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı görmüşlerdir (p<0,001). [61] Lakha ve arkadaşları erken evre akciğer kanserinde visseral plevra invazyonunun genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etkisini araştırmışlar. Çalışmaya tümör boyutu <7cm hastalar alınmış. Tümör boyutunda artışla beraber visseral plevra invazyonun olması genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı olumsuz yönde etkilemiş (p<0,001). >3cm büyük tümörlerde tümörün evresini değişmese de, sağkalıma etkisi ve visseral plevra invazyonunun daha çok adeno kanserli hastalarda görülmesi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0,001). [62] Adachi ve arkadaşları visseral plevra invazyonunun komplet rezeksiyon yapılmış KHDAK'de sağkalıma etkisini araştırırken, patolojik N0 hasta grubunda visseral plevra invazyonunun genel sağkalımı istatistiksel olarak etkilediğini görmüşler (p=0,002). Patolojik N1 grubunda da istatistiksel olarak

anlamlı (p=0,022) sonuç görülürken, patolojik N2 hastalarda anlamlı farklılık izlenmemiş (p=0,083). [63]

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %75'i erkek, %25'i kadın hastalardır. Çalışmamızda cinsiyetin genel sağkalım (p=0,082) ve hastalıksız sağkalım (p=0,372) üzerine etkisinin olmadığı yapılan Kaplan Meier sağkalım analizi ile gösterildi. Aynı şekilde çok değişkenli Cox Regresyon analizinde de cinsiyetin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Sakurai ve arkadaşları tarafından yapılan Japonyada opere edilen KHDAK'li hastalarda cinsiyyet farklılıkları araştıran çalışmada hastaların %66.8'i erkek, %33,2'i kadın hastalardı. Bu çalışmada erkek ve kadın cinsiyet arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark olarak bulunmuş. Kadınların 5 yıllık genel sağkalımı %75,6'iken, erkeklerde bu oran %57,9 olarak görülmüş (p<0,001). [64] Aynı şekilde Lhi-Han ve arkadaşlarının yazdığı ''KHDAK'de yeni dönemde cinsiyet bağımlı farklılıklar: Cinsiyet bağımsız prognostik faktördür mü?'' başlıklı makalede erken evre, genç yaş, non-smoker ve kadın cinsiyetin tekdeğişkenli analizde daha iyi sağkalım sonuçları gösterdiği görülmüştür. [65]

Sigara akciğer kanseri etiyolojisinde önemli bir sebep olsa da, 5 yıllık genel sağkalım (p=0,216) ve hastalıksız sağkalım (p=0,67) açısından sigara içen ve içmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bunlarla beraber sigara içmeyen 64 hastanın 60'nın patoloji sonucu adeno kanser, 4 hastanın patolji sonucu yassı hücreli olarak görüldü. Sigara içen 240 hastadan 139'u adeno, 90'ı yassı, 11'i diğer tip kanser patolojik tanılarına sahipti. Nakada ve arkadaşlarının yaptığı ''Klinik evre I KHDAK hastalarda torakoskopik cerrahi sonrası komplikasyonlarla risk faktörleri ve lokal nüks arasında ilişki'' başlıklı makalede de sigara içme durumu ile lokal nüks arasında ilişki görülmemiştir (p=0,181). [66] Shiono ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içme durumu prognostik faktör olarak incelenmiş. Hastalar evrelere ayrılmadan yapılan sağkalım analizinde 5 yıllık genel sağkalımın sigara içmeyenlerde %81,4, sigarayı bırakanlarda %65,4 ve aktif sigara içenlerde %68,8 olduğu görülmüş (p=0,0003). [67]

Hastalarımızı prognoza etki etme olasılığı yüksek olan kardiovasküler ve respiratuar hastalıklar açısından araştırdık ve ek hastalığı olan ve olmayan hasta grupları arasında 5 yıllık genel sağkalım (p=0,674) ve hastalıksız sağkalım (p=0,627) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. KOAH'la akciğer kanseri arasında tanı ve tedavi sürecini etkileyen ilişki vardır. Öyle ki, her iki hastalığın etiyolojisinde tütün olmakla beraber,

