TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

SUBSOLİD NODÜLLERİN CERRAHİ YÖNETİMİ

Dr. Gökhan KOCAMAN

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr. Cabir YÜKSEL

ANKARA

2016

TEŞEKKÜRLER

Mesleğimle ilgili bildiğim herşeyi öğreten hocalarıma,

Bu zorlu yolda bize abilik eden uzmanlarımıza,

Birlikte çalıştığımız, birlikte öğrendiğimiz asistan kardeşlerime,

Mesaimizi, soframızı, derdimizi paylaştığımız sağlık emekçisi arkadaşlarıma,

Aileme, sevgili eşim Ceren'e,

Bu tezin hazırlanmasındaki özel katkılarından dolayı Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN, Prof. Dr. Sepil Dizbay SAK ve tez danışmanım Doç.Dr. Cabir YÜKSEL'e teşekkürlerimi ve sonsuz saygılarımı sunarım.

Dr. Gökhan KOCAMAN

Şubat 2016

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay i
Teşekkürler i
İçindekiler ii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini iii
Şekiller Dizini iv
Tablolar Dizini v
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. GEREÇ ve YÖNTEM 10
4. BULGULAR 13
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ 47
ÖZET 48
SUMMARY 49
KAYNAKLAR 50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi

ADK: Adenokarsinom

AİS: Adenokarsinoma in situ

BT: Bilgisayarlı tomografi

HS: Hastalıksız sağkalım

IASLC/ATS/ERS: ‘’International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society /European Respiratory Society’’

KSBC: Kısmi solid buzlu cam

LBA: Lepidik baskın adenokarsinoma

MİA: Minimal invaziv adenokarsinoma

PET: Pozitron emisyon tomografi

SBC: Saf buzlu cam

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 Genel sağkalım analizi 18
Şekil 4.2 Patolojik T evresine göre sağkalım 19
Şekil 4.3 Patolojik evrelere göre sağkalım 19
Şekil 4.4 Nüks durumuna göre genel sağkalım 20
Şekil 4.5 Önceki tümör durumuna göre genel sağkalım 21
Şekil 4.6 Nodül yapısına göre genel sağkalım 22
Şekil 4.7 Nodül kenar özelliğine göre genel sağkalım 22
Şekil 4.8 Plevral çekinti varlığına göre genel sağkalım 23
Şekil 4.9 Cerrahi sınır pozitifliğine göre genel sağkalım 24
Şekil 4.10 Hastalıksız sağkalım analizi 25
Şekil 4.11 TKO'ya göre hastalıksız sağkalım 26
Şekil 4.12 Tümör odak sayısına göre hastalıksız sağkalım 26
Şekil 4.13 İkinci primer açısından hastalıksız sağkalım 27
Şekil 4.14 Yaşa göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım 28
Şekil 4.15 Hava bronkogramı varlığına göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım 28
Şekil 4.16 Plevral çekinti varlığına göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım 29
Şekil 4.17 Patolojik boyuta göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım..... 29
Şekil 4.18 Lobektomi yapılan solid ve subsolid nodüllerde hastalıksız sağkalım..... 36
Şekil 4.19 Wedge rezeksiyon yapılan solid ve subsolid nodüllerde hastalıksız sağkalım 37
Şekil 4.20 Solid nodüllerde rezeksiyon tipine göre hastalıksız sağkalım..... 38
Şekil 4.21 Subsolid nodüllerde rezeksiyon tipine göre hastalıksız sağkalım 38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 IASLC/ATS/ERS Akciğer Adenokarsinoma Sınıflaması 4

Tablo 4.1 Nodüllerin radyolojik ve patolojik boyutlarının karşılaştırılması 14

Tablo 4.2 Nodül yapısınına göre patolojik grupların dağılımı 15

Tablo 4.3 Hastaların genel özellikleri 17

Tablo 4.4 Kaplan-Meier Testi için p değerleri 30

Tablo 4.5 Cox Regresyon Analizi sonuçları 32

Tablo 4.6 Solid ve subsolid nodüllerin özellikleri 35

1. GİRİŞ

Çok dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi (BT)'nin artan kullanımı ile akciğer nodülleri hakkındaki bilgimiz giderek artmaktadır. Günümüzde saf buzlu cam (SBC) ve kısmi solid buzlu cam (KSBC) nodülleri içeren subsolid nodüller, özellikle bu nodüllerin erken evre periferik akciğer adenokanseri ile olan yakın ilişkileri nedeniyle yoğun bir araştırma konusudur.

Akciğer nodülü, lezyon kenarının en az üçte ikisinin akciğer parankimi ile çevrili olduğu, çapı 3 cm'den küçük, eşlik eden lenfadenopati, atelektazi ve tıkanmaya bağlı pnömoninin olmadığı radyolojik opasite olarak tanımlanabilir (1). BT'nin artan kullanımı ile birlikte günümüzde %7'ye varan oranlarda pulmoner nodül tespit edilebilmektedir (2). Yapılan geniş ölçekli çalışmalarda bu nodüllerde malignite insidansı %1,1-12 olarak hesaplanmaktadır (3). Pulmoner nodüller erken evre akciğer kanserini işaret edebileceği ve cerrahi tedavi ile kür şansı olduğu için etiyolojinin doğru şekilde belirlenmesi hayati önem taşımaktadır.

Akciğer nodülleri solid ve subsolid nodüller olarak ikiye ayrılabilir. Solid nodüller akciğer parankim yapısını tamamen kapatan yumuşak doku dansitesinde lezyonlardır. Subsolid nodüller saf ve kısmi solid buzlu cam nodülleri olarak ikiye ayrılır. Saf buzlu cam nodülleri; çevre yumuşak dokuya göre daha düşük dansitede damar bronş gibi parankimal yapıları kapatmayan fokal artmış dansite alanları olarak tanımlanır. Kısmi solid buzlu cam nodülleri ise hem buzlu cam, hem de solid bileşeni olan nodüllerdir (4).

Subsolid nodüllerin optimal değerlendirmesi için ince kesit tomografi görüntülemesi gerekmektedir (kesit kalınlığı $\leq$2,5 mm, ideali 1 mm). Subsolid nodül saptanan hastaların çoğuna radyolojik takip gerekmesi nedeniyle, takiplerde hastaları aşırı radyasyon maruziyetinden kurtarmak için düşük doz BT tekniği tercih edilebilir (5). Akciğer kanseri taramalarında subsolid nodüller temel taramalarda görülen nodüllerin %19'unu oluşturmaktadır (6). Çalışmalarda bu nodüllerin %37-70 kadarının geçici olduğu, çoğunun infeksiyöz veya inflamatuar bir duruma işaret ettiği

ve kendiliğinden veya antibiyoterapi ile kaybolduğu gösterilmiştir (7). Değişikliklerin çoğu nodüllerin ilk 3 aydaki takibinde ortaya çıkmaktadır (8). Genç yaş, kanda eozinofili, poligonal şekil geçici nodüllerin özellikleri olarak sayılabilir (9). Kalıcı subsolid nodüllerin malignite oranı solid nodüllere göre daha yüksektir. Henschke ve ark.'nın (6) yaptıkları bir çalışmada düşük doz tarama tomografisi çekilen hastalarda saptanan subsolid nodüllerin % 34'ü malign olarak tespit edilirken, solid nodüllerin %7'sinde malignite tespit edilmiştir. Aynı çalışmada SBC nodüllerin %18'i, KSBC nodüllerin %63'ü malign olarak raporlanmıştır. Kim ve ark.'nın (10) yaptığı retrospektif bir çalışmada kalıcı buzlu cam nodüllerinin %25 kadarı fokal fibrozis, inflamasyon gibi benign etiyolojilere bağlı görülürken, %75'i preinvazivden invazive değişen periferik akciğer adenokarsinomu histolojisine sahipti. Kalıcı subsolid nodüllerle ilgili kesin benign malign ayrımı yapılmasını sağlayacak morfolojik özellikler henüz belirlenebilmiş değildir.

Bu çalışmada Ocak 2007-Kasım 2015 tarihlerinde erken evre (Evre I) akciğer adenokarsinomu 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 incelenmiş, hastalar nodül yapılarına göre gruplandırılarak solid ve subsolid nodüller arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır.

Bu sayede erken evre akciğer adenokarsinomu histopatolojik alt tipleri ile radyolojik, klinik ve intraoperatif verilerin korelasyonu sağlanarak, bütüncül bir bakış açısıyla bu yeni ve tartışmaya açık konuda mevcut prognostik faktörlerin Türk toplumunda tek merkezli bir çalışmada değerlendirilmesi, yeni prognostik faktörlerin tanımlanabilmesi, subsolid nodüllerin cerrahi yönetimi konusunda yol gösterici tavsiyelerde bulunabilmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Adenokarsinom, Amerika'da sigara içen ve içmeyenlerde en sık rastlanan akciğer kanseri histolojik tipidir. İnsidansı son 30 yılda giderek artmakta olup şu an bütün akciğer kanseri tiplerinin %22,5'ini oluşturmaktadır (11). Akciğer kanseri tarama programlarında ise tespit edilen yeni vakaların %85'inin adenokarsinom olduğu belirtilmektedir (12). Türkiye'de adenokarsinom görülme oranı 2012 verilerine %37,9 olup yassı hücreli karsinomdan sonra ikinci sıradadır (13).

2011 yılında ''International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society /European Respiratory Society'' (IASLC/ATS/ERS) akciğer adenokarsinomu ile ilgili yeni bir sınıflama yayınladı. Bu sınıflamanın esas amacı bronkoalveolar hücreli karsinom, karışık alt tip gibi kavramları ortadan kaldırmaktı. Yeni sınıflamaya göre atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) halen adenokarsinomun öncül preinvaziv lezyonu olarak kabul edilmektedir. 5 mm'den küçük atipik tip II pnömosit veya klara hücrelerinin alveol duvarını kaplayan fokal proliferasyonu olarak tanımlanabilir.

Yeni sınıflamadaki önemli bir değişiklik adenokarsinoma in situ tanımıdır (AİS). AİS saf lepidik büyüme paterni gösteren ikinci preinvaziv grubun adıdır. Lepidik büyüme çoğalan tümör hücrelerinin etraf alveolar yapıları bozmadığı büyüme şeklidir. 3 cm'den küçük stromal, vasküler, plevral invazyon göstermeyen adenokarsinom olarak tanımlanabilir. Nonmusinöz, müsinöz, miks tip gibi alt grupları olsa da çoğu nonmüsinözdür.

Minimal invaziv adenokarsinoma (MİA) da yeni eklenen önemli bir alt grubu temsil etmektedir. Baskın olarak lepidik büyüme gösteren 5 mm'den daha az stromal invazyon yapmış 3 cm'den küçük adenokarsinomlardır. Lenfatik, kan damarı, plevra invazyonu veya tümör nekrozu varsa bu tanımdan uzaklaşılır. Preinvaziv ve minimal invaziv lezyonların ortak özelliği tam olarak çıkarıldıklarında %100 hastalıksız sağkalım sağlanmasıdır (14).

Miks tip adenokarsinom terimi de yeni evrelemede kullanımdan kaldırılmıştır. Bunun yerine invaziv adenokarsinomlar için (5 mm'den fazla stromal invazyonu olanlar) baskın histolojik tiple birlikte, eşlik eden diğer histolojik tipler semikantitatif olarak %5 azalan değerlerlerle belirtilmiştir. Major histolojik paternler lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid tiplerdir.

Yeni tanımlanan bir diğer adenokarsinoma (ADK) alt sınıfı da lepidik baskın adenokarsinomadır (LBA). Lenfatik, kan damarı, plevra invazyonu olan tümör nekrozu içeren minimal invaziv adenokarsinom için bu terimin kullanılması önerilmektedir. Önceden kullanılan müsinöz bronkoalveolar karsinom terimi yerine invaziv musinöz adenokarsinom teriminin kullanılması kararlaştırılmıştır (14).

Tablo 2.1 IASLC/ATS/ERS Akciğer Adenokarsinoma Sınıflaması

Preinvaziv Lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ
Nonmüsinöz
Müsinöz
Karışık müsinöz/nonmüsinöz
Minimal İnvaziv Adenokarsinoma
Nonmüsinöz
Müsinöz
Karışık müsinöz/nonmüsinöz
İnvaziv Adenokarsinoma
Lepidik baskın
Asiner baskın
Papiller baskın
Mikropapiller baskın
Solid baskın
İnvaziv Adenokarsinom Varyantları
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
Kolloid
Fetal
Enterik

Yapılan birçok çalışmada periferik adenokarsinomlar için BT bulguları ile histopatolojik sonuçlar arasında sıkı bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca Pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) ile histopatoloji arasındaki ilşkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yüksek riskli hastalarda yapılan BT tarama çalışmaları, küçük akciğer nodüllerine özellikle de buzlu cam özellikleri içerenlerine ilgiyi artırmıştır. Buzlu

cam opasitesi içeren nodüller akciğer adenokarsinomu içerisinde özellikle preinvaziv ve minimal invaziv histopatolojik alt tiplerle ilişki göstermektedir.

Subsolid nodüllerin ayırıcı tanısında periferik adenokarsinoma, fokal inflamasyon, fokal fibrozis, organize pnömoni yer almaktadır (15). Bu nodüllerin BT sınıflamasının yapılabilmesi için özel kılavuzlar gerekmektedir. Doğru şekilde boyutlarının ölçülebilmesi, büyüme hızlarının değerlendirilmesi, malign dejenerasyon bulgularının ortaya konması, prognostik faktörlerin belirlenmesi yoğun çalışma gerektirmektedir.

Özellikle bakılması gereken BT bulguları boyut, dansite, şekil ve büyüme hızıdır. Tümör kaybolma oranı, buzlu cam alanı oranı, histogram analizi gibi objektif ölçümler de kullanılabilir. 2011 tarihli prospektif bir Japon çalışmasında radyolojik olarak periferik noninvaziv akciğer adenokarsinomu ≤2 cm uzun çapa sahip, ≤0,25 konsolidasyon/tümör oranı olan lezyonlar olarak tarif edilmiştir (16).

BT'de AAH 5 mm'den küçük saf buzlu cam nodülü şeklinde görülme eğilimindedir (17). Nonmüsinöz AİS daha çok 5 mm'den büyük saf buzlu cam nodülleri şeklinde görülür. Ayrıca yapısal kollapsa bağlı kısmi solid buzlu cam nodülleri şeklinde de görülebilir (18). Müsinöz AİS nadirdir ve tek solid nodül şeklinde görülebilir. AİS'ler tam olarak çıkarıldıklarında hastalıksız sağkalım oranı %100'dür (19).

Yeni bir sınıf olması nedeniyle MİA radyolojik bulguları henüz tam olarak tanımlanmış değildir. Nonmüsinöz MİA saf buzlu cam veya solid bileşeni ≤5 mm olan kısmi solid buzlu cam nodülleri olarak görülebilir. Müsinöz MİA daha az sıklıkta tespit edilir ve genellikle solid nodül şeklinde görülür. MİA için de tam olarak çıkarıldığında hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %100'dür (14).

Lepidik baskın invaziv adenokarsinoma genelde solid veya KSBC nodülü şeklinde izlenir. Nadiren SBC nodülü şeklinde görülür (20). KSBC nodülü şeklinde görüldüğünde buzlu cam bileşeni histolojik olarak tümörün lepidik bölümü ile solid bileşeni ise invaziv bölümü ile ilişkilidir (21). Yapılan bazı çalışmalarda invaziv adenokarsinomların BT' deki buzlu cam bileşeni oranının yüksekliği en büyük tümör

çapından bağımsız olarak daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (22,23). Bu nedenle KSBC nodüllerinin solid ve buzlu cam bileşeni oranlarının doğru ölçümü prognoz açısından önem taşımaktadır.

SBC ve %50'nin üzerinde buzlu cam bileşeni olan KSBC nodüllerinde lenf nodu metastazının nadiren görülmesi nedeniyle bu nodüller için standart lobektomi yerine minimal invaziv wedge veya segmentektomiyi karşılaştıran çalışmalar yapılmaktadır (24,25). Japonya'da (JCOG0802/WJOG4607L) ve Amerika'da (CALGB-140503) bu konuda halen yürütülmekte olan 2 adet faz III randomize prospektif çalışma vardır. Bu çalışmalarda ≤2 cm periferik küçük hücreli dışı akciğer kanseri için standart lobektomi ve sınırlı akciğer rezeksiyonları karşılaştırılmaktadır. Sonuçlarının önümüzdeki yıllarda açıklanması beklenmektedir.

