



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
NEOADJUVAN TEDAVİSİ SONRASI CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN ve
PATOLOJİK T EVRELEMESİNDE Tx ile T 1-2-3 OLDUĞU TESPİT EDİLEN
OLGULARIN SAĞ KALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tayfun KERMENLİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2014



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
NEOADJUVAN TEDAVİSİ SONRASI CERRAHİ TEDAVİ UYGULANAN ve
PATOLOJİK T EVRELEMESİNDE Tx ile T 1-2-3 OLDUĞU TESPİT EDİLEN
OLGULARIN SAĞ KALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tayfun KERMENLİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. A. Sami BAYRAM

BURSA - 2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce özet (summary).....	iii
Giriş.....	1
Genel bilgiler.....	4
Gereç ve yöntem.....	36
Bulgular.....	38
Tartışma ve sonuç.....	44
Kaynaklar.....	48
Teşekkür.....	61
Özgeçmiş.....	62

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin en etkili tedavisi cerrahidir. Cerrahi uygulamalarda amaç, mümkün olan en erken evrede, radikal ve komplet bir rezeksiyon gerçekleştirmektir. Neoadjuvan tedavi seçenekleri KHDAK'inde cerrahi şansını artırmakta ve sistemik kontrol sağlamaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan hastalarda yapılan sağ kalım çalışmaları gelecek açısından umut vericidir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde Mart 1997 ile Ağustos 2014 yılları arasında KHDAK tanısı ile neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen ve TxN0 ile T1-2-3/N0 olduğu tespit edilen hastaların sağ kalım sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Olgu serimizdeki 195 hastanın 181'i erkek, 14'ü kadın ve yaş ortalaması 57.9 (38-85) idi.

Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan ve patolojik tam yanıt alınan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğu görüldü. Bunlar dışındaki, yaş, cinsiyet, tümör histopatolojisi, neoadjuvan tedavi türü, cerrahi rezeksiyon tipi gibi faktörlerin sağ kalıma etkisi bulunamadı. Neoadjuvan tedavi sonrası TxN0 olduğu tespit edilen olgu sayısının artması ve takip süresinin uzamasıyla daha sağlıklı sonuçlar verebileceğimizi düşünüyoruz.

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Surgery is the most effective treatment of non-small cell lung cancer. The objective of surgical practice at the earliest possible stage is to perform a radical and complete resection. Neoadjuvant treatment options increases the surgery chances of NSCLC and provide systemic control. Survival studies conducted in patients undergoing neoadjuvant therapy after surgery are promising for the future.

In this study, we aimed to compare the survival results who operated at Department of Thoracic Surgery of Uludag University Faculty of Medicine, after neoadjuvant therapy with the diagnosis of NSCLC and pathologic results are TxN0 with T1-2-3 / N0 from March 1997 to August 2014.

In our case series of 195 patients were 181 male and 14 female patients with a mean age of 57.9 (38-85) years.

The survival in patients who underwent surgery after neoadjuvant therapy and have pathological complete response was observed better. Apart from these, the age, sex, tumor histopathology, neoadjuvant therapy and the type of surgical resection, survival effect of factors was not found. We think, we can give more reliable results after increases the number of cases detected that TxN0 after neoadjuvant therapy and prolonged follow-up period.

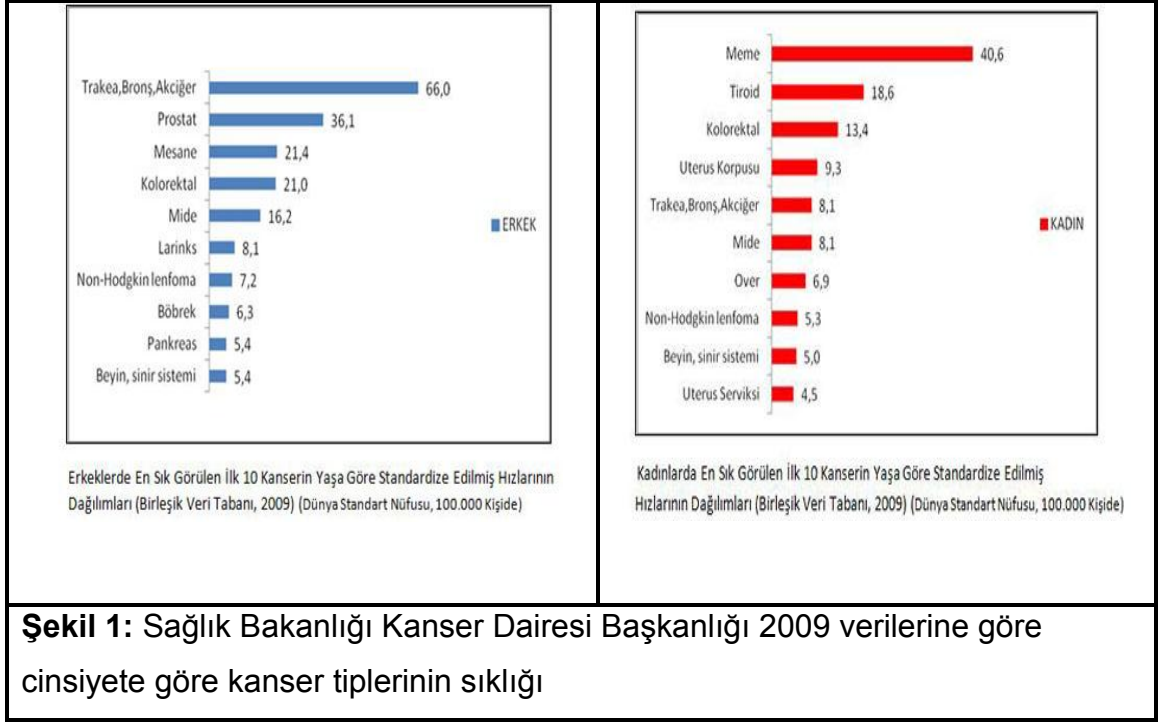
GİRİŞ

Akciğer kanseri, yapısal olarak normal akciğer veya bronş dokusu kaynaklı hücrelerin ihtiyaç ve kontrol dışı çoğalarak akciğer içinde bir kitle oluşturmasıdır.