KOAH'lı hastalar rutin takipte olduğu için bu hasta grubunda akciğer kanserine daha erken tanı konuluyor. Lakin KOAH bu hastaların radikal cerrahi tedavisini sınırlıyor. Bunlarla beraber, akciğer kanseri tanısı alan hasta grubunun preoperatif yapılan solunum fonkisyon teslerinde (SFT) hastaların %40-50'de KOAH teşhisi konuluyor. [68] Iakina ve arkadaşları KHDAK'li hastalarda sağkalımı etkileyen farklı komorbiditeleri araştırırken KOAH'ın sağkalım üzerinde etkisinin olduğunu gördüler (HR 1.2 CI). [69] İslam ve arkadaşlarının yaptığı '' Komorbidite ve akciğer kanserli hastalarda sağkalım'' isimli makalede hastaların %12.9'da kardiovasküler hastalık olduğu görülmüştür. [70] Takenaka ve arkadaşları kardiovaküler hastalıkların cerrahi uygulanan KHDAK'li hastalarda sağkalıma etkisini araştırırken iki grup arasında 5 yıllık sağkalım farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüşler (p=0,48). [71]

Çalışmamızda ek malign hastalığı olan hastalar ek malignitesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalımda (p=0,86) ve hastalıksız sağkalımda (p=0,476) istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Akciğer kanseri için opere edilecek hastalarda seçici davranıldığı için, yani ek maligniteden nüksü olan, sağkalım beklentisi düşük olan hastalara cerrahi tedavi uygulanmadığı için mevcut istatistiksel sonuçlar beklenilebilir. Çalışmamızdaki ek maligniteli hastaların çoğunluğu kür sağlanmış hastalardı. Toplam 67 (%16.8) hastamızın ek malignite öyküsü olduğu görüldü ki, bunların da 43'ü erkek, 24'ü kadın hastalardı. Luis ve arkdaşları akciğer kanserli hastalarda %4.2 oranında farklı organların senkron ve metakron tümörlerinin olduğunu tespit ettiler. Bu hastaların %88.6'ı erkek hastalardı. [72] Song ve arkdaşlarının akciğer kanseri ikinci primer olan hasta populasyonuna yönelik çalışmasında iki malignite arasındaki sürecin ortalama 21 ay olduğu görülmüş. Akciğer kanserine yönelik cerrahi tedavi uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı izlenmiş (p<0,001). 5 yıllık genel sağkalım %25.2 olarak görülmüş. Kanserli hastalarda yeni akciğer kanseri gelişme olasılığının yüksek olması nedeniyle bu hastalara sıkı takip yapılması önerilmiş. [73]

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %97,2'nin patoloji sonucu yassı hücreli kanser ve adeno kanserdi. Bu histopatolojik tipler arasında 5 yıllık genel sağkalımda (p=0,318) ve hastalıksız sağkalımda (p=0,202) anlamlı farklılık izlenmedi. Koike ve arkadaşları evre IA KHDAK'li sublober rezeksiyon yapılan hasta populasyonunu genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından değerlendirmiş, adeno karsinom ve yassı hücreli karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını göstermişler (p=0,07). [35] Dogru ve

arkadaşları opere edilmiş evre I KHDAK'li hastaları, histopatoloji sonucuna göre karşılaştırmışlar. Çalışmaya alınan patoloji sonucu adeno karsinom ve yassı hücreli karsinom olan hasta grupları arasında istatiksel olarak anlamlı sağkalım farkı bulunmamış (p=0,753). [36]