Geri kalan invaziv adenokarsinoma alttipleri genelde solid veya solid bileşeni baskın nodüller şeklinde görülür. Prognozları özellikle de solid ve mikropapiller alt tiplerde lepidik baskın tipe göre daha kötüdür (14).

Subsolid nodüller tek veya çok odak şeklinde görülebilirler. Kim ve ark.'nın (26) çalışmasında çok odaklı hastalıkta preinvaziv lezyon daha sık iken, tek lezyonlarda invaziv adenokarsinom oranı daha yüksek bulunmuştur. Son yıllarda EGFR, K-RAS ile yapılan mutasyon profili çalışmalarında çok odaklı subsolid nodüllerin intrapulmoner metastazdan ziyade senkron primer akciğer tümörünü gösterdiği tespit edilmiştir (27). Bu konu tedavi seçimi ve prognoz açısından çok önem arz etmektedir. Şöyle ki intrapulmoner metastaz ileri evre hastalığı ve kemoterapi ihtiyacını gösterirken, senkron tümörlerde cerrahi tedavi ile uzun dönem sağkalımlar elde edilebilmektedir.

Ekstrapulmoner tümörü olan hastalarda subsolid nodüller metastatik hastalıktan daha çok primer akciğer tümörünü gösterme eğilimindedir. Park ve ark.'nın (28) bir çalışmasında meme, mide, kolon adenokarsinomları olan hastalarda rezeke edilen 59 subsolid nodülün %67'si malign olarak raporlanmasına rağmen hiçbirisi metastazla uyumlu bulunmamış. Subsolid nodüllerin yavaş büyüdükleri bilindiği için, hızlı boyut artışı görüldüğünde öncelikle infeksiyöz ve inflamatuar

durumlar, daha düşük olasılıkla da ekstrapulmoner tümörü olan hastalarda metastaz değerlendirilmelidir (29).

PET/BT'nin lepidik bileşeni baskın adenokarsinomlarda özellikle SBC nodülü şeklinde görülenlerde hassasiyetinin düşük olduğu bilinmektedir (30). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde bölgesel ve uzak metastazları saptamada PET/BT'nin etkinliği bilinmesine rağmen özellikle SBC nodüllerinin lenf nodu ve uzak metastaz yapma sıklıklarının çok az olması nedeniyle bu nodüller için kullanım avantajı gözükmemektedir (31). %50'den daha fazla buzlu cam bileşeni olan KSBC nodülleri için de nodal veya uzak metastaz ve cerrahi sonrası nüks oranları son derece düşüktür. Buna rağmen Okada ve ark.'nın (32) bir çalışmasında %50'den fazla buzlu cam bileşeni olan KSBC nodüllerinde %6'ya kadar nodal metastaz ve %4 civarında nüks görülebildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada SUVmax 1,5'den küçük nodüllerde lenf nodu metastazı ve nüks oranları %1'e inmektedir. Bu da bize özellikle solid bileşeni 1 cm'den büyük olan KSBC nodüllerinin değerlendirmesinde PET/BT kullanımının önemli olabileceğini göstermektedir.

Solid bileşeni baskın nodüllerde SUVmax değerleri ile histopatolojik korelasyonu inceleyen çalışmalar günümüzde yoğun olarak yapılmaktadır. 222 Evre I akciğer adenokarsinomunu içeren geriye dönük bir çalışmada yüksek SUVmax değerleri, yüksek evre histopatoloji ve artmış nüks riski ile ilişkili bulunmuştur (33).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda düşük doz BT ile yapılan taramaların, akciğer kanserini daha erken ve tedavi edilebilir evrede yakalama oranını artırdığı, hastalığa özel ölüm oranlarını %20 düşürdüğü gösterilmiştir (34). Buna rağmen taramalarda tespit edilen akciğer tümörlerinin %25'inin tedavisiz bırakılsalar da uysal doğası veya eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle ölüme neden olmayacağı tahmin edilmektedir (35). Buna aşırı tanı taraf tutması denmektedir. Bu durum özellikle lepidik bileşeni baskın yavaş büyüme hızına sahip subsolid nodüller için önemlidir. Takashima ve ark.'nın (36) düşük doz BT taramalarında tespit edilen periferik akciğer kanserleri üzerine bir çalışmasında tümör hacim katlanma zamanları AAH için 988±470 gün, AİS için 567±168 gün, invaziv adenokarsinoma için

384±212 gün, periferik yassı hücreli karsinom için 122±68 gün olarak tespit edilmiştir.

Düşük agresifliklerine rağmen SBC nodüllerinin bir kısmının invaziv adenokarsinoma dönüşmeye yatkın olduklarını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Takashima ve ark.'nın (37) bir başka çalışmasında BT ile takip edilen 48 subsolid nodülün başlangıçta %56'sı SBC nodülü şeklinde görülürken, %75'inde nodülde boyut artışı, %17'sinde solid bileşen ortaya çıkışı izlenmiş. Başka bir çalışmada ise akciğer kanseri hikayesi ve tümörün en büyük çapının 10 mm'den büyük oluşu kalıcı subsolid nodüllerde boyut artışı için risk faktörleri olarak belirtilmiştir (38). Sağkalım üzerine katkısı henüz tam olarak gösterilmese de subsolid nodüllerin yakın radyolojik takibinin progresyonun erken yakalanmasını sağlayacağı gösterilmiştir (39). Bazı çalışmalarda gösterildiği üzere takiplerde tümör boyutunun küçülmesi veya tümör kenarlarının daha düzgün hale gelmesi şüpheli nodüllerde takibi bırakmaya gerekçe olmamalıdır (35). Daha da önemlisi özellikle SBC nodüllerinde 2 yıllık takip süresi benign etiyolojiyi tespit etmek için yeterli değildir (15).

Mevcut bilgiler ışığında subsolid nodüllerin yönetimi ile ilgili çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlardan en günceli Fleischner Derneği'nin 2013 yılında yayınlanan "BT'de tespit edilen subsolid pulmoner nodüllerin yönetimi ile ilgili tavsiyeler" başlıklı kılavuzudur (4). Bu kılavuzda da adenokarsinomların genç ve sigara içmeyen populasyonda sıklığının artması nedeniyle düşük ve yüksek riskli gruplar tanımlanmamıştır. Kılavuzların hasta özelinde değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tek 5 mm'den küçük SBC nodülleri genelde AAH' yi gösterir ve ek takibe gerek yoktur (4). Çoklu 5 mm'den küçük SBC nodüllerinde, hasta sigara içicisi veya sigarayı bırakmış ise ve BT tarama programında ise 1 yıl sonra BT ile takip önerilebilir.

5 mm'den büyük tek SBC nodülleri için 3 ay sonra kalıcılığının değerlendirilmesi amacıyla takip BT çekilmesi önerilir. Nodül kalıcı ise en az 3 yıl boyunca yıllık takip BT'leri ile değerlendirme yapılmalıdır. Bu süre boyunca nodülde gerileme izlenmezse nodülün yüksek ihtimalle AAH veya AİS olduğu düşünülür.

Çok küçük bir kısmında invaziv adenokarsinom görülebilmesine rağmen iğne biyopsisi nadiren önerilir. Boyutunda veya dansitesinde artış, solid bileşen ortaya çıkışı izlenen özellikle 1 cm'den büyük lezyonlarda cerrahi tedavi önerilir. PET/BT bu aşamada ek bilgi sağlamayacağı için önerilmez (4).

Tek KSBC nodüllerinde de kalıcılığın değerlendirilmesi için 3 ay sonra takip BT çekilmesi önerilir. Kalıcı olanlarda solid bileşen 5 mm'den küçük ise en az 3 yıl boyunca yıllık BT takibi önerilir. Bu nodüller genelde AİS veya MİA'ya karşılık gelir ve konservatif tedavi yaklaşımı önerilebilir. Nodül kalıcı ise ve solid bileşen 5 mm'den büyük ise biyopsi ya da cerrahi rezeksiyon önerilir. Nodül boyutu 10 mm'den büyük ise PET/BT ile değerlendirme yapılabilir. Cerrahi tedavi düşünülmüyorsa iğne biyopsisi yapılabilir (4).

Çoklu subsolid nodüllerde nodüllerin hepsi 5 mm'den küçük iyi sınırlı SBC nodülleri ise 2 ve 4. yıllarda takip BT'leri çekilerek değerlendirme yapılması önerilir. Nodüllerden en az birisi 5 mm'den büyükse ancak baskın nodül bulunmuyorsa 3 ay sonra kontrol BT çekilmesi, değişiklik yoksa en az 3 yıl boyunca yıllık BT çekilerek takip edilmesi önerilir. Baskın nodül varlığında yine 3 ay sonra kontrol BT çekilmesi, nodül kalıcı ise özellikle 5 mm'den büyük solid bileşeni varsa tanı ve tedavi girişimleri önerilmektedir. Baskın nodül; 5 mm'den büyük solid bileşeni olan KSBC nodül, 10 mm'den büyük SBC nodül, spiküle kenarlı, baloncuklu görünümde ağsı yapısı olan atipik subsolid nodüller, takiplerde boyut ya da dansite artışı gösteren subsolid nodüller olarak tanımlanabilir. Bilinen müsinöz adenokarsinom hikayesi dışında, çoklu subsolid nodül varlığında intrapulmoner metastaz yerine senkron primer akciğer kanseri düşünülür. Bu durumda nodüllere yapılacak minimal invaziv sublober cerrahi rezeksiyonlarla uzun dönem sağkalım elde edilebilir (4).

Hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası en az 3 yıl boyunca yıllık BT çekilerek takip edilmesi, oluşabilecek yeni lezyonların yakalanması açısından önerilmektedir (4).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2007-Aralık 2015 tarihlerinde, erken evre (Evre I) akciğer adenokarsinomu nedeniyle opere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Adenokarsinomdan farklı histolopatolojisi olan, tümör boyutu >5 cm olan, lenf nodu metastazı saptanan, preoperatif dönemde kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya 165 hasta dahil edildi ve bu hastalara ait 187 adet pulmoner nodül incelendi. Hastalar genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve ikinci primer yönünden hastalıksız sağkalım için prognostik faktörler açısından değerlendirilmiştir. Nodüller yapılarına göre gruplandırılarak solid ve subsolid nodüller arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Hastaların klinik, radyolojik ve patolojik verileri bilgisayar ortamında geriye dönük tarandı. Hastaların rutin değerlendirmesi anamnez, fizik muayene, rutin tam kan, biyokimya analizi, posteroanterior akciğer grafisi, solunum foksiyon testi, elektrokardiyogram, toraks BT, uzak metastaz taraması için kraniyal BT ve PET/BT'yi içermekteydi. Ayrıca bazı hastalara operasyon öncesi tanı için transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, lenf nodu metastazı şüphesi olan hastalara ise transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsi uygulanmıştı. Hastaların evrelemesinde 7. TNM evreleme sistemi kullanılmıştır. Hastalara verilen cerrahi kararı, göğüs cerrahisi haftalık tümör konseyinde nodül yapısına, nodülün boyut artışı ya da malign dejenerasyon bulguları göstermesine, şüpheli nodüllerde biyopsi sonucuna göre oy çokluğu ile alınmıştır.

Nodüllerin boyutuna ve yerleşim yerine göre özellikle 2 cm'den daha küçük uzun çapa sahip subsolid nodüllerde ve solunum fonksiyonları sınırlı hastalarda sublober rezeksiyonlar (wedge/segmentektomi) tercih edilirken; 2 cm'den büyük, solid ve santral yerleşimli nodüllerde hastanın solunum fonksiyonları da uygun ise lobektomi tercih edilmiştir. Hastalara genelde standart posterolateral torakotomi uygulanmış olmakla beraber, uygun vakalarda kas koruyucu mini torakotomi ya da

torakoskopik rezeksiyonlar tercih edilmiştir. Hastaların geneline lob spesifik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır.

Hastalar sağkalım, nüks, ikinci primer akciğer tümörü görülmesi, önceden başka bir tümör nedeniyle tedavi görme, nodül sayısı, sigara içme, tümör lokalizasyonu, nodül yapısı, nodül kenar özelliği; hava bronkogramı, plevral çekinti, psödokavitasyon, kavitasyon varlığı, patolojik tip, patolojik alt tip, patolojik ve radyolojik boyut, tümör kaybolma oranı, PET/BT'de SUVmax değeri, lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, plevra invazyonu varlığı, örneklenen lenf nodu istasyon sayısı, tanı yöntemi, rezeksiyon yöntemi, adjuvan tedavi alma durumu açısından değerlendirilmiştir.

Bu çalışma için AÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket 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 (%) 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.

Genel sağkalım cerrahi ve ölüm gerçekleşmesi arasındaki süreyi, hastalıksız sağkalım rezeksiyon ve nüks gerçekleşmesi arasındaki süreyi, ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım rezeksiyon ve ikinci primer tümörün ortaya çıkışı arasındaki süreyi göstermektedir. Hastalar nüks açısından lokal nüks, uzak nüks olarak gruplandırılmıştır. Lokal 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. Malignite açısından şüpheli subsolid nodüller ve yassı hc'li tümörler ikinci primer tümörler olarak sınıflandırılmıştır.

Tümör kaybolma oranı (TKO) bilgisayarlı tomografide mediasten ve parankim pencerelerinde ölçülen en uzun çap ile buna dik olan çapın çarpımı sonucu

elde edilen sonuçlar oranlanarak elde edilmiştir (1-uzun çap mediasten x dik çap mediasten / uzun çap parankim x dik çap parankim) x 100.

Çalışmamızda SUVmax için eşik değer hesaplamak amacıyla ROC eğrisi analizi kullanılmış olup olası eşik değer için 2 kestirimde bulunulmuştur. Bunlar SUVmax 4 ve 5,6 olup hepsi için nüks ve sağkalım üzerine Kaplan-Meier analizi yapılmıştır.

Patolojik tiplendirme 2011 yılında yayınlanan IASLC/ATS/ERS adenokarsinom sınıflamasına göre yapıldı. Patolojik alt tiplendirmesi yapılan 141 invaziv adenokarsinom 3 gruba ayrıldı. 1.grup: lepidik baskın tip, 2.grup: asiner veya papiller baskın tip, 3. grup: mikropapiller veya solid baskın veya diğer alt tipler.

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

$p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların genel özellikleri

Çalışmaya 165 hasta dahil edildi ve bu hastalara ait 187 adet pulmoner nodül incelendi. Bu hastaların cinsiyet dağılımı 114 (%69) erkek , 51 (%31) kadın şeklindeydi. Hastaların yaşı 29-82 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması 64,9'du. Hastaların 81 (%49) tanesi 65 yaş üstünde iken, 84 (%51) tanesi 65 yaş ve altında idi.

Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın 13 tanesinin birden fazla, opere edilen nodüle sahip olduğu görüldü. Bu 13 hastanın 5 tanesi bir kez, 6 tanesi iki kez, 2 tanesi 3 kez opere edilmişti. 13 hastadan toplam 35 adet nodül çıkarılmıştı.

Nodüllerin 61 (%32,6) tanesi sağ üst lob, 15 (%8) tanesi orta lob, 34 (%18,2) tanesi sağ alt lob, 49 (%26,2) tanesi sol üst lob, 28 (%15) tanesi sol alt lob yerleşimliydi.

28 hastanın hiç sigara içmediği, 137 hastanın hayatının bir döneminde sigara içtiği tespit edildi. Hiç sigara içmeyenlerin %75'i kadın, sigara içenlerin %78,1'i erkek idi. Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde sigara içenlerde içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla invaziv adenokarsinom görüldüğü tespit edildi (%89, %65 p:0,001).

Radyolojik olarak nodüllerin 34 (%18,2) tanesi ≤10 mm, 80 (%42,8) tanesi 11-20 mm, 56 (%29,9) tanesi 21-30 mm, 17 (%9,1) tanesi >30 mm boyuta sahipti.

Nodüller patolojik boyutlarına göre sınıflandırıldığında 30 (%16) tanesinin ≤10 mm, 82 (%43,9) tanesinin 11-20 mm, 69 (%36,9) tanesinin 21-30 mm, 6 (%3,2) tanesinin >30 mm olduğu görüldü. Nodüllerin radyolojik ve patolojik boyutları karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p:0,000).