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) verilerine göre 2012 yılında 14 milyon yeni kanser vakası bildirilmiştir ve önümüzdeki 2 yıl içinde bu sayının 22 milyonu bulması beklenmekte ve kansere bağlı ölümlerin 8.2 milyondan 13 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Küresel olarak, 2012 yılında en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir ve 1.8 milyon yeni akciğer kanseri vakası toplam kanser hastası sayısının %13'ünü oluşturmaktadır. Kadın ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri 1.6 milyon kişi (% 19.4) ile ilk sırada yer almaktadır (1).

Akciğer kanserlerine en yüksek oranda gelişmiş ülkelerde (Kuzey Amerika ve Avrupa gibi), en düşük ise Afrika'da rastlanmaktadır (1,2).

Türkiye'de kanser sıklığı Dünya ve Dünyanın gelişmekte olan ülkeleriyle benzerlikler göstermektedir. IARC tarafından yayınlanan Globocan 2012 verileri ve Sağlık bakanlığı verilerine göre 2009 yılında yaşa standardize edilmiş kanser hızı erkeklerde 269.7, kadınlarda ise 173.3'dür (100.000 kişide). 2009 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde her yıl yaklaşık 98 bin erkek ve 63 bin kadın kansere yakalanmaktadır. Akciğer kanseri Türkiye'de erkeklerde görülme oranı % 66 ile en sık kanser türüdür, kadınlarda bu oran % 8.1 ile 5. sırada gelmektedir (Şekil 1) (1,3).



Şekil 1: Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2009 verilerine göre cinsiyete göre kanser tiplerinin sıklığı

Dünya Sağlık Örgütü tütün kullanımını tüm dünyadaki kanser ölümlerinin %22'sinden, akciğer kanseri ölümlerinin ise %71'inden sorumlu olduğunu bildirmektedir (1,3,4).

Ülkemizde sigara içme oranları erkeklerde %63, kadınlarda %24'tür. Gelecekte sigara içme oranlarındaki azalmayla birlikte akciğer kanserinin görülme sıklığının da azalacağı tahmin edilmektedir. Ancak kadınlarda sigara kullanma oranlarının artmasıyla ülkemizde ve Doğu Avrupa ülkelerinde akciğer kanserinin kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır (1,3,4).

Akciğer kanseri hücre tipi, tedavi ve prognoza bakılarak Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tedavinin temelini cerrahi oluşturmaktadır (5-7). Günümüzde erken tanı ve cerrahi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte cerrahi uygulanan vaka sayısı artmasına rağmen bu oran halen %21'lik bir kısmı oluşturmaktadır (5-7). Cerrahi tedavi ile istenilen başarıyı yakalamadaki en önemli faktör, mümkün olan en erken evrede, radikal ve komplet bir rezeksiyon gerçekleştirmektir (8). Radikal ve komplet rezeksiyon olasılığının en yüksek olduğu erken evredeki KHDAK'de,

uygulanan cerrahi girişimle hastalara yüksek sağ kalım şansı yaratılabilir. Bu sebeple hastalara cerrahi şansı verilmeye çalışılmalıdır (8).

KHDAK tanısı alan hastaların sadece %21'lik bir kısmının cerrahi şansı bulabildiği düşünülürken neoadjuvan tedavinin önemi ortaya çıkmaktadır. Neoadjuvan tedavi olarak kemoterapi, radyoterapi ya da kombine tedavi seçenekleriyle hastalar cerrahiye uygun hale gelebilmektedir (9). Cerrahi tekniklerde ve neoadjuvan tedavi seçeneklerindeki gelişmelerle birlikte hastalara daha uzun sağ kalım şansı verilebilmektedir.

Klinik çalışmalar ve literatür desteği ile birlikte KHDAK tedavisinde değişiklikler meydana gelmektedir. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde 1997-2014 yılları arasında KHDAK nedeniyle neoadjuvan tedaviyi takiben cerrahi tedavi uygulanan ve patolojik T evrelemesine göre Tx ile T 1-2-3 olduğu tespit edilen hastaların sağ kalım sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer malignitelerinin yaklaşık %83'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserine göre daha yavaş yayılım göstermesine rağmen KHDAK hastalarının çoğu tanı anında ileri evrede saptanır ve cerrahi tedaviye uygun değildir. Bu durumun muhtemel nedenlerinden biri, erken evredeki akciğer kanserlerinin çoğunun asemptomatik olmasıdır (5).

Hastalar öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, hemoptizi gibi semptomlarla gelebilir (Tablo 1). Non-steroid ağrı kesicilere cevap vermeyen göğüs ağrısı veya kemik ağrısı metastaz habercisi olabilmektedir. Fizik muayenede çomak parmak, stridor, vena kava süperior sendromu bulguları saptanabilir

Tablo 1: Akciğer Kanseri tanısı almış hastaların başvuru anındaki semptomları (5)	
Semptom	Hastalar %
Öksürük	45 – 74
Kilo kaybı	46 – 68
Nefes darlığı	37 – 58
Göğüs ağrısı	27 – 49
Hemoptizi	27 – 29

KHDAK tanısı alan hastada tedavide ilk tercih mümkünse cerrahi olmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanacak hasta seçiminde tümörün evresi, hastanın fonksiyonel durumu ve akciğer rezervi de önemlidir. Hastanın vital kapasitesi rezeksiyon tercihi açısından önemlidir (11,12). KHDAK' li hastalarda bazı prognostik faktörler sağ kalım için prediktiftir. Tanı sırasında erken evre hastalık, iyi performans statüsü ([PS] Eastern Cooperative Oncology Group 0, 1, 2), önemli kilo kaybının olmaması (% 5'ten daha fazla olmayacak) ve kadın cinsiyet iyi prognostik faktörlerdir. Ayrıca tümörün histolojik tipinin de prognozda etkili olduğu bilinmektedir (13).