Çalışmamızda çoğunluk oluşturan adeno karsinomlu hastalardan alt tiplerine göre üç grup oluşturduk. Birinci grupta minimal invaziv ve lepidik patern, ikinci grupta asiner ve papiller, üçüncü grupta mikropapiller, solid, kribriform ve müsinöz alt tipleri birleştirdik. Hastalarımızda saf subtipler az olduğu için dominant subtipler üzerinde gruplandırma yaptık. Yapılan istatistikte mevcut gruplar arasında 5 yıllık genel sağkalımda (p=0,404) ve hastalıksız sağkalımda (p=0,068) anlamlı farklılık izlenmedi. Saf subtiplendirme yapmak için hasta sayısının yetersiz olması istatistiğimizi etkileyen faktör olmuş olabilir. Zhao ve arkadaşları adeno kanser subtiplerinin prognoza etkisini araştırıken hem mikropapiller, hem de solid tipin 5 yıllık genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalım oranlarını azaltığını gördüler (p<0,001). [74]

STAS nispeten yeni patolojik parametre olup sadece 61 hastamızda çalışılmıştır ki, bunlardan da 25'i (%41) STAS pozitif hastalardı. Hastalar STAS durumuna göre karşılaştırıldığında 5 yıllık genel sağkalımda (p=0,345) ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,833). STAS özellikle sublober rezeksiyon yapılan hasta grubunda prognostik faktör olarak görülmektedir. Çalışmamızda olan STAS pozitif hastalardan sadece ikisine sublober rezeksiyon yapılmıştır ki, bu da istatistik sonuçlarını açıklayabilir. Shiono ve arkadaşları sublober rezeksiyon yapılan hasta grubunda STAS durumunu değerlendirmiş ve STAS pozitif hastalarda sublober rezeksiyon sonrası 5 yıllık genel sağkalımın ve hastalıksız sağkalımın daha düşük olduğunu göstermişler. [75] Aynı şekilde Eguchi ve arkadaşları STAS pozitif T1 akciğer adenokarsinomlu hastalarda sublober ve lober rezeksiyonları karşılaştırmış olup, sublober rezeksiyonlarda hastalıksız ve genel sağkalımın daha düşük olduğunu görmüşler (p<0,001, p=0,021). [76]

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 35'i tıbbı onkoloji bölümünün önerisiyle adjuvan kemoterapi almış. Kemoterapi alan ve almayan gruplarını karşılaştırdığımızda 5 yıllık genel sağkalımda (p=0,625) ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı görülmedi (p=0,516). Pathak ve arkadaşları erken evre cerrahi tedavi uygulanmış KHDAK'li hastalarda kemoterapinin sağkalıma katkısını araştırmışlar ve tümör boyutu 3-4cm olan, sublober rezeksiyon yapılan hastalarda adjuvan

kemoterapinin sağkalımı artırdığını göstermişler (p=004). [3] Morgenzstern ve arkadaşları patoloji sonucu T2N0M0 olan hasta grubunda adjuvan kemoterapinin 5 yıllık genel sağkalımı artırdığını göstermişler (p<0,0001). [77]

Yao ve arkadaşları çalışmalarında adjuvan kemoterapinin cerrahi rezeksiyon sonrası N1 hastalarda sağkalımı iyi yönde etkilediğini, lakin N0 hastalarda sağkalım farkının olmadığını göstermişler (p=0,211). [78]

8. SONUÇLAR

Sonuçlar bütün olarak yorumlandığında solid, visseral plevra invazyonu olan, SUVmax değeri 5,3'ün üzerinde olan Evre I akciğer tümörlerinde sublober rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda adjuvan kemoterapi düşünülebilir. Doğru evreleme, prognoz tayini ve olası adjuvan tedavi ihtiyacını belirleyebilmek için opere edilen Evre I hastalarda dahi en az 3 mediastinal lenf nodu istasyonu örneklenmelidir.