Tablo 4.1 Nodüllerin radyolojik ve patolojik boyutlarının karşılaştırılması

	Patolojik Boyut (mm) (n:sayı)				
Radyolojik Boyut (mm)	≤10	11-20	21-30	>30	**Toplam**
≤10	21	13	0	0	**34**
11-20	9	56	14	1	**80**
21-30	0	11	44	1	**56**
>30	0	2	11	4	**17**
Toplam	**30**	**82**	**69**	**6**	**187**

Tümör kaybolma oranı için %25 eşik değer olarak kabul edildiğinde nodüllerin %39'unun %25 veya daha az, %61'inin ise %25'ten daha fazla TKO'ya sahip olduğu görüldü.

Bilgisayarlı tomografi görüntüleri yeniden değerlendirilen nodüllerin %46,4'ü düzensiz, %17,9'u lobule, %30,7'si spiküle, %5'i düzgün kenar yapısına sahipti. 20 (%14,3) tanesinde hava bronkogramı, 39 (%27,9) tanesinde plevral çekinti, 18 (%12,9) tanesinde psödokavitasyon, 9 (%6,4) tanesinde kavitasyon izlenmiştir.

Nodüllerin 13 (%7) tanesi saf buzlu cam, 58 (%31) tanesi kısmi solid buzlu cam, 116 (%62) tanesi solid nodül yapısında idi. Nodüllerin 19 (%10,2) tanesi AİS, 9 (%4,8) tanesi MİA, 159 (%85) tanesi adenokarsinom patolojisine sahipti. Nodül yapısına göre patolojik grupların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,000).

Tablo 4.2 Nodül yapısınına göre patolojik grupların dağılımı

	AİS n (%)	MİA n (%)	ADK n (%)	**Toplam** n (%)
SBC	8 **(61,5)** *(42,1)*	1 **(7,7)** *(11,1)*	4 **(30,8)** *(2,5)*	13 **(100)**
KSBC	7 **(12,1)** *(36,8)*	6 **(10,3)** *(66,7)*	45 **(77,6)** *(28,3)*	58 **(100)**
Solid	4 **(3,4)** *(21,1)*	2 **(1,7)** *(22,2)*	110 **(94,8)** *(69,2)*	116 **(100)**
Toplam	19 *(100)*	9 *(100)*	159 *(100)*	187 (100)

Patolojik alt gruplara bakıldığında 1.grupta 40 (%28,4), 2.grupta 73 (%51,8), 3. grupta 28 (%19,8) invaziv adenokarsinom olduğu izlendi. 9 AİS'in 2 (%22,2) tanesinin müsinöz, 7 (%77,8) tanesinin nonmüsinöz olduğu görüldü. 5 MİA'ın 1 (%20) tanesinin müsinöz, 4 (%80) tanesinin nonmüsinöz olduğu görüldü.

Nodüllerin 12 (%6,4) tanesinde lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon, 7 (%3,7) tanesinde cerrahi sınır pozitifliği, 49 (%26,2) tanesinde plevra invazyonu saptanmıştır. 37 (%19,7) tanesinde lenf nodu örneklemesi yapılmazken, 150 (%80,3) nodül için ortalama 4,5 (1-10) istasyonda lenf nodu örneklemesi yapılmıştır.

Nodüllerin 43 tanesinde ALK gen mutasyonu bakılmış olup, hiçbirinde mutasyon izlenmemiştir. 37 tanesinde EGFR gen mutasyonu bakılmış olup, 6 (%16,2) tanesinde pozitif bulunmuştur. Birer nodül için BRAF ve KRAS mutasyonları bakılmış olup ikisi de negatif bulunmuştur.

Nodüllerin 22 (%11,8) tanesine preop, 94 (%50,2) tanesine wedge+frozen, 42 (%22,5) tanesine pnömotomi+frozen, 29 (%15,5) tanesine uzun takip patoloji sonucu ile tanı konulmuştur.

Nodüllerin 118 (%63,1) tanesine lobektomi, 16 (%8,6) tanesine segmentektomi, 53 (%28,3) tanesine wedge rezeksiyon uygulanmıştır.

Nodüllerin 89 (%47,6) tanesi pT1a, 46 (%24,6) tanesi pT1b, 52 (%27,8) tanesi pT2a olarak sınıflandırıldı. Patolojik evrelere göre 135 (%72,2) tanesi Evre IA, 52 (%27,8) tanesi Evre IB olarak değerlendirildi.

13 hastaya tümör boyutu veya cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmişti.

15 hastanın ameliyat sonrası takip bilgisine ulaşılamadı. Takip bilgilerine ulaşılabilen 150 hastanın 21 tanesinde lokal (n:9) veya uzak (n:12) nüks izlenmiştir. 3 hastanın takibinde yassı hücreli tümör, 14 hastanın takibinde ikinci primer olarak kabul edilen yeni gelişimli subsolid nodüller izlenmiştir.

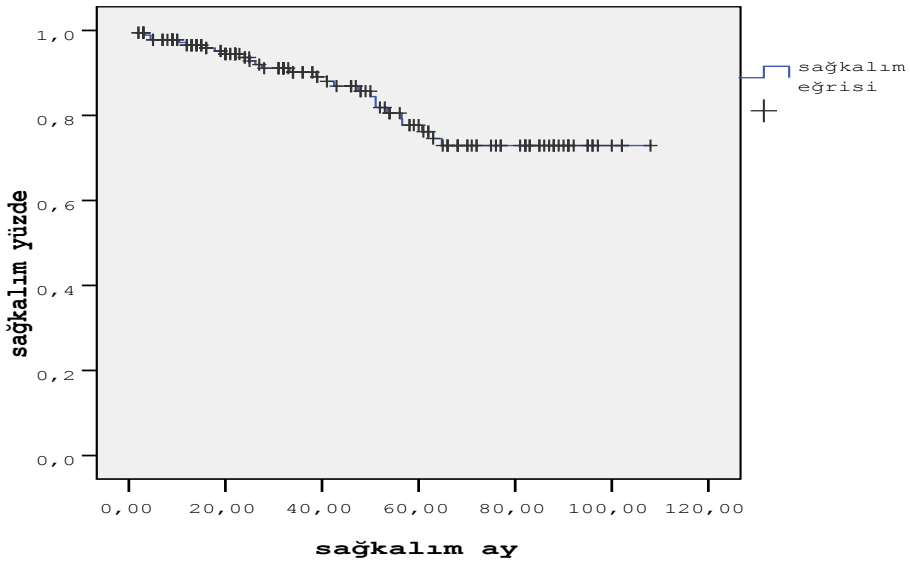
21 (%12,8) hastanın ex olduğu tespit edildi. 1 hastanın sağkalım bilgisine ulaşılamadı. 44 (%26,6) hasta daha önce herhangi bir tümör nedeniyle tedavi (cerrahi ya da cerrahi dışı) görmüştü.

Tablo 4.3 Hastaların genel özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı	%
Yaş		
>65	81	51
≤65	84	49
Cinsiyet		
e	114	69
k	51	31
Odak sayısı		
tek	138	83,6
çok	27	16,4
Lokalizasyon		
sağ üst	61	32,6
orta	15	8
sağ alt	34	18,2
sol üst	49	26,2
sol alt	28	15
Sigara		
içenler	28	17
içmeyenler	137	83
Nodül yapısı		
saf	13	7
karışık	58	31
solid	116	62
Patolojik T evresi		
T1a	89	47,6
T1b	46	24,6
T2a	52	27,8
Patolojik Evre		
1A	135	72,2
1B	52	27,8
Patolojik gruplar		
AİS	19	10,2
MİA	9	4,8
ADK	159	85
Rezeksiyon		
lobektomi	118	63,1
segmentektomi	16	8,6
wedge	53	28,3
Nüks		
lokal	9	5,8
uzak	12	7,8
İkinci primer	17	11,1
Ex	21	12,8

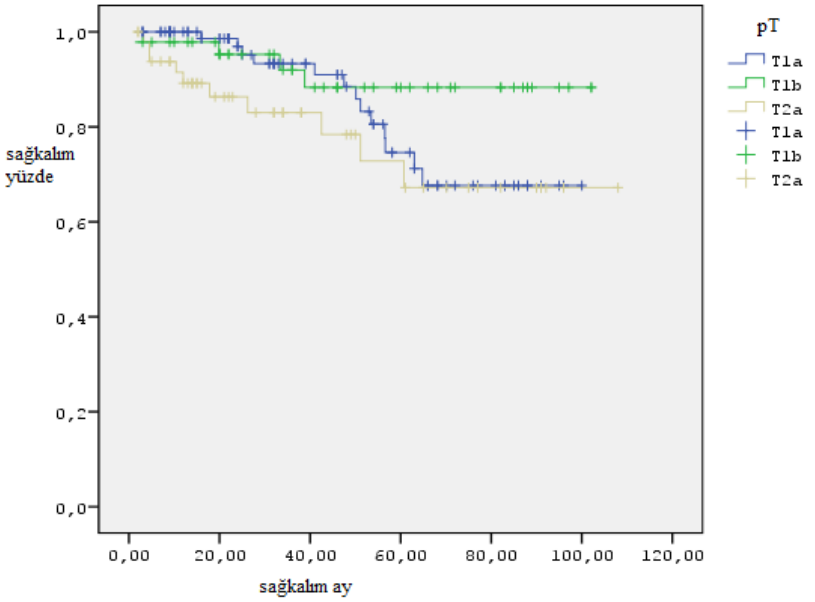
Genel sağkalım analizi

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %77, ortalama sağkalım süresi 89,6 ± 3,1 ay olarak hesaplandı. Ortanca izlem süresi 34 aydır (1,3-108 ay).

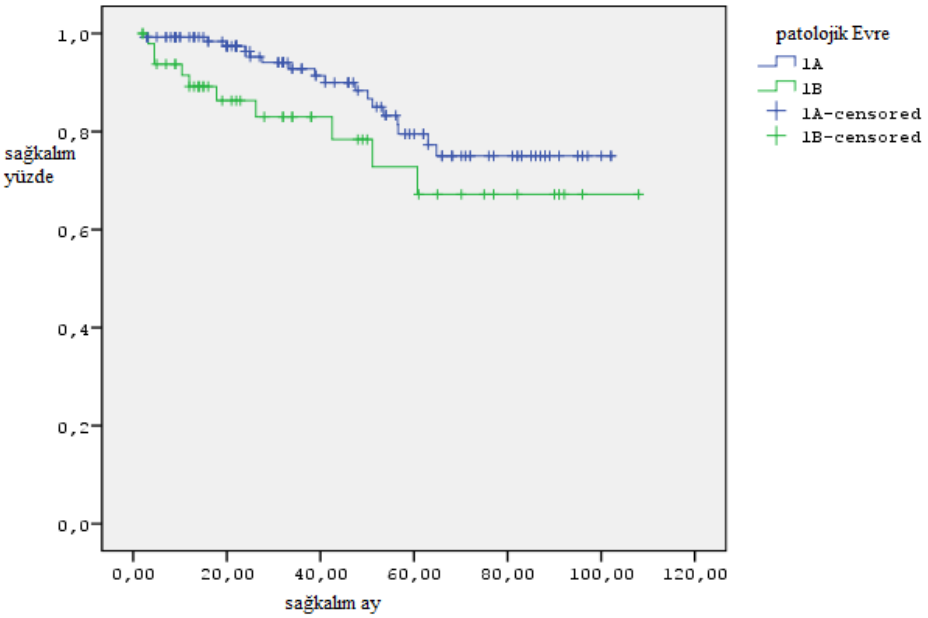


Şekil 4.1 Genel sağkalım analizi

Hastalarda patolojik T gruplarına ve patolojik evrelerine göre yapılan sağkalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,148 – p:0,096).

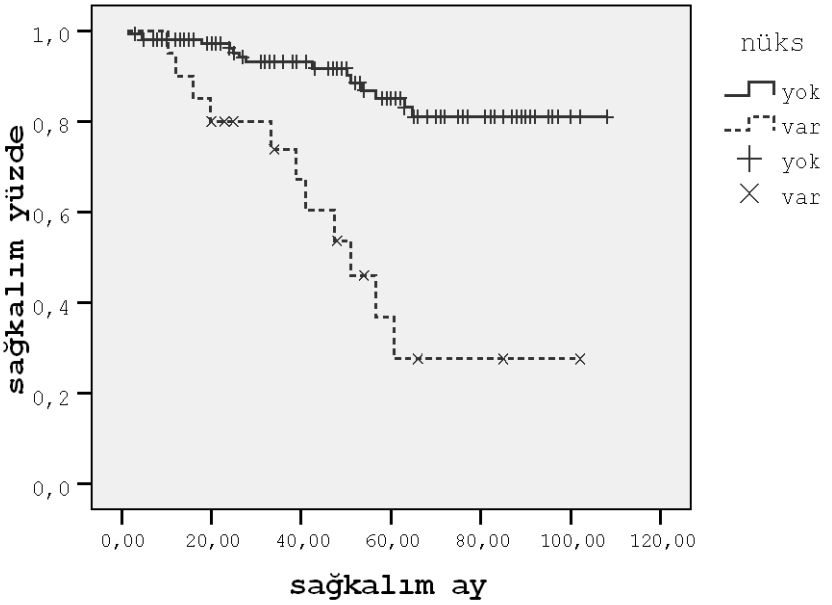


Şekil 4.2 Patolojik T evresine göre sağkalım



Şekil 4.3 Patolojik evrelere göre sağkalım

Nüks olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %27, nüks olmayanlarda %85 hesaplanmış olup, sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000).

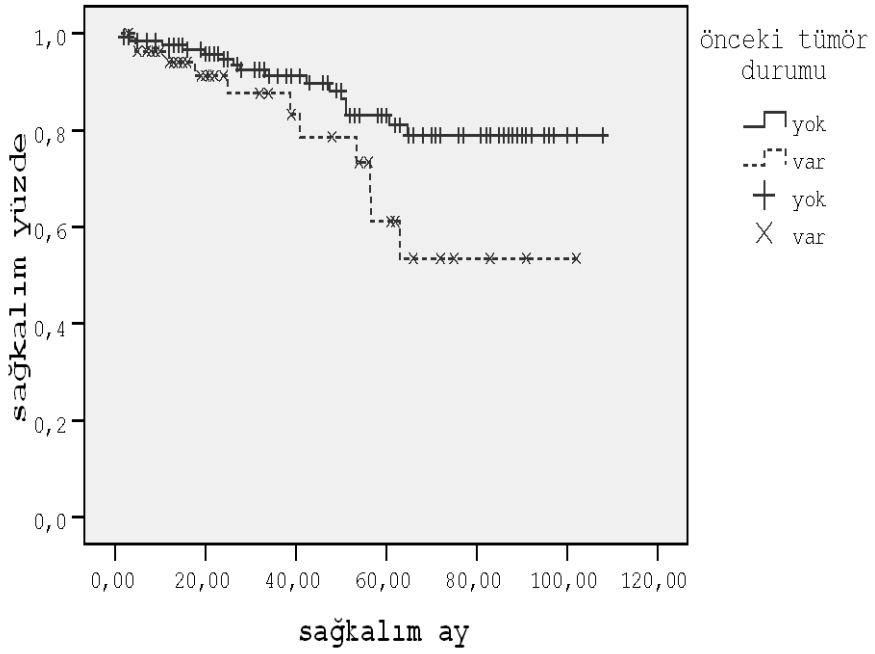


Şekil 4.4 Nüks durumuna göre genel sağkalım

Erkek hastalarda ortalama sağkalım 82,7 ± 3,5 ay, kadın hastalarda 96,7 ± 4,7 ay olarak hesaplandı, anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,161).

Hastalar arasında yaş gruplarına göre de anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p:0,287).

Hastalar önceden tümör nedeniyle tedavi görme durumuna gruplara ayrıldığında daha önce başka bir tümör nedeniyle tedavi gören grubun görmeyenlere göre, 5 yıllık sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (%61, %83, p:0,034).