I. Akciğer Kanserinde Histolojik Sınıflama

Sigara içme sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlı olarak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi değişmekle birlikte histolojik tipler ve görülme oranlarında da farklılıklar oluşmaktadır. Tümörlerin histolojik sınıflandırılması; tedavi planlaması, kemoterapi ajanlarının seçilmesi, epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından önem arz etmektedir.

Dünya sağlık örgütünün 2011 yılındaki güncellemesi ile akciğer kanserinin histolojik bulgulara göre sınıflandırılmasında değişiklikler yapılmıştır (14,15)

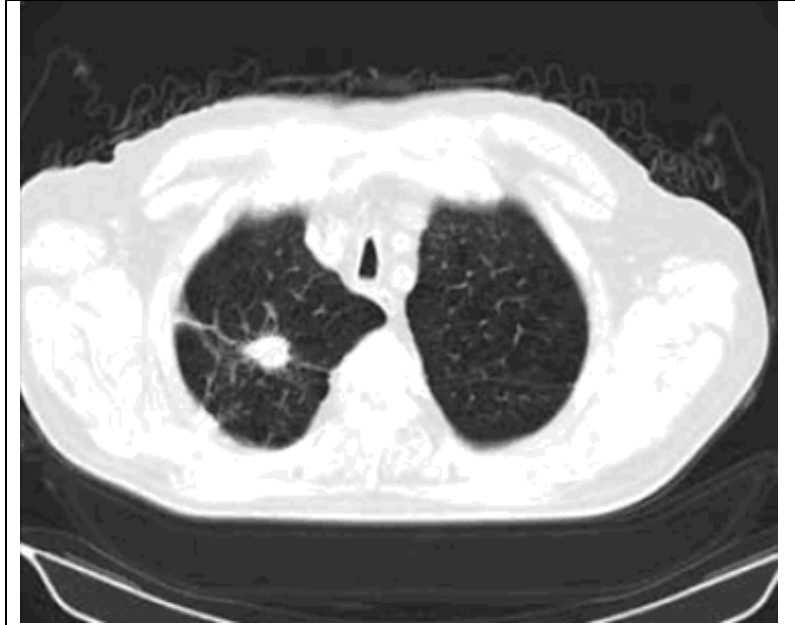
Büyüme hızı, yayılımı, metastazın zamanlaması, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtına göre temelde KHAK ve KHDAK olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. KHDAK de kendi arasında; adeno karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak sub gruplara ayrılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: WHO ve IASLC'e göre akciğer kanseri histolojik sınıflaması

1. Adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none">- Preinvaziv lezyonlar- Minimal invaziv adeno karsinoma- İnvaziv adenokarsinoma- Varyant invaziv adeno karsinom
2. Skuamöz hücreli karsinom	<ul style="list-style-type: none">- Papiller tip- Küçük hücreli tip- Berrak hücreli tip- Bazaloid tip
3. Büyük hücreli karsinom	<ul style="list-style-type: none">- Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma- Bazaloid karsinoma- Lenfo epitelyomyoma benzeri karsinom- Mikst büyük hücreli nöroendokrin karsinom- Berrak hücreli karsinom- Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom
4. Adeno skuamöz karsinom	
5. Pleomorfik, sarkomatoid karsinom	<ul style="list-style-type: none">- Karsino sarkom- Pulmoner blastom- Dev hücreli karsinom- Diğer
6. Karsinoid tümörler	<ul style="list-style-type: none">- Tipik karsinoid- Atipik karsinoid
7. Tükrük bezi kaynaklı karsinomlar	<ul style="list-style-type: none">- Adenoid kistik karsinom- Mukoepidermoid karsinom- Diğer
8. Sınıflandırılmayan	

I.A. Adenokarsinom (Adeno Ca) :

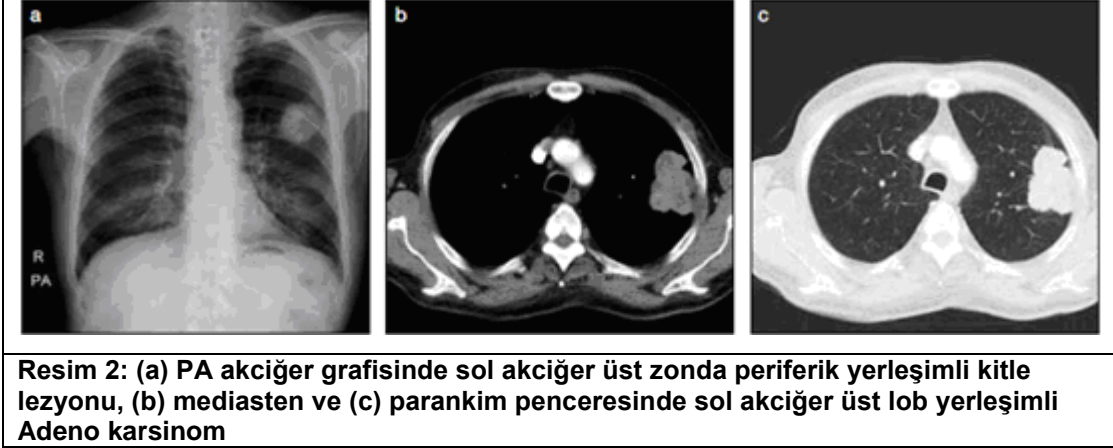
Adenokarsinomlar %25-40 oranında görülür. Diğer akciğer kanserlerinin aksine adenokarsinomlar ile sigara içimi arasında zayıf bir ilişki mevcuttur, son yıllarda düşük katranlı ve filtre kalitesi yüksek sigara kullanımının oluşturduğu etkinin bu tip tümörlerin artmasına yol açtığı düşünülmektedir. Adenokarsinom sigara içmeyen kadın hastalarda daha sık görülür. Glandüler diferansiyasyon veya müsin üretimi içeren epitelyal bir tümördür. Daha önceden parankimde varolan skar dokusundan da gelişebilir (Resim 1).