9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization [internet sitesi]. İnternational Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN 2020, Section of Cancer Information. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2020 (http://globocan.iarc.fr/).
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021.
3. Ranjan Pathak, Sarah B. Goldberg, Maureen Canavan, Jeph Herrin, Jessica R Hoag, Michelle C Salazar, et al. Association of Survival With Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer With vs Without High-Risk Clinicopathologic Features. JAMA Oncology. 2020; 6: 1741-1750.
4. Prof. Dr. İlker Ökten, Prof. Dr.Hasan Şevket Kavukçu, Prof. Dr. Ayten Kayı Cangır. (2013). Göğüs Cerrahisi: Oğuz Köksel. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve karsinogenez. S.1032-1034. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul.
5. Brett C. Bade, MD, Charles S. Dela Cruz. Lung Cancer 2020 Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clinics in Chest Medicine. 2020; 41: 1-24.
6. Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Hisao Asamura, Hiroaki Nomori, Yoichi Nakanishi, Kenji Eguchi, Masaki Mori, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: Demographic and prognosis changes over decade. J Thorac Oncol 2011; 6: 1229–1235.
7. Aberle DR, Adams AM. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395–409.
8. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi, Andrew G Nicholson, Kim R Geisinger, Yasushi Yatabe, et al. International Association for the Study of LungCancer/American Thoracic Society/EuropeanRespiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. 2011; 6: 244-285.

9. Prof. Dr. M.Y üksel, Prof. Dr. A.E.Balcı. (2015). Göğüs Cerrahisi: Prof. Dr. E. Handan Zeren, Prof. Dr. Derya Gümürdülü. Akciğer kanseri patolojisi. S. 390. Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd.Şti. İstanbul.

10. Kürşat Yıldız. AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLAMASINDA PATOLOJİDE YENİLİKLER. Toraks Cerrahisi Bülteni 2017; 10: 31-39.

11. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Gene L Colice, Robin M Rudd. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest, 2003; 123: 97-104.

12. Prof. Dr. M. Yüksel, Prof. Dr. A.E.Balcı. (2015). Göğüs Cerrahisi: Op.Dr. R. Serdar Evman. Akciğer Kanserinde Tanı. S. 390. Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd.Şti. İstanbul.

13. Sibel Alpar, Nazire Uçar, Ayşe TURGUT, Tuba KIRATLI, A. Berna DURSUN, Bahar KURT. Akciğer Kanserli Hastalarda Uzak Metastaz ile Organa Özgül Semptomların İlişkisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004; 52: 14-18.

14. Edited by Joseph LoCicero III, MD.(2019) Shields' GENERAL THORACIC SURGERY. 8th Edition: Joe B. Putnam, JR. Taging of Lung Cancer. B.94. USA.

15. Prof. Dr. İlker Ökten, Prof. Dr. Hasan Şevket Kavukçu, Prof. Dr. Ayten Kayı Cangır. (2013). Göğüs Cerrahisi: Ayten Kayı Cangır. Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Evreleme. S.1078-1086. İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul.

16. Dr. Kutsal Turhan, Dr.Tuncay Göksel. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi. Toraks bülteni.2017; 30-34.

17. Frank C. Detterbeck, MD. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018; 155: 356-359.

18. Edited by Joseph LoCicero III, MD.(2019) Shields' GENERAL THORACIC SURGERY. 8th Edition: Ernest G Chan: Results of Surgical Treatment of NonSmall Cell Lung Cancer. B.94. USA.

19. Kenji Suzuki, MD, Hisashi Saji, MD, PhD, Keiju Aokage, Shun-Ichi Watanabe, Morihito Okada, Junki Mizusawa, et al. Comparison of pulmonary segmentectomy and lobectomy: Safety results of a randomized trial. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019; 158: 895-906.

20. Subramanian M, McMurry T, Meyers BF, Varun Puri, Benjamin D Kozoweret. Long-Term Results for Clinical Stage IA Lung Cancer: Comparing Lobectomy and Sublobar Resection.

21. Gulack BC, Yang CJ, Speicher PJ, Paul J Speicher, Babatunde A Yerokun, Betty C Tong, Mark W Onaitis, et al. A Risk Score to Assist Selecting Lobectomy Versus Sublobar Resection for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2016; 102: 1814-20.