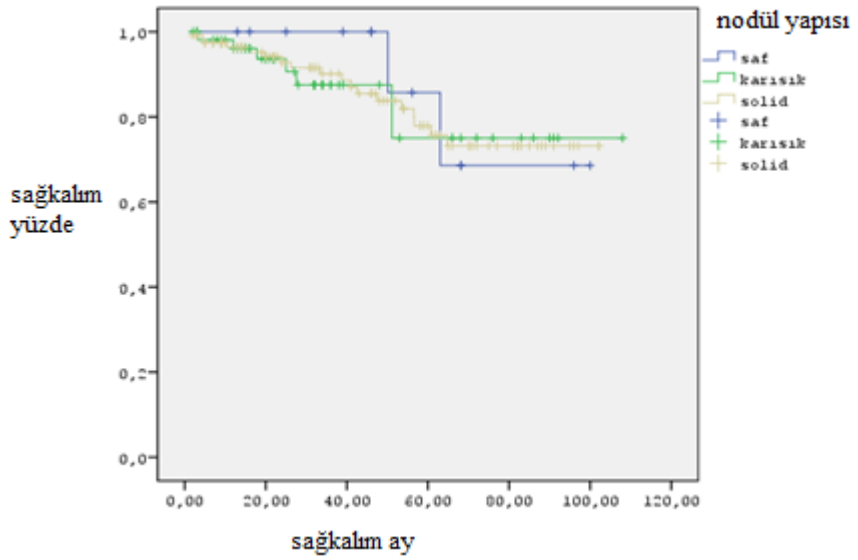


Şekil 4.5 Önceki tümör durumuna göre genel sağkalım

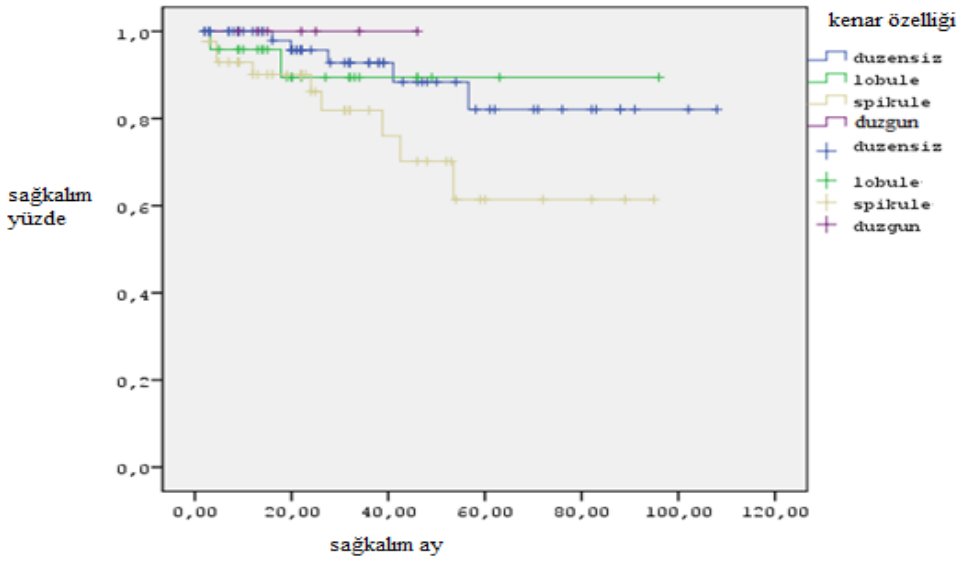
Sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p:0,256).

Hastalar nodül yapısına (saf, solid ve karışık) ve kenar özelliklerine (düzgün, lobule, düzensiz, spiküle) göre gruplandırıldıklarında da anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p:0,946 - p:0,170).

Hava bronkogramı, psödokavitasyon, kavitasyon varlığına göre yapılan gruplandırmada hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p:0,699-p:0,314-p:0,273).



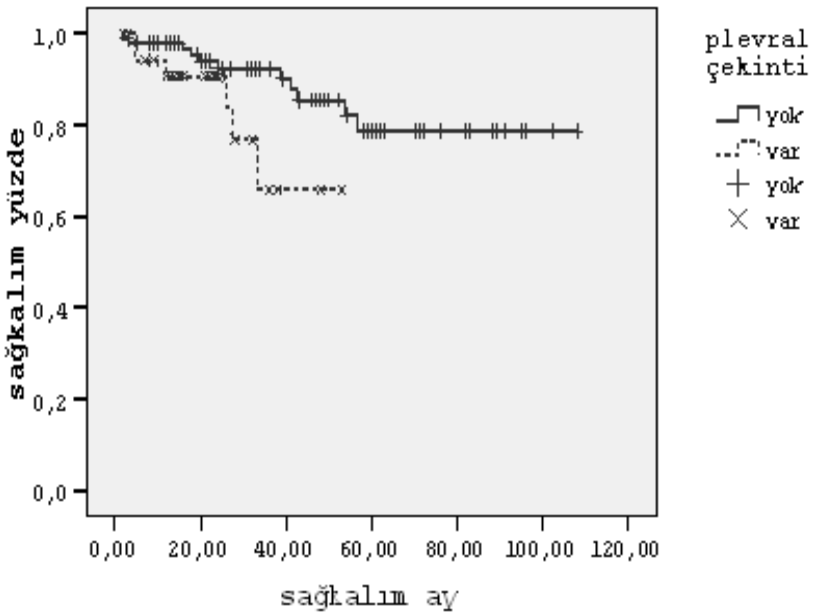
Şekil 4.6 Nodül yapısına göre genel sağkalım



Şekil 4.7 Nodül kenar özelliğine göre genel sağkalım

Plevral çekinti varlığına göre sağkalım analizi yapıldığında, plevral çekinti izlenen grupta ortalama sağkalım 42,9 ± 3,5 ay, izlenmeyen grupta 92,6 ± 4,2 ay hesaplanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,032). Hastalarda plevra invazyonuna göre yapılan sağkalım analizinde ise

anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,076). Ayrıca plevral çekinti olmayan hastaların %17,8'inde , plevral çekinti olan hastaların ise %48,7'sinde plevral invazyon izlenmiş olup, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000).

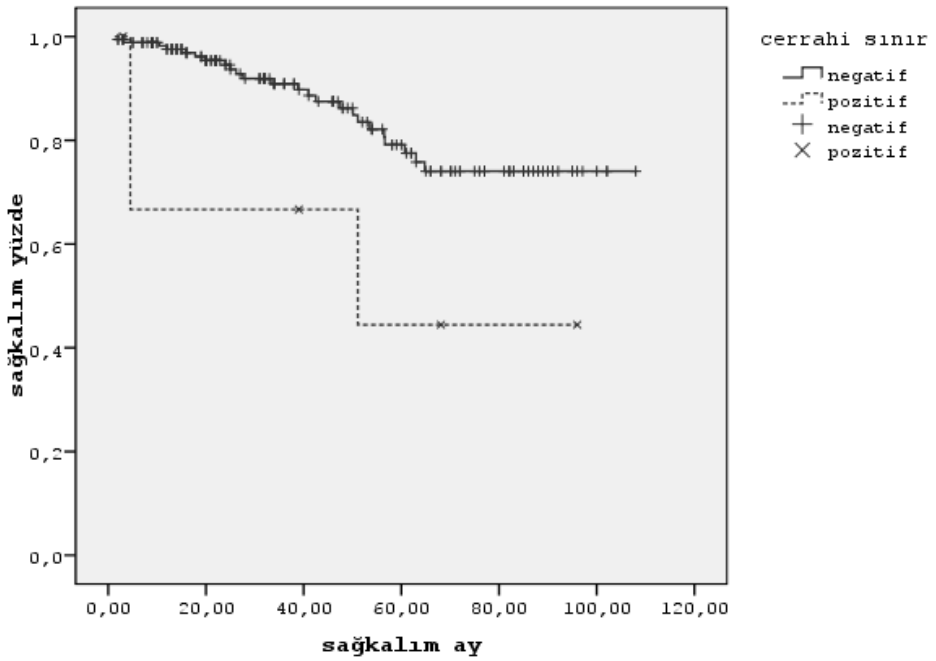


Şekil 4.8 Plevral çekinti varlığına göre genel sağkalım

Patolojik tipler, alt tipler ve boyut ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,143-p:0,638-p:0,455).

Tümör kaybolma oranı için %25, Pet SUVmax için 4 eşik değer alınarak hastalar gruplandırıldığında yapılan sağkalım analizlerinde de istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmedi (p:0,793-p:0,544).

Hastalarda lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon varlığına göre anlamlı sağkalım farklılığı izlenmezken (p:0,093), cerrahi sınır pozitifliği sağkalım açısından önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (p:0,039). Cerrahi sınır pozitif hastalarda ortalama sağkalım 55,5 ± 16, 8 ay, negatif hastalarda 90,7 ± 3,1 ay olarak hesaplanmıştır.



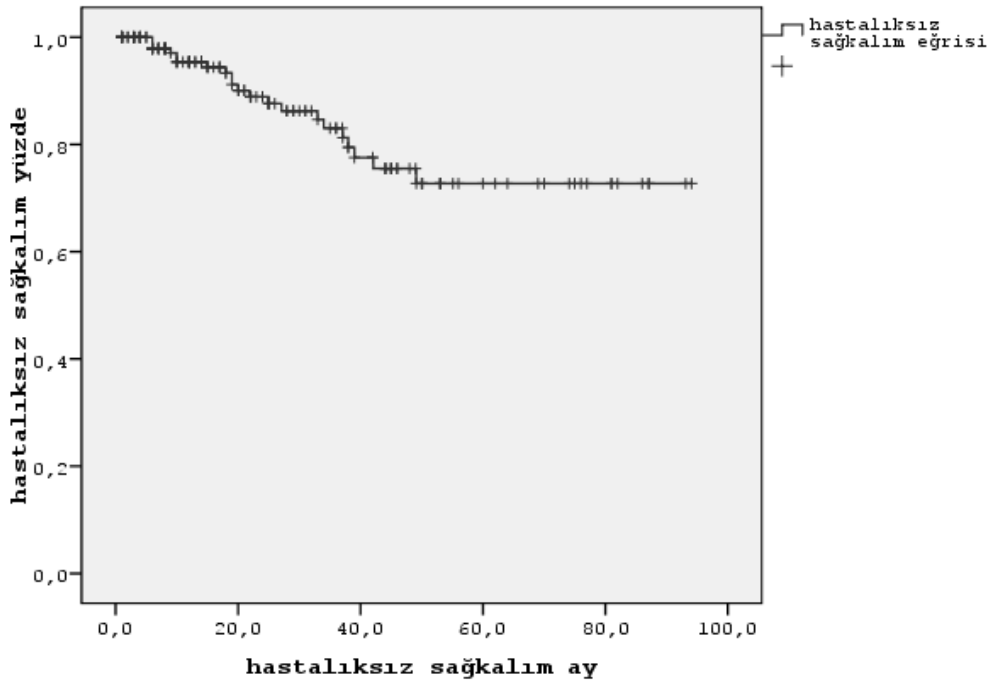
Şekil 4.9 Cerrahi sınır pozitifliğine göre genel sağkalım

Uygulanan cerrahi yöntemler anatomik (lobektomi+segmentektomi) / nonanatomik (wedge), lober (lobektomi) / sublober (segmektektomi+wedge) olarak gruplandırıldığında gruplar arasında anlamlı sağkalım farklılığı izlenmedi (p:0,199-p:0,126).

Adjuvan tedavi alan ve almayan hasta grupları arasında da anlamlı sağkalım farkı izlenmedi (p:0,735).

Hastalıksız sağkalım analizi

Hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım (HS) oranı %72, ortalama hastalıksız sağkalım 76 ± 3,5 ay olarak hesaplandı. Hastaların takiplerinde 50. aydan sonra nüks izlenmediği görüldü. Ortalama izlem süresi 23,4 aydır (1-94 ay).



Şekil 4.10 Hastalıksız sağkalım analizi

Cinsiyet, yaş, önceki tümör durumu, sigara, nodül yapısı açısından hastalıksız sağkalım için anlamlı fark izlenmemiştir (p:0,423-p:0,659-p:0,243-p:0,505-p:0,456).

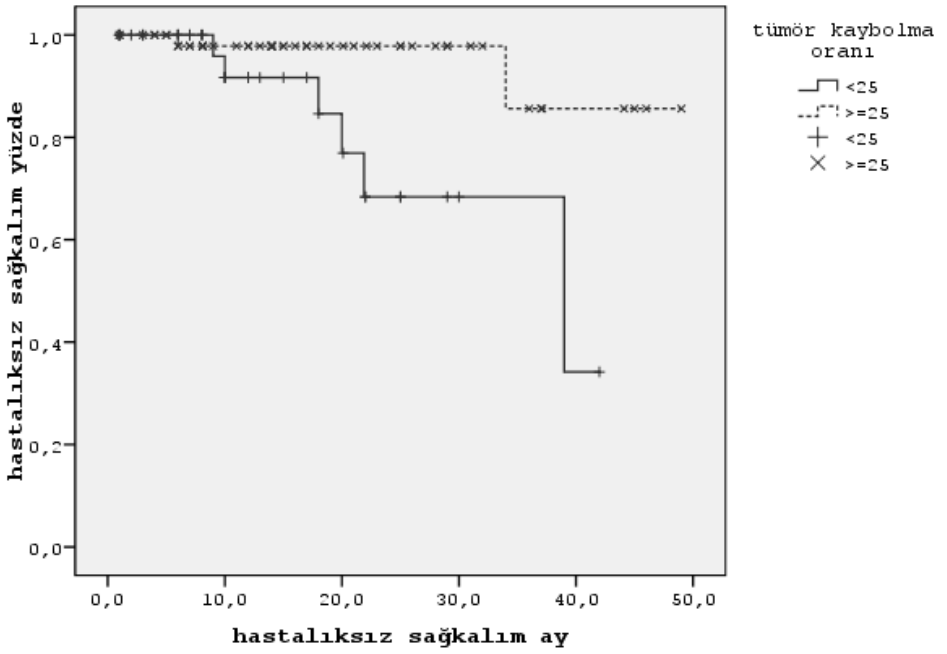
Hesaplanan tümör kaybolma oranına göre %25'in altında kaybolma gösteren nodüllerle, %25 veya üzerinde kaybolma gösteren nodüller hastalıksız sağkalım açısından karşılaştırıldığında kaybolma oranı düşük tümörlerin yüksek olanlara göre daha fazla nüks ettiği görülmüştür (p:0,016).

Tek odakta tümör görülen grubun çok odakta tümör görülen gruba göre nüks riskinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (p:0,038).

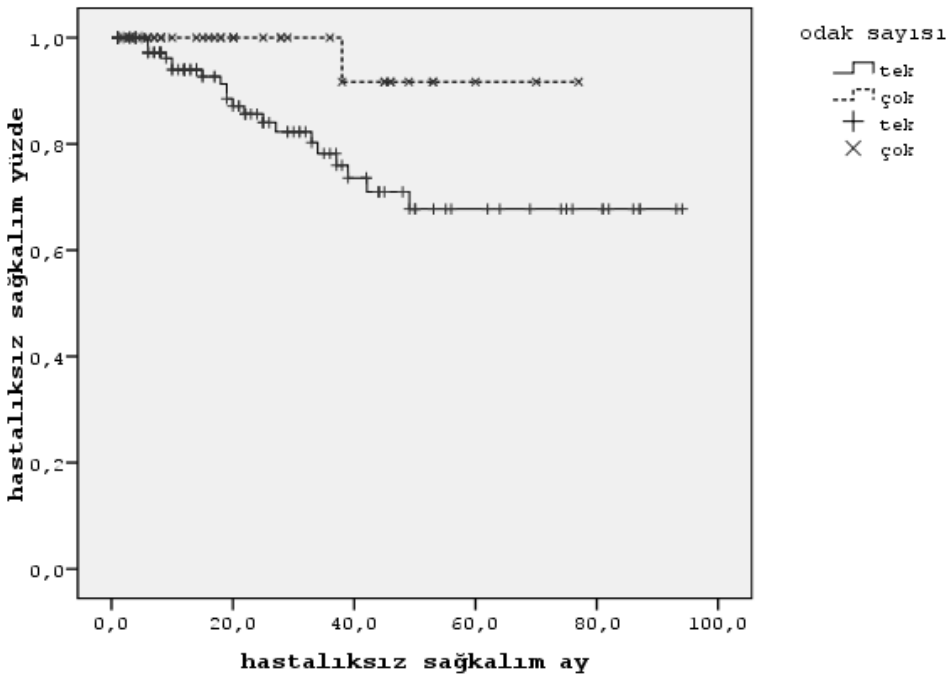
Plevral çekinti varlığında ortalama hastalıksız sağkalım 38,2 ± 35, ay iken, plevral çekinti yok ise 80,1 ± 4,6 ay olarak hesaplanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,085).

Patolojik T ve patolojik evre grupları arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (p:0,212 – p:0,551).

Diğer radyolojik ve patolojik bulguların, rezeksiyon tipinin hastalıksız sağkalım ile ilişkili olmadığı görüldü.