Resim 1: Sağ üst lobda sekel zemininde gelişen Adenokarsinom

Tümör genellikle periferik ve subplevral alanlarda yerleşim gösterir. Plevrada fibrin birikimi, fibrozis ve çekinti oluşturabilir. Plevra ve göğüs duvarı invazyonu diğer tiplere göre daha sık görülür. Sıklıkla radyolojik olarak iyi sınırlı, lobule, spiküle konturlu lezyonlar veya soliter pulmoner nodül şeklinde görülebilirler. Bilgisayarlı tomografide (BT) kitle içerisinde hava

bronkogramları izlenebilir. Periferik yerleşimli kitleler doğrudan plevra invazyonu yaparak plevra boyunca dairesel büyüme gösterebilirler (Resim 2).



Resim 2: (a) PA akciğer grafisinde sol akciğer üst zonda periferik yerleşimli kitle lezyonu, (b) mediasten ve (c) parankim penceresinde sol akciğer üst lob yerleşimli Adeno karsinom

Preinvaziv lezyonlar, minimal invaziv adenokarsinoma, invaziv adenokarsinoma, varyant invaziv adenokarsinoma ve bunların sub tiplerine ayrılmaktadır. Daha öncesinde adenokarsinom alt tipi olan bronkoalveolar karsinom ise moleküler biyoloji ve teknolojinin gelişimi, yöntemlerin çeşitlenmesiyle yeni oluşturulan uluslar arası multidisipliner (Uluslararası akciğer kanseri çalışma grubu, Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Toraks Cerrahisi Birliği) yaklaşımla yeniden sınıflandırılmıştır (14). Bu yeni sınıflama ihtiyacının en önemli nedeni bronkoalveolar karsinom olarak tanımlanan adenokarsinom subtipinin klinik, radyolojik, patolojik ve moleküler anlamda ciddi heterojenite göstermesidir. Son çalışmalarda klinik ve evre ile tedavi cevabının ilişkili olmadığı, sadece müsinöz komponentin önemli olduğu saptanmıştır. Buna göre; bronkoalveolar karsinom yerine atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma insitu (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) terimleri uygun görüldü. Sonuçta yeni sınıflamada, prognozu belirlemede total boyuttan ziyade içerdiği komponentle birlikte invazyon boyutu ön plana çıkmış oldu (14).

I.A.a. Adenokarsinoma in situ (AIS):

Yeni sınıflama ile 3 cm altında boyuta sahip, lokalize ve sadece alveoller üzerinde dizelenen neoplastik pnömositlerden oluşan (lepidik

yayımlı paterni) ve stromal, vasküler, plevral invazyon içermeyen tümörlerdir. Preinvaziv lezyonlar olarak da tanımlanmaktadır. AIS genellikle non-müsinöz özelliktedir.

I.A.b. Minimal invaziv adenokarsinom (MIA):

3 cm altında, lepidik büyüme paternine sahip, 5 mm ya da daha az bir mesafede invazyon gösteren tümörlerdir. MIA ayrımında en önemli nokta tümörün lenfatikleri, kan damarlarını ya da plevrayı invaze etmesi ya da nekroz içermesidir. Bunlardan herhangi birinin varlığında MIA tanısı dışlanır (14,16). Tümör komplet olarak rezektive edildiğinde hastalığa bağlı sağkalım oranları %100 olan hastaları kapsar ve MIA genellikle non-müsinözdür.

I.A.c. İnvaziv adenokarsinom:

Rezeksiyon materyallerinde izlenen akciğer adenokarsinomlarının çok büyük bir kısmını oluşturur. Tipik olarak farklı organizasyonlar içeren heterojen tümörler olarak ortaya çıkarlar. Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid müsinöz olarak sınıflandırılmaktadır (14,16). Patoloji preparatlarında bulundurduğu paternler %5'lik dilimler halinde yazılır, en yaygın olan tip ise baskın patern olarak belirtilir.

Lepidik patern: Alveol duvar yüzeyi boyunca tip II pnömositlerin ve Clara hücrelerinin proliferasyonu mevcuttur.

Asiner patern: Fibroz stromayı invaze eden yuvarlak-oval şekilli malign glandüler hücreler mevcuttur.

Papiller tip: Fibrovasküler merkezlerin yüzeyinde büyüyen malign kübik-kolumnar tümör hücreleri izlenir.

Mikropapiller tip: Hava boşlukları içinde küçük papiller kümeler halinde çoğalan ve fibrovasküler merkezleri bulunmayan salgısal hücreler görülür. Erken evre hastalıkta mikropapiller patternin saptanması, kötü prognoz belirtisi olması nedeniyle özellikle önemlidir.

Solid tip: Bariz nükleolusları olan yoğunlukla veziküler nükleuslu bol stoplazmalı tabakalar halinde çoğalan tümör hücrelerinden oluşur (14)

Adenokarsinomlar sıklıkla birçok paterni birarada içerir. İki santimetreden küçük tümörler ise genellikle tek tipte görülür. Her tipte az ya da çok epitelial müsin saptanır. Derecelendirme genel kriterlere göre yapılır. Mikst tiplerde derecelendirme kriterlerini belirlemek zor olabilir. Solid tip genellikle kötü diferansiyedir (15,16).

I.A.d. İnvaziv müsinöz adenokarsinom:

Goblet hücreleri ya da kolumnar hücreler şeklinde, bol intra sitoplazmik müsin içeren hücrelerle karakterizedir. Non-müsinöz hücreler gibi lepidik, asiner, solid-müsin oluşturan, papiller ve mikropapiller büyüme paterni gösterebilirler (14).