22. Wisnivesky JP, Bonomi M, Claudia Henschke, Michael Iannuzzi, Thomas McGinn. Radiation therapy for the treatment of unresected stage1-2 non-small cell lung cancer. Chest. 2005; 128: 1461-7.

23. Rilan Bai, Linglu Ji, Xiao Chen, Naifei Chen, Wei Song and Jiuwei Cui. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy: Opening New Horizons for Patients With Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. Frontiers in Oncology. 2020; 10: 575472.

24. Jianlin Xu, MD, Shuyuan Wang, MD, Hua Zhong, Bo Zhang, Jie Qian, Wenjia Yanget, et al. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Surgically Resected Stage IB Squamous Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2019; 107: 1683–9.

25. Darren S. Bryan, MD1, Jessica S. Donington, MD. The Role of Surgery in Management of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Journal Current Treatment Options in Oncology. 2019; 20: 27.

26. Jacqueline Hancock, BS, Joshua Rosen, Amy Moreno, Anthony W Kim, Frank C Detterbeck, Daniel J Boffa. Management of Clinical Stage IIIA Primary Lung Cancers in the National Cancer Database. Ann Thorac Surg 2014; 98: 424–32.

27. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Thomas E Hensing, Corey J Langer, Rogerio Lilenbaum, Alan B Sandler, et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 277-289.

28. Jean RA, DeLuzio MR, Alexander I Kraev, Gongyi Wang, Daniel J Boffa, Frank C Detterbeck. Analyzing Risk Factors for Morbidity and Mortality after Lung Resection for Lung Cancer Using the NSQIP Database. J Am Coll Surg 2016; 222: 992–1000.

29. Lüchtenborg M, Riaz SP, Coupland VH, Victoria H Coupland, Eric Lim, Erik Jakobsen, Mark Krasnik, et al. High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. J Clin Oncol 2013; 31: 3141–3146.

30. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Andrew G Nicholson, Valerie W Rusch, Eric Vallières, Patti Groome et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* Jul 2017; 12: 1109-1121.

31. Aritoshi Hattori, Takeshi Matsunaga, Kazuya Takamochi, Shiaki Oh, Kenji Suzuki. Prognostic impact of a ground glass opacity component in the clinical T classification of non-small cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017; 154: 2102-10.

32. A.M. AMIRALIEV, O.V. PIKIN, A B Ryabov, A I Khalimon, V A Bagrov, V V Barmin. Segmentectomy in patients with primary pulmonary malignancies. PIROGOV JOURNAL OF SURGERY. 2019; 10: 5-12.

33. Ramon Rami-Porta, MD, David Ball, MD, John Crowley, Dorothy J Giroux, James Jett, William D Travis, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for theRevision of the T Descriptors in the Forthcoming (Seventh)Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology.2007; 2: 593–602.

34. Xiao-Dong Su, Hao-Jun Xie, Qian-Wen Liu, Yun-Xian Mo, Hao Long, Tie-Hua Rong. The prognostic impact of tumor volume on stage I non-small cell lungcancer. Lung Cancer. 2016; 12: 91-97.

35. Terumoto Koike, MD, PhD, Teruaki Koike, Katsuo Yoshiya, Masanori Tsuchida, Shin-ichi Toyabe. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non–small cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013; 146: 372-8.

36. Mustafa Vedat Dogru, Celal Bugra Sezen, Volkan Erdogu, Cemal Aker, Abdulsamed Alp, Semih Erduhan, et al. Prognostic Factors of Operated Stage I Non-Small Cell Lung Cancers: A Tertiary Center Long-Term Outcomes. Med Bull Haseki 2021; 59: 221-227.

37. Serhan Tanju, Suat Erus, Fatih Selçukbiricik, Sinem İliaz, Murat Kapdağlı, Pınar Bulutay. et al. Level of pleural invasion effects on prognosis in lung cancer. Tumori Journal. 2019; 105: 155–160.