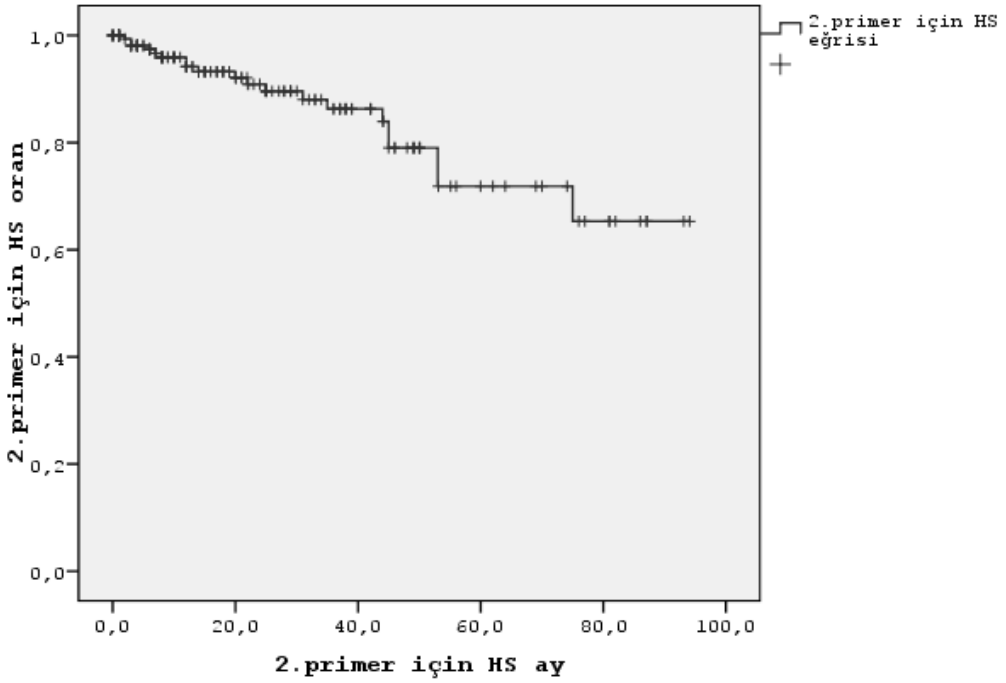
Şekil 4.11 TKO'ya göre hastalıksız sağkalım



Şekil 4.12 Tümör odak sayısına göre hastalıksız sağkalım

İkinci primer açısından hastalıksız sağkalım analizi

İkinci pirimer akciğer tümörü gelişimi açısından 5 yıllık HS oranı %71, ortalama HS 75,8 ± 3,7 ay olarak bulunmuştur.



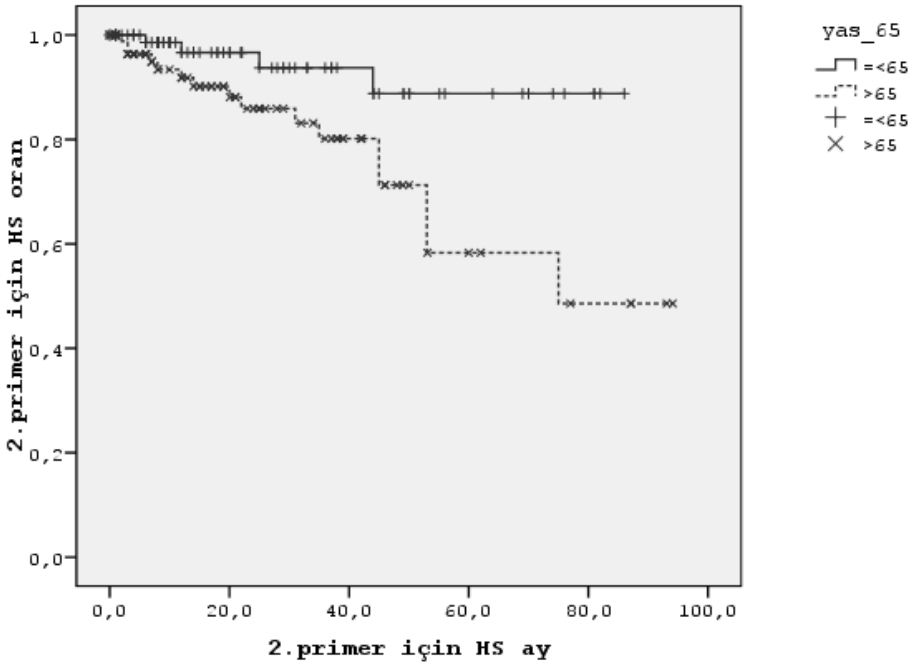
Şekil 4.13 İkinci primer açısından hastalıksız sağkalım

İkinci primer akciğer tümörü gelişimi açısından 65 yaş üzerinde olmak, hava bronkogramı pozitifliği, patolojik tümör boyutu ilişkili bulunmuştur (p:0,013-p:0,000-p:0,049).

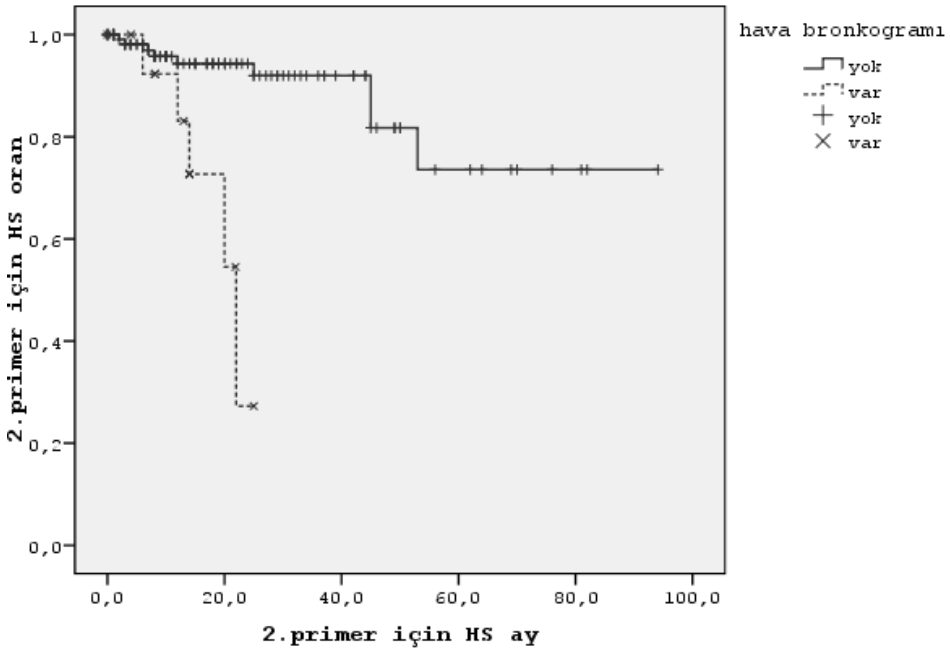
Plevral çekinti varlığı ile ikinci primer gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,250).

Patolojik T ve patolojik evre grupları arasında ikinci primer tümör gelişimi için hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (p:0,274 – p:0,183).

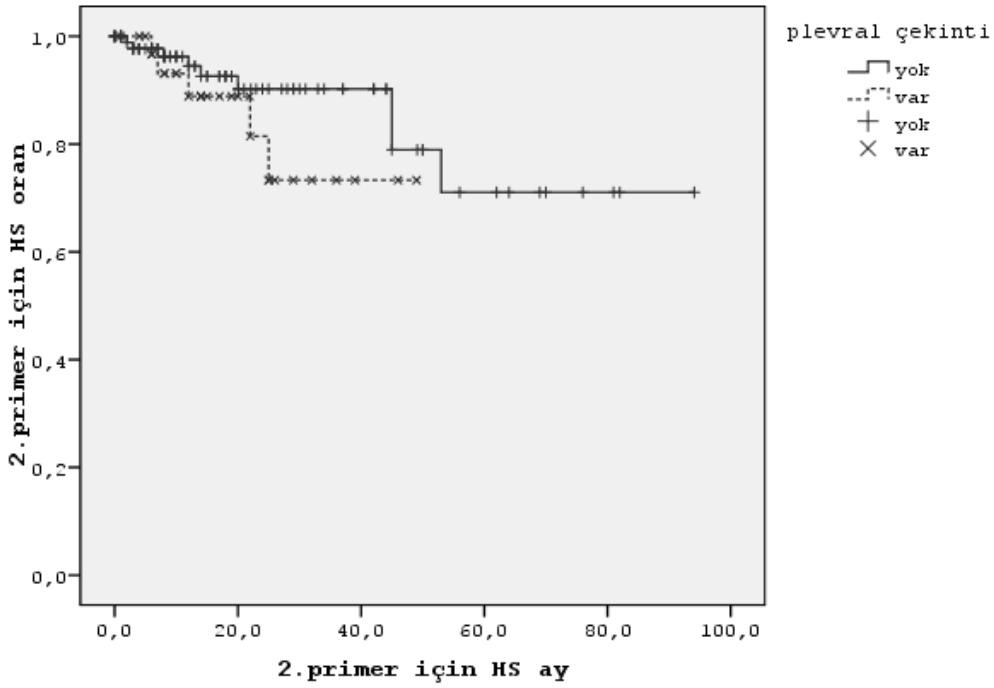
Diğer klinik, radyolojik ve patolojik faktörlerle ikinci primer tümör gelişimi açısından anlamlı ilişki izlenmedi.



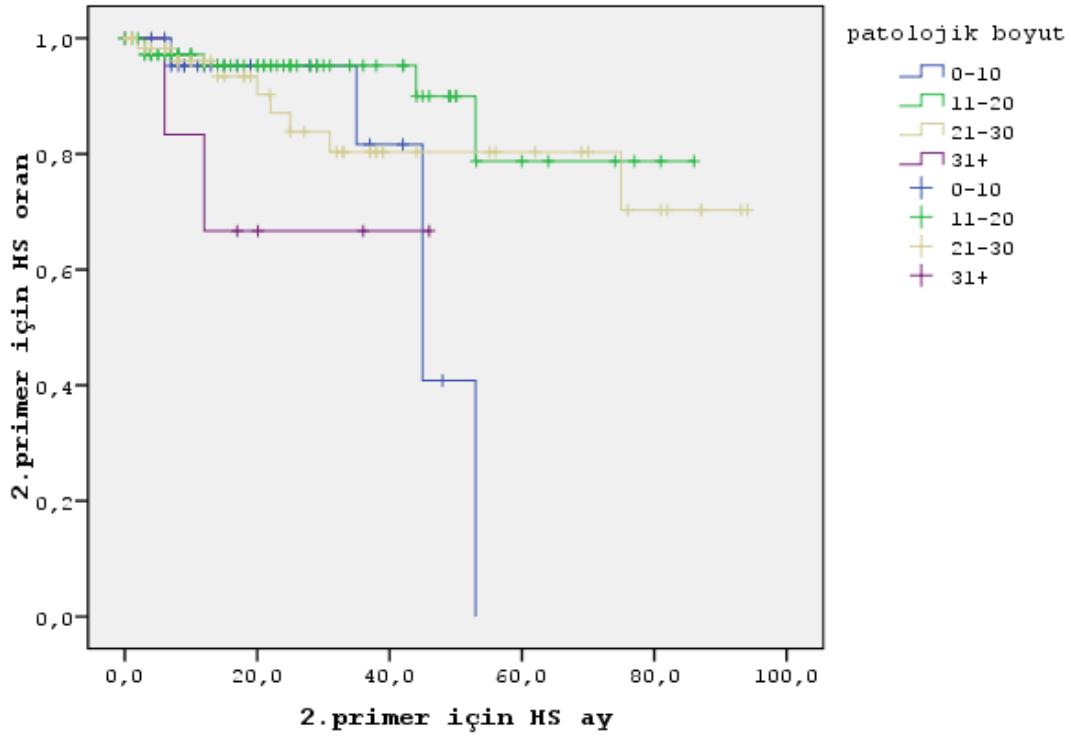
Şekil 4.14 Yaşa göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım



Şekil 4.15 Hava bronkogramı varlığına göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım



Şekil 4.16 Plevral çekinti varlığına göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım



Şekil 4.17 Patolojik boyuta göre ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım

Tablo 4.4 Kaplan-Meier Testi için p değerleri

Değişkenler	Ex	Nüks	İkinci Primer
Nüks	**0,000**		
İkinci primer	0,628		
Cinsiyet	0,161	0,423	0,710
Yaş	0,287	0,659	**0,013**
Önceki tümör durumu	**0,034**	0,243	0,755
Odak sayısı	0,251	**0,038**	0,240
Sigara	0,256	0,505	0,060
Lokalizasyon	0,329	0,266	0,425
Nodül yapısı	0,946	0,456	0,630
Kenar özelliği	0,170	0,353	0,259
Hava bronkogramı	0,699	0,962	**0,000**
Plevral çekinti	**0,032**	0,085	0,250
Psödokavitasyon	0,314	0,631	0,732
Kavitasyon	0,273	0,307	0,325
Patoloji grup	0,143	0,315	0,936
Patoloji alt tip	0,638	0,539	0,190
Patolojik boyut	0,455	0,694	**0,049**
Radyolojik boyut	0,937	0,340	0,672
TKO	0,793	**0,016**	0,200
PET SUVmax:4	0,544	0,151	0,201
PET SUVmax:5,6	0,255	0,169	0,132
EGFR	0,385	0,842	0,271
Lenf+prn invz	0,093	0,926	0,190
Cerrahi sınır	**0,039**	0,794	0,935
Plevra invazyonu	0,076	0,447	0,333
Lap istasyon sayısı	0,174	0,708	0,402
Tanı yöntemi	0,597	0,420	0,337
Rezeksiyon sublober	0,126	0,436	0,364
Rezeksiyon nonanatomik	0,199	0,382	0,332
Adjuvan tedavi	0,735	0,483	0,156
Patolojik T	0,148	0,212	0,274
Evre	0,096	0,551	0,183

Çok değişkenli analiz

Sağkalım için yapılan tek değişkenli analizlerde nüks varlığı, başka bir primer tümör nedeniyle tedavi görmüş olmak, plevral çekinti varlığı, cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktörler olarak anlamlı bulunmuşken, çok değişkenli regresyon analizi modellerinde cerrahi sınır pozitifliği ve plevral çekinti varlığı birlikte bağımsız değişkenler olarak anlamlı bulunmuştur. Sağkalım için uygulanan nüks, önceki tümör durumu, cinsiyet ve yaşın da dahil edildiği bir başka modelde ise cerrahi sınır durumu ve nüks varlığı bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur.

Hastalıksız sağkalım için yapılan tek değişkenli analizlerde tümör odak sayısı ve tümör kaybolma oranı nüksle ilişkili bulunmuşken, çok değikenli regresyon analizi modellerinde ikisi de bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır.

İkinci primer tümör gelişimi için, yapılan tek değişkenli sağkalım analizinde 65 yaş üzerinde olmak, hava bronkogramı varlığı ve patolojik tümör boyutu arasında anlamlı ilşiki saptanırken, çok değişkenli regresyon anlizi modelinde hava bronkogramı ve yaş bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Tablo 4.5 Cox Regresyon Analizi sonuçları

Değişkenler	Ex (p)
Model 1	
Cerrahi sınır	**0,003** HR:10,3 (%95 CI 2,1-48,9)
Plevral çekinti	**0,045** HR:3 (%95 CI 1-9,2)
Model 2	
Cerrahi sınır	**0,002** HR:20,5 (%95 CI 3-139,5)
Plevral çekinti	0,125
Nüks	**0,002** HR:6,1 (%95 CI 1,9-19,7)
Önceki tümör durumu	0,611
Cinsiyet	0,539
Yaş	0,396

Değişkenler	Nüks (p)
Model 1	
Tümör odak sayısı	0,969
TKO	0,071
Model 2	
Tümör odak sayısı	0,969
TKO	0,095
Yaş	0,860
Cinsiyet	0,972

Değişkenler	İkinci Primer (p)
Hava bronkogramı	**0,006** HR:6,8 (%95 CI 1,7-27,2)
Patolojik boyut	0,966
Yaş	**0,045** HR:3,8 (%95 CI 1-14)
Cinsiyet	0,617

Solid ve subsolid nodüllerin değerlendirilmesi

Nodüller solid (n:71) ve subsolid (n:116) olarak gruplandırılarak yapılan analizlerde solid ve subsolid nodüller arasında yaş, cinsiyet, önceki tümör durumu, odak sayısı, lokalizasyon açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Solid nodülü olan hastaların subsolid nodülü olanlara göre sigara içme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (%89,7 / %73,2 p:0,003).