Birçok çalışmada yeni sınıflama sisteminin prognostik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Yoshizawa ve arkadaşlarının TNM-7 evreleme sistemine göre Evre I akciğer adenokarsinomu olarak sınıfladıkları, lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış 514 hastalık serilerinde toplam üç prognostik grup saptanmıştır (17). Düşük grade: AIS (in situ adenokarsinom) (n=1) ve MIA (minimal invaziv adenokarsinom) (n=8) 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %100; orta grade: non-müsinöz lepidik predominant (n=29), papiller predominant (n=143) ve asiner predominant (n=232) tip için 5 yıllık hastaliksız sağ kalım sırasıyla %90, %83 ve %84; yüksek grade: invaziv müsinöz adenokarsinom (n=13), kolloid predominant (n=9), solid predominant (n=67) ve mikropapiller predominant (n=12) tipleri için 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ise sırasıyla %75, %71, %70 ve % 67 oranında olduğu göstermişlerdir (p<0.001).

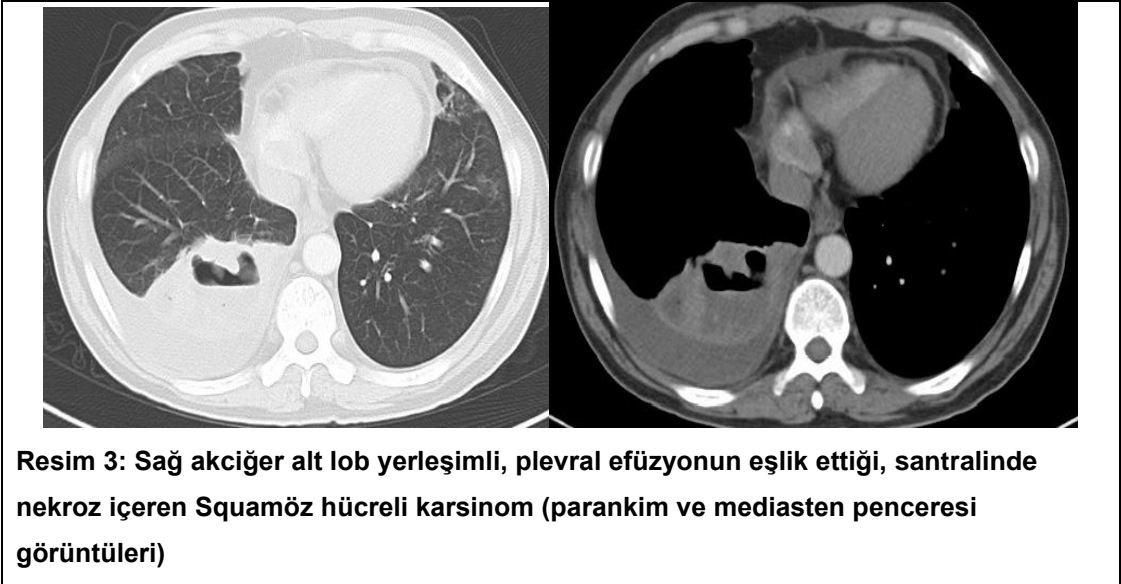
Adenokarsinom tümör tiplerinin çoğu Clara hücresi ve tip II pnömosit kökenlidir. AE1/AE3, CAM 5.2, EMA, CEA ekspresyonu sıklıkla görülür. Prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAP), sitokeratin 7, sitokeratin 20, östrojen-progesteron reseptörleri ve villin, primer ve metastatik tümörleri ayırımında kullanılabilir (18).

İnvazif müsinöz adenokarsinomlarda KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) mutasyonu sık izlenir ve EGFR (epidermal growth factor receptor) mutasyonu genellikle izlenmez. EGFR mutasyonu en

sık non-müsinöz tip, lepidik tip ve papiller tipte gözlenmektedir. Solid adenokarsinomlarda KRAS mutasyonu, taşlı yüzük hücresi içeren asiner – kribriform paternde ise ALK rearanjmanları ilişkisi mevcuttur (14 -16).

I.B. Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC) :

Akciğer karsinomları arasında % 25 - 40 oranındadır ve %90 sigara içenlerde görülür (19,20). Kitle çoğunlukla santral yerleşim gösterdiğinden tipik olarak bronşta total veya subtotal obstrüksiyona neden olur ve postobstrüktif pnömoni veya atelektazi gelişir. Sıklıkla hemoptizi ile bulgu verir. En sık kavitasyon gösteren tümördür (Resim 3). Preoperatif biyopsilerde doğru tanı oranı yüksektir.



Değişik derecelerde keratinizasyon ve hücresel bağlantılar meydana getiren epitelyal tümöral hücrelerden oluşur. Keratinizasyon, özellikle iyi diferansiye tümörlerde keratin incileri oluşturacak tarzda görülürken, az diferansiye olanlarda tek hücre keratinizasyonu şeklinde görülebilir. Çevre mukozada in situ skuamöz hücreli karsinom görülebilir. Akciğer kanserleri içinde p53 mutasyonu en sık skuamöz hücreli karsinomda görülür. Papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid tipleri vardır (21).

Papiller tipin papillomdan ayırımı hücresel atipinin derecesi ile yapılır. İnvazyon göstermeksizin endobronşiyal olabilir.

Berrak hücreli tip; berrak hücrelerden oluşur. Büyük hücreli karsinom ve adenokarsinomlardan ayırımı gereklidir. Müsin boyaları ve immünohistokimyasal incelemeler ile ayrılabilir.

Küçük hücreli tip skuamöz hücreli karsinom, az diferansiye bir varyanttır ve mikst tipte küçük hücreli karsinomdan ayırımı gereklidir. Nükleer özellikler ve fokal keratin varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Bazaloid tip skuamöz hücreli karsinomun az diferansiye tipi büyük hücreli indiferansiye karsinomun bazaloid tipi ile karışabilir. Ayırımında immünohistokimyasal çalışmalar gereklidir.

Skuamöz hücreli karsinom yüksek moleküler ağırlıklı keratin (34β E12-HMWK), sitokeratin 5/6, p40, p63, CEA ekspres eder. Düşük molekül ağırlıklı keratin (35βH11) ekspres edebilir. Çok nadiren TTF-1 ve sitokeratin 7 ekspresyonu da görülebilir (22).