38. Li-Lan Zhao, Hui-Kang Xie, Li-Ping Zhang, Jun-Yan Zha, Fang-Yu Zhou, Ge-Ning Jiang, et al. Visceral pleural invasion in lung adenocarcinoma ≤3 cm with ground-glass opacity: a clinical, pathological and radiological study. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8: 1788-1797.

39. Yijiu Ren MD, Huikang Xie MD, Chenyang Dai, Yunlang She, Hang Su, Dong Xie, et al. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Sublobar Resection for 1A Lung Adenocarcinoma Patients. Annals of Surgical Oncology volume. 2019; 26: 1901–1908.

40. Soo Yoon Sung, Yoo-Kang Kwak, Sea-Won Lee, In Young Jo, Jae Kil Park, Kyung Soo Kim, et al. Lymphovascular Invasion Increases the Risk of Nodal and Distant Recurrence in Node-Negative Stage I-IIA Non-Small-Cell Lung Cancer. Oncology.2018; 95: 156-162.

41. Julie A. Barta, MD, Ralph G. Zinner, MD, Michael Unger. Lung Cancer in the Older Patient. Clinics in Geriatric Medicine, 2017; 33: 563-577.

42. Schuchert MJ, Awais O, Abbas G, Ghulam Abbas, Zachary D Horne, Katie S Nason, Arjun Pennathur, et al. Influence of age and IB status after resection of node-negative non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2012; 93: 929–935.

43. Ito H, Nakayama H, Yamada K, Kouzo Yamada, MD, Tomoyuki Yokose, MD, Munetaka Masuda, MD. Outcomes of lobectomy in 'active' octogenarians with clinical stage I non-small-cell lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2015; 21: 24-30.

44. Alberto Caballero-Vazquez, Jose Luis Romero-Bejar, Luis Albendin-Garcia, Nora Suleiman-Martos, Jose Luis Gomez-Urquiza, Gustavo Raul Canadas, et al. Risk Factors for Short-Term Lung Cancer Survival. Journal of Clinical Medicine. Februar 2021; 10: 519.

45. Khaled M. Sarraf, MRCS, Elizabeth Belcher, FRCS, Evgeny Raevsky, Andrew G Nicholson, Peter Goldstraw, Eric Lim. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non–small cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2009; 137: 425-8.

46. Cheng Yuan, Ning Li, Xiaoyong Mao, Zui Liu, Wei Ou, Si-Yu Wang. Elevated pretreatment neutrophil/white blood cell ratio and monocyte/lymphocyte ratio predict poor survival in patients with curatively resected non-small cell lung cancer: Results from a large cohort. 2017; 8: 350-358.

47. Toshihiko Lizasa, MD, Makoto Suzuki, Kazuhiro Yasufuku, Akira Iyoda, Mizuto Otsuji, Shigetoshi Yoshida, et al. Preoperative Pulmonary Function as a Prognostic Factor for Stage I Non–Small Cell Lung Carcinoma. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1896–903.

48. Fangqiu Fu, MD, Yang Zhang, MD, Zhexu Wen, Difan Zheng, Zhendong Gao, Han Han et al. Distinct Prognostic Factors in Patients with Stage I Non–Small Cell Lung Cancer with Radiologic Part-Solid or Solid Lesions. Journal of Thoracic Oncology.2019; 14: 2133-2142.

49. Chengdi Wang, Yuxuan Wu, Chong-Jun Ni, Jing-Kang He, Hai-Tao Ma, Jin-Feng Ge. Distinct clinicopathologic factors and prognosis based on the presence of ground-glass opacity components in patients with resected stage I non-small cell lung cancerAnnals of Translational Medicine. 2020; 8: 1133.

50. Aritoshi Hattori, Kazuya Takamochi, Takeshi Matsunaga, Shiaki Oh, Kenji Suzuki. Oncological outcomes of sublobar resection for clinical-stage IA high-risk non-small cell lung cancer patients with a radiologically solid appearance on computed tomography. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016; 64: 18–24.