Hava bronkogramı bulgusunun subsolid nodüllerde daha fazla izlendiği görülürken (%27,5 / %6,5), plevral çekinti, psödokavitasyon ve kavitasyon bulguları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,001- p:0,137- p:0,449- p:1).

Tümör kaybolma oranı için %25 eşik değer olarak alındığında solid nodüllerin %61,4'ünün, subsolid nodüllerin %10,4'ünün bu değerin altında TKO'ya sahip olduğu izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,000).

PET/BT çekilen hastalarda SUVmax için eşik değer 4 olarak alındığında solid nodüllerin %25'inin, subsolid nodüllerin %60'ının bu değerin altında tutuluma sahip olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,000).

Gruplar arasında lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve plevra invazyonu açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p:1- p:0,430- p:0,583).

Örneklenen lenf nodu istasyonu sayısına göre gruplar karşılaştırıldığında subsolid nodüllerde, solid nodüllere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla oranda lenf nodu örneklemesi yapılmayan hasta olduğu görüldü (%33,8 / %11,3 p:0,000).

Yapılan rezeksiyon türüne göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde subsolid nodüllerde wedge (%45,1 /%18,1), solid nodüllerde ise lobektomi oranının (%74,1 / %45,1) daha yüksek olduğu görüldü (p:0,000).

Patolojik T durumuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık izlenirken, patolojik evrelere göre fark izlenmedi (p:0,015- p:0,803). Adjuvan tedavi alma açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,683).

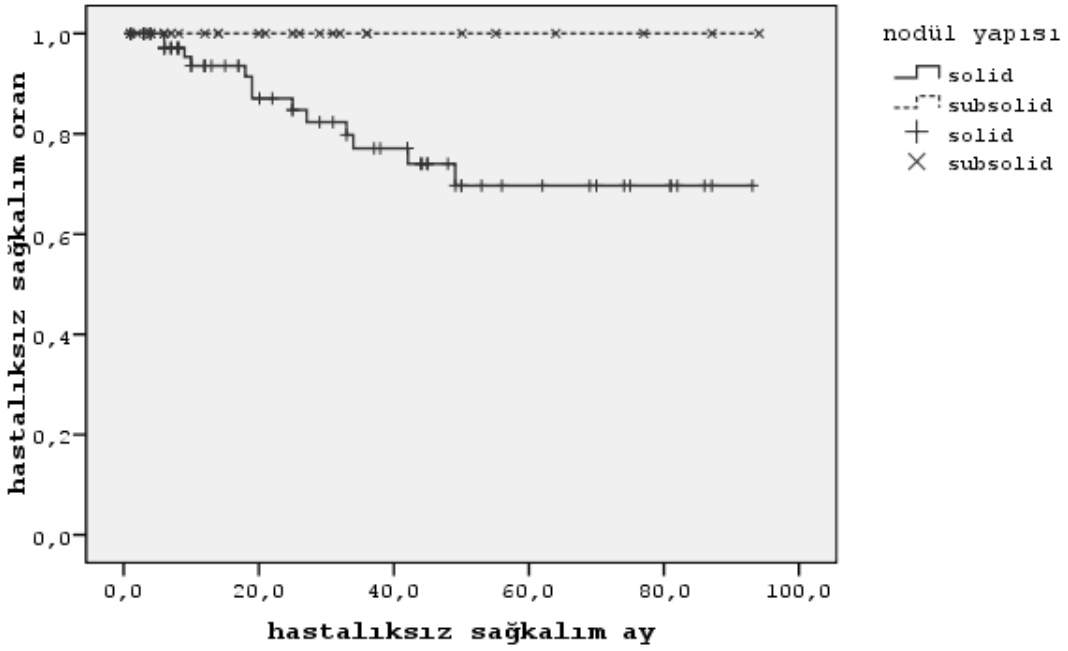
Tablo 4.6 Solid ve subsolid nodüllerin özellikleri

Hasta Özellikleri	**Grup**	**Solid (%)**	**Subsolid (%)**	**p**
Yaş	≤65 <65	48,3 51,7	47,9 52,1	0,959
Cinsiyet	e k	75 25	62 38	0,059
Önceki tümör durumu	var yok	26,7 73,3	36,6 63,4	0,154
Odak sayısı	çok tek	19,8 80,2	32,4 67,6	0,053
Sigara	içenler içmeyenler	89,7 10,3	73,2 26,8	**0,003**
Lokalizasyon	üst alt	68,1 31,9	64,8 35,2	0,64
Hava bronkogramı	var yok	6,7 93,3	27,5 72,5	**0,001**
Plevral çekinti	var yok	23,6 76,4	35,3 64,7	0,137
Psödokavitasyon	var yok	11,2 88,8	15,7 84,3	0,449
Kavitasyon	var yok	6,7 93,3	5,9 94,1	1
TKO	<25 ≥25	61,4 38,6	10,4 89,6	**0,000**
PET	<4 ≥4	25 75	60 40	**0,000**
Lenf+prn invz	var yok	6,9 93,1	5,6 94,4	1
Cerrahi sınır	pozitif negatif	2,6 97,4	5,6 94,4	0,430
Plevra invazyonu	var yok	27,6 72,4	23,9 76,1	0,583
Örneklenen lenf nodu istasyon sayısı	0 ≥1	11,3 88,7	33,8 66,2	**0,000**
Rezeksiyon	wedge lobektomi+segmentektomi	18,1 81,9	45,1 54,9	**0,000**
Rezeksiyon	lobektomi wedge+segmentektomi	74,1 25,9	45,1 54,9	**0,000**
Adjuvan tedavi	var yok	15,8 84,2	7,1 92,9	0,683
pT	T1a T1b T2a	40,5 31 28,5	59,2 14,1 26,8	**0,015**
Evre	1A 1B	71,6 28,4	73,2 26,8	0,803

Solid ve subsolid nodül grupları genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve ikinci primer açısından hastalıksız sağkalım için karşılaştırıldıklarında iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,961- p:0,381- p:0,392).

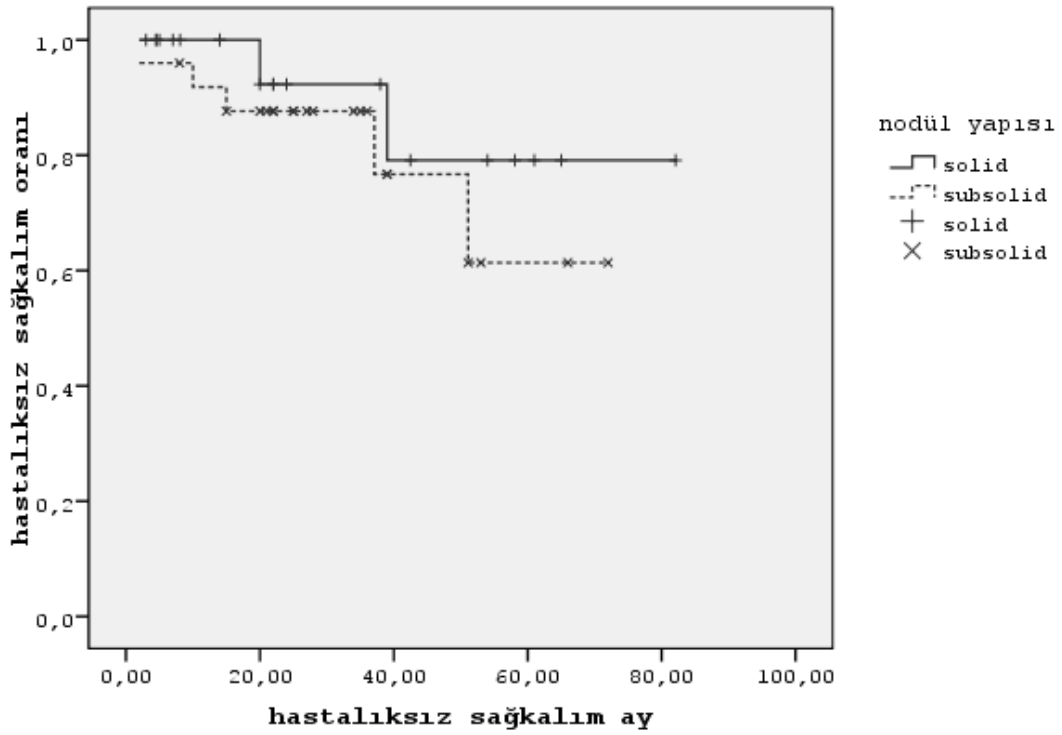
Yapılan rezeksiyon türüne göre lober/sublober, anatomik/nonanatomik rezeksiyon grupları için solid ve subsolid nodüllerde yapılan sağkalım analizlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,247- p:0,269- p:0,655- p:0,154).

Lobektomi yapılan solid ve subsolid nodüller hastalıksız sağkalım açısından incelendiğinde, subsolid nodüllerde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %100, solid nodüllerde %69 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0,042).



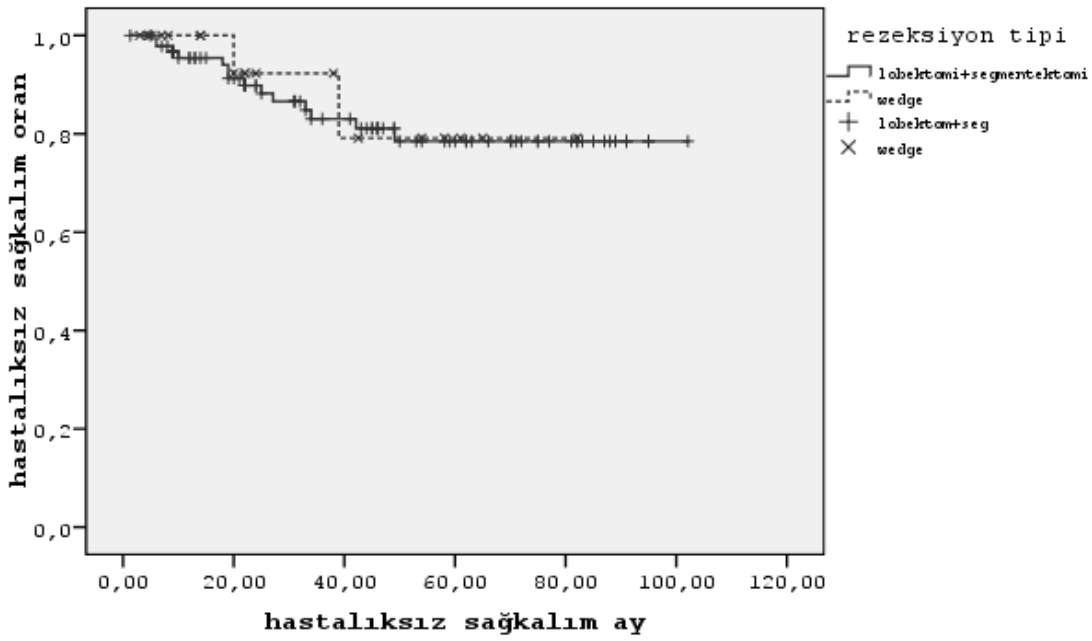
Şekil 4.18 Lobektomi yapılan solid ve subsolid nodüllerde hastalıksız sağkalım

Wedge rezeksiyon yapılan subsolid nodüllerde %20 (5/25), solid nodüllerde %9,5 (2/21) oranında nüks izlenirken, yapılan sağkalım analizinde iki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,338).

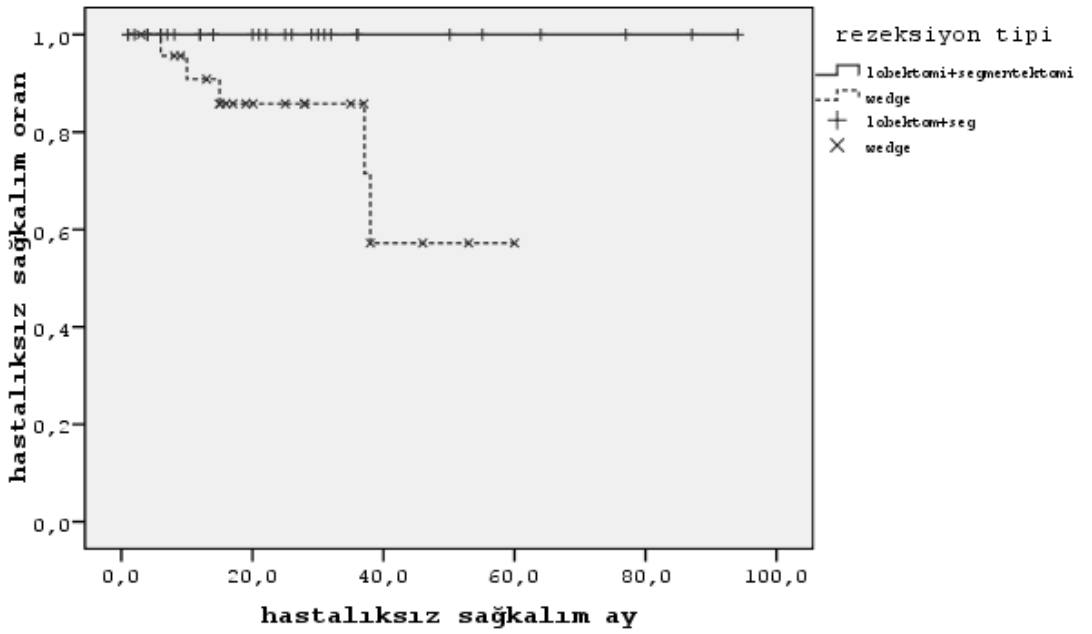


Şekil 4.19 Wedge rezeksiyon yapılan solid ve subsolid nodüllerde hastalıksız sağkalım

Solid nodüllerde lobektomi+segmentektomi yapılan hastalarla wedge rezeksiyon yapılan hastalar, hastalıksız sağkalım açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, aynı karşılaştırma subsolid nodüller için yapıldığında wedge rezeksiyon yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde hastalıksız sağkalım süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir (p:0,720-p:0,020).



Şekil 4.20 Solid nodüllerde rezeksiyon tipine göre hastalıksız sağkalım



Şekil 4.21 Subsolid nodüllerde rezeksiyon tipine göre hastalıksız sağkalım

Subsolid nodüllerin rezeksiyon tipine göre değerlendirilmesi

Subsolid nodüller yapılan rezeksiyon türüne lobektomi+segmentektomi ve wedge rezeksiyon olarak gruplara ayrılarak gruplar arasında olası prognostik faktörlerin dağılımı incelendi. Gruplar arasında sigara içimi, nodül yapısı, nodüllerin kenar özellikleri, plevral çekinti varlığı, plevral invazyon açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p:0,4- p:0,187- p:0,413- p:0,454- p:0,137).

Lenf nodu örneklemesi açısından gruplar karşılaştırıldığında wedge rezeksiyon grubunda %68.8, lobektomi+segmentektomi grubunda %5,1 oranında lenf nodu örneklemesi yapılmadığı görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,000).

Lobektomi+segmentektomi grubunda tek odakta tümör görülme oranı %79,5 iken, wedge rezeksiyon grubunda %53,1 idi. Bu fark da anlamlı bulundu (p:0,018).

Lobektomi+segmentektomi grubunda wedge rezeksiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek oranda invaziv adenokanser olduğu görüldü (p:0,002).

Lobektomi+segmentektomi grubunda cerrahi sınır pozitifliği saptanmazken, wedge rezeksiyon grubunda 4 olguda saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p:0,037).

İki grup arasında TKO (%54,6 / %75,9), PET SUVmax değeri (5,8 /1,5) ve patolojik tümör boyutu (21,7 / 13,3) ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasındaki ortalamaların istatistiksel olarak farklı olduğu izlendi (p:0,009- p:0,026- p:0,000).

5.TARTIŞMA

Adenokarsinom olgularında beklenen kadın cinsiyet hakimiyetine rağmen, çalışmamıza dahil edilen hastaların %69'unun erkek olduğu görüldü (40). Hastaların yaş ortalaması 65 tespit edilirken, 65 yaş altı ve üstü hastaların dengeli dağıldığı görüldü. Yaş dağılımı bulgusunun literatürle uyumlu olduğu görüldü (41,42).