Skuamöz hücreli karsinomun Küçük hücreli tipi ve Bazaloid tipinin özellikle küçük biyopsilerdeki ayırıcı tanısı için; Kromogranin-A, Sinaptofizin, NCAM, CD57, TTF-1, p63, HMWK gibi immünohistokimyasal çalışmalar yardımcı olabilir. Az diferansiye skuamöz hücreli kanserde TTF-1 (-), P63 (+), HMWK (+) olarak saptanır (23). Bazaloid tip Kromogranin-A ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyicilerle negatif boyanırken HMWK ile pozitif sonuç verir (24).

Skuamöz hücreli karsinomda hedefe yönelik tedavi henüz adenokarsinomlardaki gibi etkin değildir. Ancak özellikle DDR2 (Discoidin domain reseptör 2), BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), EGFR, KRAS, FGFR1/2 (Fibroblast Growth Factor Receptor), PIK3CA ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (25-28).

Skuamöz hücreli karsinomlar iyi, orta, az diferansiye olarak derecelendirilir (Grade). Az diferansiye tümörlerin indiferansiye olanlardan ayırımı, fokal ve hücresel düzeydeki diferansiyasyona bakılarak yapılır. Skuamöz hücreli karsinom, diğer tiplere göre daha geç metastaz yapar, genellikle lokal yayılma eğilimindedir (29).

I.C. Büyük Hücreli Karsinom:

Akciğer karsinomları içerisinde az rastlanan bir türdür, yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır. Tümör hücreleri belirgin çekirdekçik, iri çekirdek ve orta derecede sitoplazma içerir. Skuamöz, adeno, ve küçük hücreli karsinom özelliklerini taşımayan, bir çeşit az diferansiye bir tümördür ve bu tanılar dışlanarak büyük hücreli tanısı konulur. Ultrastrüktürel incelemelerde hücrelerde fokal skuamöz ve adenokarsinom yönünde diferansiasyon saptanmıştır.

Santral yerleşimli olabilmekle birlikte genellikle periferik yerleşir. Plevra, göğüs duvarı ve çevre yumuşak dokuya invazyon gösterebilir. Hızlı büyüyen, erken metastaz yapan ve kötü prognozlu bir tümördür (24).

Büyük hücreli karsinomun alt tipleri:

- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Bazaloid karsinom
- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom

I.C.a. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom:

Daha önce küçük hücreli tümörler spektrumunda yer alırken, yeni sınıflamada büyük hücreli gruba alınmıştır. Hücreler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özellikler gösterir. Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinomların diğer tiplerle birlikte görülmesidir. Küçük hücreli karsinomla birlikte olursa, küçük hücrelinin mikst tipi olarak sınıflandırma önerilmektedir (24).

I.C.b.Bazaloid karsinom:

Nisbeten küçük, monomorfik, bazaloid hücrelerden oluşur. Keratinizasyon görülmez. Stromada hiyalin veya mukoid dejenerasyon görülebilir. Komedo nekroz ve rozet yapıları görülebilir. Fokal nöroendokrin belirleyici pozitifliği saptanabilir. TTF-1 negatiftir (24).

I.C.c. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom:

Büyük veziküler nukleuslu, iri eozinofilik nukleoluslu hücrelerden oluşan sinsisyal gruplar ile karakterizedir. Stromada belirgin lenfositik infiltrasyon vardır. Metastazlarında da lenfoid stroma görülür. Nadiren intratümoral amiloid birikimi vardır. Hücrelerde EBER1-RNAsaptanır. Genç, sigara içmeyen kadın hastalarda daha sık görülür. (24,25)

I.C.d. Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom:

Rabdoid fenotip gösteren hücrelerden oluşur. Bu hücreler vimentin ve sitokeratin ile pozitif reaksiyon verebilen, intermediyer filamentlerden oluşan, tipik sitoplazmik eozinofilik globüller içerir. Büyük hücreli karsinomlarda bu hücreler %10 oranında görülebilir Tümörün tamamı yakını bu tip hücrelerden oluştuğunda bu şekilde tiplendirilir. (24,25)

II. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastanın tedavisinde ilk aşama tümörün evrelenmesidir. Evreleme tedavi planlaması ve sonuçlarını değerlendirmede standardizasyon için önem arz etmektedir. Ayrıca tanı ve tedavi merkezleri arasında iletişimin sağlanması için de ortak ve evrensel bir dil sağlamaktadır. Evreleme sistemi sayesinde hasta grupları içinde homojenlik sağlanmakta, benzer yaşam sürelerine sahip ve aynı biyolojik davranışı gösteren gruplar tanımlanmakta, tedavi algoritmaları belirlenmektedir.

Denoix 1946 yılında ilk defa akciğer kanserinin; primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulumu (M) dayalı olarak sınıflandırıldığı TNM evreleme sistemini önermiştir (30).

1953 yılında Uluslararası Kansere Savaş Örgütü (UICC) TNM sistemine dayalı olarak tümörlerin anatomik sınıflandırılması için bir komite kurmuştur. 1968 yılında bu komite tarafından kılavuzun 1. basımı gerçekleştirilip, malign tümörler için TNM evreleme sistemi yayınlanmıştır.

1973 yılında Amerikan Kanser Birliği (AJCC) TNM sistemine dayalı olarak kendi sınıflandırmasını yapmıştır ve tümörleri üç evreye ayırmıştır. Evre I ve II operabl, evre III ise inoperabl tümör olarak sınıflandırılmıştır.

1974 yılında da Mountain ve arkadaşları KHDAK tanılı 2155 hastanın verilerine dayanarak TNM evreleme sistemini yayınlamıştır ve prognozun evrelemedeki rolünü göstermiştir (Tablo 3) (31).