51. Le Ryung Yoo, Soo Kyo Chung, Hye Lim Park, Woo Hee Choi, Young Kyoon Kim, Kyo Young Lee, et al. Prognostic value of SUVmax and metabolic tumor volume on 18F-FDG PET/CT in early stage non-small cell lung cancer patients without LN metastasis. Bio-Medical Materials and Engineering. 2014; 24: 3091-3103.

52. Hao Zhang, MD, PhD, Kristen Wroblewski, Shengri Liao, Rony Kampalath, Bill C Penney, Yi Zhang et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Burden from 18F-FDG PET in Surgical Patients with Nonesmall-cell Lung Cancer. Academic Radiology. 2013; 20: 32-40.

53. Armin Kiankhooy, MD, Matthew D. Taylor, MD, Damien J. LaPar, MD, MS, James M. Isbell, MD, MSCI, Christine L. Lau, MD, MBA, Benjamin D. Kozower et al. Predictors of Early Recurrence for Node-Negative T1to T2b Non-Small Cell Lung Cancer. Annals of Thoracic Surgery. 2014; 98: 1175–83.

54. Morihito Okada, Takahiro Mimae, Yasuhiro Tsutani, Haruhiko Nakayama, Sakae Okumura, Masahiro Yoshimura, et al. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma.2014; 3: 153-9.

55. Xiangyang Yu, Rusi Zhang, Mengqi Zhang, Yongbin Lin, Xuewen Zhang, Yingsheng Wen et al. Segmental resection is associated with decreased survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer with a tumor size of 21–30 mm. Transl Lung Cancer Res 2021; 10: 900-913.

56. Youngkyu Moon, Si Young Choi, Mi Hyoung Moon. Prognosis of wide wedge resection in patients with stage IA1 and IA2 lung adenocarcinoma with total tumor size including the lepidic component greater than 2 cm: a single center retrospective study. Journal of Thoracic Disease. 2020; 12: 4731-4741.

57. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, Takaomi Hanaoka, Thomas Bauer, Ralph Aye, Leslie Kohman, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 147: 754–764.

58. Apichat Tantraworasin, Somcharoen Saeteng, Sophon Siwachat, Tawatchai Jiarawasupornchai, Nirush Lertprasertsuke, Sarawut Kongkarnka, et al. Impact of lymph node management on resectable non-small cell lung cancer patients. Journal of Thoracic Disease. 2017; 9: 666-674.

59. Yang Liu, Jianfei Shen, Liping Liu, Lanlan Shan, Jiaxi He, Qihua He et al. Impact of examined lymph node counts on survival of patients with stage IA non-small cell lung cancer undergoing sublobar resection. Journal of Thoracic Disease. 2018; 10: 6569-6577.

60. Sai Yendamuri MD, FACS, Samjot Singh Dhillon MD, Adrienne Groman, Grace Dy, Elisabeth Dexter, Anthony Picone et al. Effect of the number of lymph nodes examined on the survival of patients with stage I non–small cell lung cancer who undergo sublobar resection. Lung Cancer.2018; 113: 394-403.

61. Kimihiro Shimizu, Junji Yoshida, Kanji Nagai, Mitsuyo Nishimura, Genichiro Ishii, Yasuo Morishita, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressiveindicator of non–small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 160-5.

62. Sameer Lakha, BA, Jorge E. Gomez, Raja M Flores, Juan P Wisnivesky. Prognostic Significance of Visceral Pleural Involvement in Early-Stage Lung Cancer. Chest. 2014; 146: 1619-1626.

63. Hiroyuki Adachi, Masahiro Tsuboi, Teppei Nishii, Taketsugu Yamamoto, Takuya Nagashima, Kohei Ando et al. Influence of visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.2015; 48: 691–697.