Opere edilen 165 hastanın, tanı anında 138'inin tek, 27'sinin birden çok nodülü olduğu görüldü. Odak sayısının genel sağkalım üzerine etkisinin olmadığı yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizi ile gösterildi (p:0,251). Buna ilaveten tek odakta görülen tümörlerin, çok odakta görülenlere göre hastalıksız sağkalım açısından kötü prognoza sahip oldukları görüldü (p:0,038). Bu durum bize multifokal adenokarsinom olgularına lenf nodu metastazı yok ise senkron tümörler gibi yaklaşmanın ve uygun cerrahi tekniklerle tedavi etmenin doğru bir yaklaşım olduğunu, literatür bilgileri ile uyumlu şekilde göstermiştir (26).

Sigara içmeyenlerin oranı genel literatür bilgilerinin aksine muhtemelen erkek hastaların sayısının fazla olması nedeniyle hasta grubumuzda %17 gibi düşük bir oranda çıktı (43). Buna karşın beklendiği gibi sigara içmeyen hastaların çoğunun (%75) kadın olduğu görüldü. Sigara içen hastalarda tümörlerin daha çok üst loblarda yerleştiği ve invaziv adenokarsinom alt tipinin minimal invaziv ve noninvaziv alt tiplere göre daha sık görüldüğü izlendi (p:0,049, p:0,001). Bu durum sigara ve adenokarsinom etyopatogenezi arasındaki ilişki açısından anlamlı bulunmuştur. Maeda ve ark. (44) opere edilen Evre IA akciğer adenokarsinomlu hastalarda yaptığı çalışmada ağır sigara içiciliğinin kötü prognostik faktörlerle ve düşük 5 yıllık genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise sigara ile nüks ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu sonucun uygulanan cerrahi rezeksiyon şekli, adjuvan tedavi alma gibi faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür.

Genel olarak tümör lokalizasyonuna bakıldığında tümörlerin çoğunun sağ (%58,8) ve üst lob (%66,8) lokalizasyonunda olduğu görüldü. Bu da bilinen tümör biyolojisi ve akciğer morfolojisi ile uyumlu bulundu.

Nodüllerin radyolojik değerlendirmesinde elde edilen bulgular incelendiğinde nodül yapısı, kenar özellikleri, psödokavitasyon, kavitasyon, hava bronkogramı gibi özelliklerin nüks ve sağkalım üzerine etkisinin olmadığı ancak plevral çekinti görülmesinin genel sağkalım açısından olumsuz prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguda çok değişkenli analiz modellerinde anlamlılığını yitirmiştir. Cohen ve ark. (45) pre/minimal invaziv ile invaziv adenokarsinom olgularının BT bulgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında plevral çekinti bulgusunun daha çok invaziv adenokarsinomlarda görüldüğünü bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da plevral çekinti izlenen olguların, izlenmeyenlere göre daha yüksek oranda invaziv adenokarsinom patolojisine sahip olduğu görülmüştür (%89,7-%84,1 p:0,397). Zhang ve ark.(46) minimal invaziv ile preinvaziv adenokarsinom olgularını karşılaştırdıkları çalışmalarında hava bronkogramı ve plevral çekinti bulgusunun daha çok minimal invaziv lezyonlarda görüldüğü ortaya çıkmıştır. Plevral çekinti ve hava bronkogramı bulgularının prognoza doğrudan etkisini inceleyen nadir çalışmalardan olan Japonya'dan Yoshino ve ark. (47) çalışmasında plevral çekinti pozitifliği ve hava bronkogramı negatifliğinin 5 yıllık hastalıksız sağkalım üzerinde bağımsız şekilde kötü prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Plevra çekinti açısından çalışmamızla uyumlu olan bu sonuç hava bronkogramı açısından çalışmamızla çelişkili görünmektedir.

Tümör kaybolma oranı ile ilgili literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır. Tümör kaybolma oranının tümörün histolojik alttipiyle, nüks ve sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Shimada ve ark. (48) TKO < 0,5 ve spikülasyon varlığının tümör invazivliğinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Takahashi ve ark. (49) buzlu cam oranı ≤ %50, TKO ≤ %75, konsolidasyon çapı > 1 cm değerlerini tümör invazivliğini belirlemede önemli bulmuşlardır. Lee ve ark. (50) ise çalışmalarında TKO için < %15 eşik değerinin opere edilen akciğer adenokarsinomlu hastalarda genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermişleridr. Yoshida ve ark.'nın (51) prospektif çalışmasında ≤ 2 cm ve TKO ≥ %50 sublober rezeksiyon için çalışmaya dahil olma kriteri olarak alındığında hiçbir nodülde damar invazyonu ya da nüks görülmediği belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda da TKO için < %25 eşik değer kabul ediliğinde tek değişkenli analizlerde nükssüz sağkalım için olumsuz prognostik faktör olduğu görülmüş (p:0,018) ancak çok değişkenli analiz modellerinde

anlamlılığını yitirmiştir. TKO azaldıkça tümör solid bileşeninin arttığı, bunun da invaziv tümör alttipleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda TKO<%25 olan nodüllerin TKO ≥ %25 olan nodüllere göre daha çok invaziv adenokarsinom patolojisine sahip olduğu bulunmuştur (%95-%73,8 p:0,006).

Pet ve subsolid nodüller arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınların sayısı giderek artmaktadır. Nitadori ve ark. (52) ≤ 2 cm sublober rezeksiyon uygulanan adenokarsinomlu hastalarda SUVmax 2,2 eşik değerinin hastaları nüks açısından sınıflandırmak için uygun olduğunu öne sürmüşlerdir. Mimae ve ark. (53) yakın zamanlı çalışmalarında solid tümör çapı ≤ 1,8 cm ve SUVmax ≤ 3,2 olan klinik T1bN0 adenokarsinomların daha düşük histolojik evreye sahip olacağını göstermişlerdir. Lee ve ark. (50) SUVmax >9,5 değerini genel sağkalım için olumsuz prognostik faktör olarak belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda SUVmax için eşik değer hesaplamak amacıyla ROC eğrisi analizi kullanılmış olup olası eşik değer için 2kestirimde bulunulmuştur.Bunlar SUVmax 4 ve 5,6 olup hepsi için nüks ve sağkalım üzerine Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Hiçbirisi için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamasa da nüks açısından en anlamlı sonuç SUVmax:4 değeri için bulunmuştur. Artan SUVmax değeri ile tümör boyutunun ve tümör invazivliğinin arttığı düşünülmektedir. SUVmax >4 / SUVmax ≤ 4 nodül grupları arasında çalışmamızda tümör boyutu ve invaziv adenokanser oranları için anlamlı fark bulunmuştur (p:0,005, p:0,000).

Nodüllerin patolojik değerlendirmesinde incelenen patolojik tip, alt tip, boyut, lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon varlığı, plevra invazyonu, örneklenen lenf nodu istasyon sayısı, tanı yöntemi ve rezeksiyon şekli ile nüks ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

AİS ve MİA için tam olarak rezeke edildiklerinde %100 hastalıksız sağkalım öngörüldüğü bilinmektedir (5). Vaka serimizde lobektomi uygulanan 1 adet 25 mm lepidik baskın MİA olgusunda 19 ay takip sonrasında yaygın nüks görülmüştür. Adjuvan tedavi almayan hasta 33 ay sonra hastalık nedeniyle ex olmuştur. Bunlar istisnai vakalar gibi görünse de ileri araştırma gerektirmektedir. Mutasyon analizleri aydınlatıcı olabilir. Özellikle 2 cm'den büyük minimal invaziv ya da preinvaziv

lezyonlarda dahi postoperatif yakın radyolojik takip gerekmektedir. Yeni adenokarsinom sınıflamasına göre patolojik alttiplerin prognozu öngörebildiği belirtilmiştir (14). Çalışmamızda patolojik alttipler müsinöz/nonmüsinöz ve lepidik, asiner+papiller, mikropapiller+solid baskın şeklinde gruplara ayrılmış ve sağkalım, nüks açısından incelenmiştir. Ancak gruplar arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu durum uygulanan cerrahi rezeksiyon şekli, adjuvan tedavi durumu, tümör boyutu, takip süresi gibi değişkenlere bağlı olabilir. Lenfovasküler ve perinöral invazyon iyi bilinen kötü prognostik faktörler olmasına rağmen çalışmamızda nüks ve sağkalım üzerine anlamlı etkileri görülmemiştir (54). Bu sonuç invazyon saptanan hasta sayısının azlığına (n:12 hasta) bağlı olabilir.

Çalışmamızda operasyon sırasında örneklenen lenf nodu istasyon sayısının nüks ve sağkalım üzerine etkileri incelenmiş ancak anlamlı sonuç bulunamamıştır. 37 nodül için lenf nodu örneklemesi yapılmamış olup bu grup lenf nodu örneklemesi yapılan grupla karşılaştırılmıştır. Lenf nodu örneklemesi yapılan grupta örneklenen ortalama lenf nodu istasyon sayısı 4,5 olup örnekleme yapılmayan grupla arasında nüks ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç Evre I adenokarsinomlardaki düşük lenf nodu metastaz oranına bağlanabilir (54). Tanı yöntemi olarak preoperatif iğne biyopsileri, intraoperatif wedge veya pnömotomi ile frozen biyopsi ya da uzun takip kullanılmıştır. Burada tümör manipulasyonu ile nüks ve sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ancak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Buna göre tanı yöntemi seçimi konusunda özgür davranılabilir.

Uygulanan rezeksiyon yöntemleri de lober, sublober (wedge rez.+segmentektomi) ve anatomik (lobektomi+segmentektomi), nonanatomik (wedge rez.) olarak gruplandırılmış, nüks ve sağkalım açısından etkileri incelenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum rezeksiyon için hasta seçim kriterlerinin uygunluğu ile açıklanabilir. Ayrıca lobektomi yapılan hastalarda ortalama boyut 21,2 mm, sublober rezeksiyon uygulananlarda ise 15,6 mm saptanmıştır (p:0,000). Bu sonuç 2 cm'nin altındaki tümörlere sublober rezeksiyon yapılabileceğini gösteren çalışmalarla uyumludur (55-57).

Cerrahi sınır pozitifliği ile hastalıksız sağkalım arasında ilişki saptanmamakla beraber, hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde genel sağkalım için olumsuz prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (p:0,039 / p:0,002). Cerrahi sınır pozitifliği erken evre akciğer kanserlerinde sık görülmeyen ya da genelde çalışma dışı bırakılan bir konudur. Bizim çalışmamızda 7 hastada cerrahi sınır pozitifliği görülmüş olup, hepsi de wedge rezeksiyon uygulanan hastalardan oluşmaktadır. 3 hastaya bu nedenle ek tedavi uygulanmıştır (1 hasta rt, 2 hasta krt). 1 hastada lokal nüks görülmüş, tamamlayıcı lobektomi uygulanmıştır. Yaklaşık 2 yıl sonra gelişen yaygın nüks nedeniyle kaybedilmiştir. Bu hastaların 3 tanesine uzun dönem patoloji sonucu ile tanı konulmuş olup ortalama tümör boyutu 16,1 mm'dir (10-33 mm). Cerrahi sınır pozitifliğinde öncelikle beklenen patoloji lokal nüks olup, bizim çalışmamızda nüks üzerine bir etkisi gösterilememişken, sağkalım üzerinde olumsuz etkisi görülmüştür (58). Bu durum öncelikle cerrahi sınır pozitif hasta sayısının azlığı ve uygulanan ek tedaviye bağlı olabilir. Yine de özellikle wedge rezeksiyon uygulanan hastalarda cerrahi sınır açısından frozen çalışılması, 2 cm'den büyük tümörlerde wedge rezeksiyondan kaçınılması, tümör çapı hesaplanırken spikülasyon ve buzlu cam bileşeninin dahil edilmesi ve intraoperatif palpasyonun özellikle subsolid nodüllerde rezeksiyon sınırını belirlemede yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır.

9 hastada lokal, 12 hastada uzak nüks izlenmiş olup, literatürle uyumlu olarak nüks durumu belirgin şekilde sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (59,60). Bu sonuç hem tek değişkenli hem de çok analizlerde görülmekte olup sağkalımı en çok etkileyen prognostik faktör olarak görülmektedir.

Hastaların geçmişinde herhangi bir tümör nedeniyle tedavi görmüş olmaları da sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalarda özellikle mide, kolon, meme, tiroid ca olguları ile sigaraya bağlı larinks, mesane ca'ların görüldüğü tespit edildi. Çoklu primer tümör durumu genel olarak sağkalımı kısaltsa da küratif tedavi edilebilen özellikle metakron olgularda sağkalımın anlamlı ölçüde arttığı bilinmektedir. Bu nedenle uygun vakalarda cerrahi tedaviye engel olmamalıdır (61,62).

Cinsiyetin nüks ve sağkalım üzerine bir etkisi görülmezken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da cerrahi sınır pozitifliğinin ve wedge rezeksiyon oranının 65 yaş üstü hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür (p:0,120 – p:0,143).

Takiplerde izlenen ikinci primer KHDAK olguları için benzer prognostik faktörler incelenmiş olup, yaş, hava bronkogramı, patolojik boyut tek değişkenli analizlerlede anlamlı bulunmuş olup, çok değişkenli analizlerde hava bronkogramı ve yaş bağımsız prognostik faktörler olarak görülmüştür. Bu konu üzerinde çokça araştırma mevcut olup, sigara genel olarak KHDAK kanserinde metakron primer tümörler için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (63,64). Ancak çalışmamızda sigaranın bu konuda etkisi izlenmemiştir. Ripley ve ark.'nın (65) çalışmasında da sigara Evre I akciğer adenokarsinomu için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Yaşlı hastalarda ikinci primer gelişmesi karsinojen maruziyet süresi ile açıklanabilirken, hava bronkogramı bulgusu ise ileri çalışma gerektirmektedir.

Solid ve subsolid nodüller arasında yapılan karşılaştırmalarda sigara içme oranı, hava bronkogramı varlığı, uygulanan rezeksiyon türü açısından anlamlı farklılık izlenmiştir. Solid nodülü olan hastalarda sigara içme oranının fazlalığı daha önce tartışıldığı gibi sigara ile invaziv adenokanser arasında bulunan ilişkiyi yansıtmaktadır. Hava bronkogramı bulgusu ise genel olarak subsolid nodüllere ait bir bulgu olarak görülmektedir.

Tümör kaybolma oranı için %25 ve Pet için seçilen SUVmax 4 eşik değerlerinin solid ve subsolid nodüller arasında anlamlı düzeyde farklı oldukları görülmüştür. Bu değerler, ileride yapılacak çalışmalarla solid subsolid gibi subjektif ve prognostik veri değeri az olan tanımlamalar yerine akciğer nodüllerini gruplandırmada kullanılabilir.

Subsolid nodüllerde solid nodüllere kıyasla daha yüksek oranda lenf nodu örneklemesi yapılmayan olgu mevcut olup, bu durumun subsolid nodüllerde tercih edilen wedge rezeksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Solid subsolid nodül ayrımı prognostik faktör olarak genel sağkalım, nüks ve ikinci primer gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır. Bu aşamada solid ve

subsolid nodül gruplarında yapılan rezeksiyon türüne göre sağkalım analizleri yapılmıştır. Genel sağkalım için nodül türü ile rezeksiyon türü arasında ilişki saptanmazken, hastalıksız sağkalım için önemli ilişki saptanmıştır.

Bu çalışmada solid nodüllere lobektomi, subsolid nodüllere ise ağırlıklı olarak wedge rezeksiyon yapıldığı görülmüştür. Seçilen rezeksiyon türünün genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etki etmediği düşünüldüğünde genel olarak seçilen rezeksiyon türünün nodül yapısına uygun olduğu söylenebilir. Ancak lobektomi yapılan solid nodüllerde, lobektomi yapılan subsolid nodüllere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük hastalıksız sağkalım oranları elde edilmiştir. Bu sonuç solid nodüllerde daha yüksek oranda görülen invaziv adenokanser patolojisi ile açıklanabilir. Buna karşın wedge rezeksiyon için iki grup arasında nüks açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Solid nodüllerde lobektomi+segmentektomi yapılan olgularla wedge rezeksiyon yapılan olgular karşlaştırıldığında iki grup arasında hastalıksız sağkalım açısından fark izlenmezken, subsolid nodüllerde wedge rezeksiyon yapılan grupta istatistiksel olara anlamlı ölçüde daha kısa sağkalım süresi bulunmuştur. Bu durumu açıklamak için gruplar arasındaki olası prognostik faktörler incelendiğinde özellikle wedge rezeksiyon yapılan grupta lenf nodu örneklemesi yapılmayan olgu sayısının ve cerrahi sınır pozitifliğinin yüksek oluşu dikkat çekmiştir. Her ne kadar nüks eden hasta sayısının azlığı nedeniyle ileri sağkalım analizi yapılamasa da lenf nodu örneklemesi yapılmayan hastaların olası evre yükselmelerinden, cerrahi sınır pozitifliğinin de artmış nüks oranlarından sorumlu olabileceği düşünülebilir.

6.SONUÇ

Bu çalışmada erken evre akciğer kanserlerinin klinik radyolojik ve patolojik özellikleri değerlendirilerek sağkalım ve nüks üzerine etkili prognostik faktörler aydınlatılmaya çalışılmış ve buradan hareketle subsolid pulmoner nodüllerin cerrahi yönetimi ile ilgili öneriler oluşturulmaya çalışılmıştır.

Öncelikle nüksün genel olarak sağkalımı ciddi şekilde düşürdüğünü görmekteyiz. Tümör kaybolma oranının < %25 olması, nodülün tek odakta görülmesi nüks açısından olumsuz prognostik faktörlerdir ancak çok değişkenli analiz modellemesinde bu bulguların hiçbirisi nüks açısından anlamlı bulunmamıştır. Sublober rezeksiyon seçiminde bulunurken tümör boyutuna ve cerrahi sınıra yakınlığa dikkat etmek, yukarda saydığımız prognostik faktörleri olan hastalarda sublober rezeksiyondan kaçınmak, nüksleri önleme konusunda yardımcı olabilir. Ayrıca subsolid nodüllerde wedge rezeksiyon tercih ederken lenf nodu örneklemesi yapmaktan kaçınmamak önem arz etmektedir.

Sağkalıma doğrudan etki eden faktörlere baktığımızda başka bir primer tümör nedeniyle tedavi görmüş olmak, plevral çekinti bulgusu olması, cerrahi sınır pozitifliği ve nüks varlığı ön plana çıkmaktadır. Burada özellikle cerrahi sınır pozitifliğinden kaçınmak için dikkatli planlama yapmak ve uygun rezeksiyon yöntemi kullanmak gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Birden fazla tümörü olan olgularda cerrahi morbiditeyi hesaba katarak rezeksiyon yapmak ve plevral çekintisi olan nodüllerde plevral invazyon saptanmasa da kötü gidiş olabileceğini düşünmek gerekmektedir.

Son olarak yeni akciğer adenokanser sınıflaması, subsolid nodül gruplaması, multifokalite çalışmamızda prognostik faktörler olarak bulunmamıştır. Buna göre prognoz tayininde, cerrahi tedavi kararlarında plevral çekinti, tümör kaybolma oranı gibi objektif radyolojik kriterler daha etkin biçimde kullanılabilir, çoklu nodüller senkron tümörler gibi tedavi edilebilir.

ÖZET

Subsolid Nodüllerin Cerrahi Yönetimi

Subsolid pulmoner nodüller ve ilişkili olduğu erken evre adenokanserler tüm dünyada artan görülme sıklığı ile önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle yenilenen adenokarsinom patolojik sınıflaması ve buna bağlı prognostik faktörler yoğun şekilde araştırılmaktadır.

Bu çalışmada A.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi AD'da Ocak 2007-Aralık 2015 tarihlerinde Evre I akciğer adenokanseri nedeniyle opere edilen 165 hasta ve bu hastalardan rezeke edilen 187 nodül çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik, radyolojik ve patolojik veriler geriye dönük şekilde değerlendirildi, nüks ve sağkalım üzerindeki etkileri Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi ile incelendi.

Hastaların 114'ü (%69) erkek , 51'i (%31) kadın, yaş aralığı 29-82, yaş ortalaması 64,9'du. Sağkalım açısından nüks (p:0,000), önceden tedavi edilmiş tümörü olmak (p:0,034), plevral çekinti varlığı (p:0,032) ve cerrahi sınır pozitifliği (p:0,039) anlamlı bulundu. Nüks açısından tümör odak sayısı (p:0,038) ve TKO < %25 (p:0,016), ikinci primer tümör açısından yaş (p:0,013), hava bronkogramı (p:0,000), patolojik boyut (p:0,049) arasında anlamlı ilişki bulundu. Çok değişkenli analizlerde cerrahi sınır pozitifliği (p:0,002) ve nüks (p:0,002) sağkalım için, hava bronkogramı (p:0,006) ve yaş (p:0,045) ise ikinci primer tümör gelişimi için anlamlı bulundu. Subsolid nodüllerde uygulanan wedge rezeksiyonun hastalıksız sağkalımı olumsuz yönde etkilediği tespit edildi (p:0,02).

Sonuç olarak yeni akciğer adenokanser sınıflaması, subsolid nodül gruplaması, multifokalite çalışmamızda prognostik faktörler olarak bulunmamıştır. Buna göre prognoz tayininde, cerrahi tedavi kararlarında plevral çekinti, tümör kaybolma oranı gibi objektif radyolojik kriterler daha etkin biçimde kullanılabilir, çoklu nodüller senkron tümörler gibi tedavi edilebilir ve wedge rezeksiyon yapılan subsolid nodüllerde lenf nodu örneklemesi yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer adenokarsinomu, subsolid nodüller, plevral çekinti, hava bronkogramı, tümör kaybolma oranı

SUMMARY

Management of Subsolid Nodules

Subsolid nodules and related early stage pulmonary adenocarcinomas are great health problem with the increasing number. Specifically the new adenocarcinoma classification and associated prognostic factors are being studied intensely.

In this study we retrospectively examined clinical, radiological and pathological datas of 187 stage I pulmonary adenocarcinoma resected from 165 patients in Ankara University Medicine Faculty Thoracic Surgery Department between January 2007 and December 2015 and analyzed prognostic factors affecting recurrence and survival with Kaplan-Meier and Cox regressional analysis tests.

114 (%69) patients were man and 51 (%31) were woman. Range of patients age was 29-82 years and mean of age 64,9. For overall survival, recurrence (p:0,000), having tumors treated earlier (p:0,034), pleural retraction (p:0,032) and positive surgical margin (p:0,039) were statistically significant poor prognostic factors. For recurrence tumor focus number (p:0,038) ve TDR < %25 (p:0,016), for second primary lung tumors age (p:0,013), air bronchogram (p:0,000), pathological diameter (p:0,049) were correlated with poor prognosis. On multivariate analysis positive surgical margin (p:0,002) and recurrence (p:0,002) for overall survival, air bronchogram (p:0,006) and age (p:0,045) for second primary lung tumors was independent pronostic factors. Wedge resection for subsolid lung tumors was a poor prognostic factor on disease free ssurvival (p:0,02)

The new adenocarcinoma classification, subsolid nodule groups and multifocal primary tumors were not prognostic factors in our study. For this reason while estimating prognoses and making decision on the surgical procedure, such objective criteria as pleural retraction and tumor disappearance rate may be used more effectively, multifocal tumors can be treated like synchronous tumors and lymph node dissection is mandatory for also subsolid lung tumors treated with wedge resection.

Key Words: Lung adenocarcinoma, subsolid nodules, pleural retraction, air bronchogram, tumor disappearance rate (TDR)

KAYNAKLAR

1. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ et al: Glossary of terms for CT of the lungs: Recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner Society. Radiology, 1996; 200: 327–31
2. CI Henschke, DI McCauley, DF Yankelevitz, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening Lancet, 354 (1999), pp. 99–105
3. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, Gutterman DD, Wentowski C, Grosu HB, Raoof S. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. Chest, 2013 Mar;143(3):825-39
4. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner society. Radiology 2013; 266:304–317.
5. Godoy MCB, Naidich DP. Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules. J Thorac Imaging 2012; 27:240–248.
6. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of partsolid and nonsolid nodules. Am J Roentgenol. 2002;178:1053–1057.
7. Felix L, Serra-Tosio G, Lantuejoul S, et al. CT characteristics of resolving ground-glass opacities in a lung cancer screening programme. Eur J Radiol. 2011;77:410–416.
8. Oh JY, Kwon SY, Yoon HI, et al. Clinical significance of a solitary ground-glass opacity (GGO) lesion of the lung detected by chest CT. Lung Cancer. 2007;55:67–73.
9. Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. Radiology. 2010;255:242–251.

10. Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. Radiology. 2007;245:267–275.
11. SEER cancer statistics review, 1975–2008. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/browse_csr.php?sectionSEL=15&pageSEL=sect_15_table.28.html. Accessed January 27, 2016.
12. Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. Br J Cancer. 2001; 84:25–32.
13. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2015. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2012sooonn.pdf.27 Ocak 2016
14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adencarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6:244–285.
15. Godoy MC, Naidich DP: Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: Recommended interim guidelines for assessment and management. Radiology 2009;253:606–622.
16. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al.: A prospective study to evaluate radiological diagnostic criteria by thin-section computed tomography to predict pathological non-invasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (JCOG 0201). J Thorac Oncol 2011;6:751–756.
17. Oda S, Awai K, Liu D, et al. Ground-glass opacities on thinsection helical CT: differentiation between bronchioloalveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. Am J Roentgenol. 2008;190:1363–1368.
18. Yang ZG, Sone S, Takashima S, et al. High-resolution CT analysis of small peripheral lung adenocarcinomas revealed on screening helical CT. Am J Roentgenol. 2001;175:1399–1407.
19. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. Cancer. 1995;75:2844–2852.

20. Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. Chest. 2002;121:1464–1467.
21. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer:histopathologic features and their prognostic implications. Lung Cancer. 2009;64:148–154.
22. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. Lung Cancer. 2001;33:17–25.
23. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Prognostic significance of high-resolution CT findings in small peripheral adenocarcinoma of the lung: a retrospective study on 64 patients. Lung Cancer. 2002;36:289–295.
24. Kohno T, Fujimori S, Kishi K, et al. Safe and effective minimally invasive approaches for small ground glass opacity. Ann Thorac Surg. 2010;89:S2114–S2117.
25. Mun M, Kohno T. Efficacy of thoracoscopic resection for multifocal bronchioloalveolar carcinoma showing pure groundglass opacities of 20 mm or less in diameter. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;134:877–882.
26. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, et al. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: comparison with solitary ground-glass opacity nodule. Lung Cancer. 2009;64:171–178.
27. Chung JH, Choe G, Jheon S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread. J Thorac Oncol. 2009;4:1490–1495.
28. Park CM, Goo JM, Kim TJ, et al. Pulmonary nodular groundglass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? Chest. 2008;133:1402–1409.
29. Kang MJ, Kim MA, Park CM, et al. Ground-glass nodules found in two patients with malignant melanomas: different growth rate and different histology. Clin Imaging. 2010;34:396–399.

30. Tsunezuka Y, Shimizu Y, Tanaka N, et al. Positron emission tomography in relation to Noguchi's classification for diagnosis of peripheral non-small-cell lung cancer 2 cm or less in size. World J Surg. 2007;31:314–317.
31. Kim TJ, Park CM, Goo JM, et al. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? Am J Roentgenol. 2012;198:83–88.
32. Okada M, Nakayama H, Okumura S, et al. Multicenter analysis of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography findings to choose therapeutic strategies for clinical stage IA lung adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:1384–1391.
33. Kadota K, Colovos C, Suzuki K, et al.: FDG_PET SUVmax Combined with IASLC/ATS/ERS histologic classification improves the prognostic stratification of patients with stage I lung adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2012;19:3598–3605.
34. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.N Engl J Med. 2011;365:395–409.
35. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. 5-year lung cancer screening experience: growth curves of 18 lung cancers compared to histologic type, CT attenuation, stage, survival, and size. Chest. 2009;136:1586–1595.
36. Takashima S, Sone S, Li F, et al. Indeterminate solitary pulmonary nodules revealed at population-based CT screening of the lung: using first follow-up diagnostic CT to differentiate benign and malignant lesions. Am J Roentgenol. 2003;180:1255–1263.
37. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. Am J Roentgenol. 2003;180:817–826.
38. Hiramatsu M, Inagaki T, Matsui Y, et al. Pulmonary groundglass opacity (GGO) lesions: large size and a history of lung cacer are risk factors for growth. J Thorac Oncol. 2008;3:1245–1250.

39. Sawada S, Komori E, Nogami N, et al. Evaluation of lesions corresponding to ground-glass opaciities that were resected after computed tomography follow-up examination. Lung Cancer. 2009;65:176–179.
40. Toh CK, Wong EH, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Wee J, Tan EH. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Chest. 2004; 126:1750–1756.
41. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. Klinikleri Akciğer. 2005;6:149-52.
42. Ernam D, Atalay F, Atikcan Ş. A retrospective evaluation of 571 lung carcinoma patients. Turkish Respiratory Journal. 2003;2:67-69.
43. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010;127:2893–2917.
44. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, et al. Influence of Cigarette Smoking on Survival and Tumor Invasiveness in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2012;93:1626 –32.
45. Cohen JG, Reymond E, Lederlin M, et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasiveadenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solidnodules in Caucasian patients. European Journal of Radiology 84 (2015) 738–744.
46. Zhang Y, Qiang JW, Ye JD, et al. High resolution CT in differentiating minimally invasive component inearly lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 84 (2014) 236–241.
47. Yoshino I, Nakanishi R, Kodate M, et al. Pleural retraction and intra-tumoral air-bronchogram as prognostic factors forstage I pulmonary adenocarcinoma following complete resection. Int Surg. 2000 Apr-Jun; 85(2):105-12.
48. Shimada Y, Yoshida J, Hishida T, Nishimura M, Ishii G, Nagai K. Predictive factors of pathologically proven noninvasive tumor characteristics in T1aN0M0 peripheral non-small cell lung cancer. Chest. 2012; 141:1003–9.

49. Takahashi M, Shigematsu Y, Ohta M, Tokumasu H, Matsukura T, Hirai T. Tumor invasiveness as defined by the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification has prognostic significance for pathologic stage IA lung adenocarcinoma and can be predicted by radiologic parameters. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147:54–9.
50. Lee HY, Lee SW, Lee KS, et al. Role of CT and PET Imaging in Predicting Tumor Recurrence and Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2015;10: 1785–1794.
51. Yoshida J, Ishii G, Hishida T, et al. Limited resection trial for pulmonary groundglass opacity nodules: case selection based on high-resolution computed tomography interim results. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2015, 45(7) 677–681.
52. Nitadori J, Bograd AJ, Morales EA, et al. Preoperative consolidation-to-tumor ratio and SUVmax stratify the risk of recurrence in patients undergoing limited resection for lung adenocarcinoma ≤2 cm. Ann Surg Oncol. 2013 Dec;20(13):4282-8.
53. Mimae T, Miyata Y, Mimura T, et al. Radiologic findings to predict low-grade malignant tumour among clinical T1bN0 lung adenocarcinomas: lessons from histological subtypes. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2015, 45(8) 767–773.
54. Murakamia S, Itoa H, Tsubokawac N, et al. Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinicalstage IA lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 90 (2015) 199–204.
55. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al.: Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: A 13_year analysis. Ann Thorac Surg. 2006;82:408–415.
56. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al.: Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: A metaanalysis. Br J Cancer. 2005;92:1033–1037.
57. Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al.: Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: A multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:769–775.

58. Predina JD, Keating J, Patel N, et al. Clinical Implications of Positive Margins Following Non-Small Cell Lung Cancer Surgery. J Surg Oncol. 2015 Dec 30.
59. Watanabea K, Tsuboib M, Sakamakic K, et al. Postoperative follow-up strategy based on recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (2016) 1–8.
60. Lee SH, Jo EJ, Eom JS, et al. Predictors of Recurrence after Curative Resection in Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Tuberc Respir Dis 2015;78:341-348
61. Testori A, Cioffi U, Simone MD, et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. BMC Res Notes (2015) 8:730.
62. Li F, Zhong WZ, Niu FY, et al. Multiple primary malignancies involving lung cancer. BMC Cancer (2015) 15:696.
63. Escuín JSC, López R, Delgado IU, et al. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer. (Abst.) Ann Thorac Surg. 2014 Oct;98(4):1192-8.
64. Yang J, Liu M, Fan J, et al. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer. Ann Thorac Surg. 2014 Oct;98(4):1192-8.
65. Ripley RT, McMillan RR, Sima CS, et al. Second Primary Lung Cancers: Smokers v. Nonsmokers after Resection of Stage I Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2014 September ; 98(3): 968–974.