64. Hiroyuki Sakurai MD, Hisao Asamura MD, Tomoyuki Goya, Kenji Eguchi, Yoichi Nakanishi, Noriyoshi Sawabata, et al. Survival Differences by Gender for Resected Non-small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 12,509 Cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study. Journal of Thoracic onkology. 2010; 5: 1594-1601.

65. Lhi-Han Hsu, Nei-Min Chu, Chia-chuan Liu, S. Y. Tsai, D. You, Jen-Sheng Ko, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: Is gender an independent prognostic factor? Journal Lung Cancer. 2009; 66: 262-267.

66. Takeo Nakada, Yuki Noda, Daiki Kato, Takamasa Shibasaki, Shohei Mori, Hisatoshi Asano, et al. Risk factors and cancer recurrence associated with postoperative complications after thoracoscopic lobectomy for clinical stage I non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Cancer. 2019; 10: 1945–1952.

67. Satoshi Shiono, Masato Katahira, Masami Abiko, Toru Sato. Smoking is a perioperative risk factor and prognostic factor for lung cancer surgery. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015; 63: 93–98.

68. Michal Tyl, Joanna Domagała-Kulawik. Lung cancer and COPD - growing clinical problem. Polish Medical Journal. 2017; 253: 5–9.

69. Maria Iachina, Erik Jakobsen,Henrik Moller, Margreet Luchtenborg, Anders Mellemgaard, Mark Krasnik, et al. The Effect of Different Comorbidities on Survival of Non-small Cells Lung Cancer Patients. Lung Cancer 2014; 193: 291–297.

70. K.M. Monirul Islam, Xiaqing Jiang, Trisari Anggondowati, Ge Lin, Apar Kishor Ganti. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. Journal of.Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2015; 24: 1079–85.

71. Tomoyoshi Takenaka, Masakazu Katsura, Yasunori Shikada, Syuichi Tsukamoto, Sadanori Takeo. The impact of cardiovascular comorbidities on the

outcome of surgery for non-small-cell lung cancer. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.2013; 16: 270–274.

72. İnes Vaz Luis, Rita Macedo, Encarnacao Teixeira, Renato Sotto-Mayor, A Bugalho de Almeida. Clinical characteristics of patients with lung cancer and metachronous or synchronous tumours with other locations. Revista Portuguessa de Pneumologia. 2010; 16: 391-405.

73. Congkuan Song, Donghu Yu, Yujin Wang. Qingwen Wang, Zixin Guo, Jingyu Huang, et al. Dual Primary Cancer Patients With Lung Cancer as a Second Primary Malignancy: A Population-Based Study. Frontiers in Oncology. 2020; 10: 515606.

74. Yue Zhao, MD, Rui Wang, MD, Xuxia Shen, MD, Yunjian Pan, MD, Chao Cheng, MD, Yuan Li, MD, et al. Minor Components of Micropapillary and Solid Subtypes in Lung Adenocarcinoma are Predictors of Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. Ann Surg Oncol. 2016; 23: 2099–2105.

75. Satoshi Shiono, MD, PhD, Makoto Endo, Katsuyuki Suzuki, Kei Yarimizu, Kazuki Hayasaka, Naoki Yanagawa. Spread Through Air Spaces Is a Prognostic Factor in Sublobar Resection of Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2018; 106: 354–60.

76. Eguchi T, Kameda K, Lu S, Shaohua Lu, Matthew J Bott, Kay See Tan, Joseph Montecalvo, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. J Thorac Oncol 2019; 14: 87-98.

77. Morgensztern D, Du L, Waqar SN, Saiama N Waqar, Aalok Patel, Pamela Samson, Siddhartha Devarakonda, et al. Adjuvant Chemotherapy for Patients with T2N0M0 Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2016; 11: 1729–1735.

78. Yuanshan Yao, Yinjie Zhou, Zhenhua Yang, Hongbo Huang, Haibo Shen. Adjuvant Chemotherapy Following Surgical Resection Improves Survival in Patients With Early Stage Small Cell Lung Cancer. Oncology Research.2019; 27: 203–210.