Tablo 3: Mountain ve arkadaşlarının 1974'de KHDAK'li hastalarda önerdiği TNM evreleme sistemi			
Evre	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre I	T1-2	N1	M0
	T1	N0	M0
Evre II	T2	N1	M0
Evre III	T3	Herhangi bir N	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	N2	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

1986 yılında evreleme sisteminde 3753 hastanın verileri ile hem UICC hem de AJCC'nin kabul ettiği ilk düzenleme gerçekleştirilmiştir. Yapılan en önemli değişiklik evre III'ün, A ve B olarak iki gruba ayrılması ve uzak metastazları olan hastaları içeren evre IV grubunun eklenmesidir (32).

Hasta serilerinin artmasıyla birlikte evreleme sisteminde yeni değişiklikler yapıldı. TNM evreleme sistemi 1997 yılında 5319 hastanın verileri değerlendirilerek tekrar düzenlendi ve Mountain tarafından yayınlandı (33). Bu düzenlemede primer tümörle aynı lob içerisinde yer alan satellit tümörler T4, aynı taraf akciğer içinde yer alan ancak primer tümör ile aynı lobda olmayan metastatik nodül ise M1 olarak değerlendirildi. Ayrıca evre I

ve evre II, A ve B alt gruplara ayrıldı ve evre IIIA'da yer alan T3N0M0 evre IIB'ye alındı. Ancak bu düzenlemeyi oluşturan hasta serisinin sadece cerrahi tedavi uygulanmış hastalar olması, tüm KHDAK hastalarını kapsamamasına neden oldu. Hastalar sadece bir coğrafik bölgeden olduğundan uluslar arası bir geçerlilik taşımıyordu. Bu problemler nedeniyle Uluslar arası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu 1998 yılında bir evreleme komitesi oluşturdu. Komite tüm dünyadaki 1990-2000 yılları arasında akciğer kanseri tanısı almış olan hastaların verilerini topladı ve analiz etti. Çalışma 20 ülke, 45 farklı merkezden toplanan minimum ortalama 5 yıl takip edilmiş olan toplam 100.869 olguyu kapsamakta idi. 100.869 olgudan yeterli takip ve evre bilgisi olan 81.495 hasta çalışma için değerlendirmeye alındı. Bu olgular içinde 68.463 (%84) hasta KHDAK, 13.032 (%16) hasta ise KHAK olarak tespit edildi. Serinin %41'i sadece cerrahi uygulanan, %11'i sadece radyoterapi (RT), %23'ü sadece kemoterapi (KT) ve %25'i ise kombine tedavi alan hastalardı. Bu çalışma sonucunda T, N ve M tanımlayıcısında bazı değişiklikler önerildi (34 - 36).

II.A. T tanımlayıcısı:

Çalışmaya alınan 100.869 olgudan T tanımlayıcısı kriterlerine uyan 18.198 olgu inceleme için değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalar Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'yı içeren dört farklı coğrafi bölgeden bildirilen hastalardı. Değerlendirmeye alınan olgulardan 5760 olgu klinik T tanımlayıcısı, 15.243 olgu ise patolojik T tanımlayıcısı olarak değerlendirmeye alınmıştır ve metastatik olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Patolojik T tanımlayıcısı olarak incelenen olguların %64'ü N0, %19'u N1, %17'si N2, %0.5'i N3 ve %0.3'ü T4Nx olarak sınıflandırılmıştır.

Tümör boyutu açısından yapılan incelemeler sonucunda tümör boyutunun kuvvetli bir prognostik faktör olduğu ve farklı boyutlardaki tümörlerin farklı prognozlara sahip olduğu görülmüştür. Değerlendirmeler sonucunda 2, 3, 5 ve 7 cm boyutlarının istatistiksel olarak anlamlı farklı bir prognoza sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4). Sağkalım sonuçları boyuta

göre değerlendirildiğinde, T1 (≤ 3 cm), T2 ($3\text{cm} < \text{tümör} < 7\text{cm}$) grupları oluşturulmuştur. Aynı zamanda T1 tümörler T1a (≤ 2 cm) ve T1b ($2\text{cm} < \text{tümör} \leq 3\text{cm}$) olarak tanımlandı, T2 ise T2a ($3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5\text{cm}$) ve T2b ($5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$) olarak ayrıldı (37,38).

Tablo 4: KHDAK'de TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)	
TX	Tümör hücrelerinin balgam veya bronşiyal yıkamada bulunması fakat görüntüleme veya bronkoskopi ile tümör varlığının gösterilememesi
T0	Primer tümör ait kanıt yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopik değerlendirmede lobar bronkustan daha proksimalde invazyon yok T1a: Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümörün en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 7 cm, veya aşağıdaki özelliklerden birine sahip; Ana bronşa invaze, karınaya uzaklığı ≥ 2 cm, Visseral plevraya invazyonu var, Hiler bölgeye yayılan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili olması T2a: Tümörün en büyük çapı > 3 cm ve ≤ 5 cm T2b: Tümörün en büyük çapı > 5 cm ve ≤ 7 cm
T3	Tümör çapı > 7 cm veya aşağıdaki durumlardan biri olması <ul style="list-style-type: none"> Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu Tümör ana bronşa karınaya 2 cm'den daha yakın mesafede Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni Tümörle aynı lobda satelit nodül
T4	Aşağıdaki yapılara invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör <ul style="list-style-type: none"> Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karına Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satelit nodül.
Lenf Bezleri (N)	
NX	Bölgesel lenf bezlerinin tutulumu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezi tutulumu ve intrapulmoner bez tutulumu var
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinde tutulum var
N3	Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf bezlerinde tutulum var
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a: Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri M1b: Uzak organ metastazı

II.B: T (Primer tümör):

- Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

- T0: Primer tümör kanıtı yok.

- Tis: Karsinoma in situ.

- T1: En büyük çapı ≤ 3 cm. olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.)

- T1a; tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.

- T1b; tümörün en büyük çapı > 2 cm. ancak ≤ 3 cm.

- T2: Tümörün en büyük çapı > 3 cm. ancak ≤ 7 cm. olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

• Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm.

• Visseral plevra invazyonu.

• Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.

- T2a; tümörün en büyük çapı > 3 cm. ancak ≤ 5 cm.

- T2b; tümörün en büyük çapı > 5 cm. ancak ≤ 7 cm.

- T3: Tümörün en büyük çapı > 7 cm. veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).

- T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi

yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

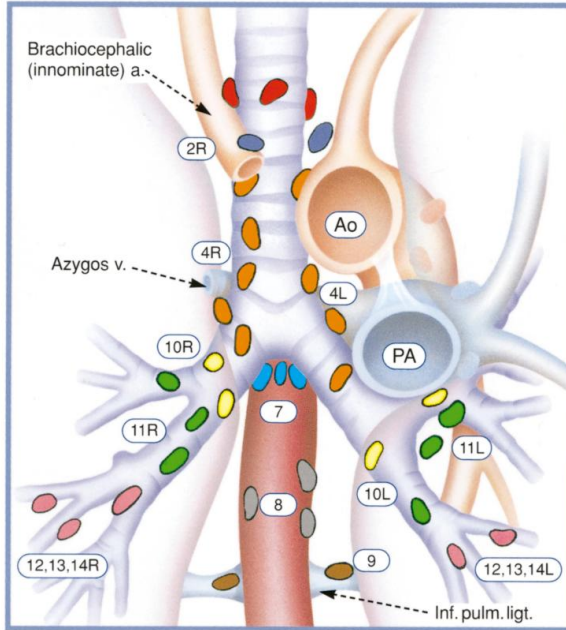
II.C. N (Bölgesel lenf bezleri):

Evreleme sisteminde değişiklikler yapılmasını sağlayan çalışmada neoadjuvan ya da adjuvan tedavi almayan ve R0 rezeksiyon uygulanabilen patolojik olarak N1 ve N2 olarak evrelenen yeterli sayıda hasta verisi alt gruplar açısından incelenmiştir. Hastaların N durumuna göre 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları belirlenmiştir. Ayrıca primer tümörün yerleşimi ile tek lenf bezi tutulumu olan N2 tutulumu incelendiğinde sağ üst lob kanserlerinde sağ alt paratrakeal lenf nodu (No: 4), sol üst lob kanserlerinde subaortik ve paraaortik lenf nodu (No: 5 ve 6), orta lob kanserlerinde ise subkarinal lenf nodunun (No: 7) en çok tutulduğu görülmüştür. N1 hastalarda subgruplar arasında (No:10, 11, 12, 14) sağ kalım açısından belirgin fark saptanmadı (39). Tüm incelemeler sonunda N tanımlayıcısında TNM sınıflamasına göre değişiklik yapılmaması öngörülmüştür. (40, 41). Tablo 5'te yedinci TNM sınıflamasına göre lenf nodu faktörü, Tablo 6 ve Resim 1'de Mountain-Dresler sınıflamasına göre lenf nodu haritası ve gösterilmiştir (42,43).

Tablo 5: TNM 7'ye göre N faktörü	
N faktörü	Tanımlama
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

Tablo 6: Mountain-Dresler Lenf nodu haritası	
1: Yüksek mediastinal lenf nodları	Sol brakiosefalik venin trakeayı çarpazladığı yerin üzerinden çekilen horizontal çizginin üzerinde kalan lenf nodları
2:Üst paratrakeal lenf nodları	Aortik arkın üst kenarından çekilen horizontal çizgi ile 1 nolu nodların arasında yerleşen lenf nodları
3:Prevasküler & retrotrakeal lenf nodları	Büyük damarların önünde ya da trakeanın arkasında yer alan orta hat lenf nodları
4:Alt paratrakeal lenf nodları	Sağda sağ üst lob bronşunun ana bronşu kestiği yerin üst sınırından çekilen çizgi ile arkus aortanın üst kenarından çekilen çizgi arasında yerleşen ve mediastinal plevra ile kaplı lenf nodları Solda aynı sol üst lob bronşunun sol ana bronşu kestiği yerin üst kenarı ile aortik arkın üst kenarı arasında ve ligamentum arteriosum mediastinalde kalan ve mediastinal plevra ile kaplı lenf nodları (Bazı araştırmacılar azigos venin sefalik kenarından çekilen horizontal çizgi ile her iki tarafta alt paratrakeal lenf nodları superior ve inferior olarak ayırmaktadırlar)
5:Subaortik lenf nodları	Ligamentum arteriosum lateralinde ya da aorta ile sol pulmoner arasında ya da pulmoner arter ile ilk dalı arasında seyreden, mediastinal plevra ile kaplı lenf nodları
6:Para-aortik (asendan aorta ya da frenik) lenf nodları	Asendan aortun anterior ve lateralinde, ya da brakiosefalik arterin, arkus aortadan geçen teğetin altında olmak üzere önündeki lenf nodları
7:Subkarinal lenf nodları	Karının altında yerleşen fakat alt lob bronşu ya da parenkim içindeki pulmoner arterlerle ilişkili olmayan lenf nodları
8:Paraözofagial lenf nodları	Özofagus duvarı boyunca yerleşen, mediastinal plevra ile örtülü, subkarinal lenf nodu haricindeki lenf nodları
9:Pulmoner ligament lenf nodları	Pulmoner ligaman civarı yerleşen lenf nodları. Inferior pulmoner venin alt bölgesindeki lenf nodları da bu gruptadır
10:Hiler lenf nodları	Lob bronşlarının proksimalinde yerleşen, mediastinal plevra ile örtülmemiş lenf nodları. Sağda intermedier bronşa bitişik olan lenf nodları da bu gruptadır
11:İnterlobar lenf nodları	Lobar bronşlar arasında yerleşen lenf nodları
12:Lobar lenf nodları	Lob bronşunun distalindeki lenf nodları
13:Segmental lenf nodları	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
14:Subsegmental lenf nodları	Subsegment bronşu civarındaki lenf nodları

Resim 1: Mountain-Dresler lenf nodu haritası



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N_2 = single digit, ipsilateral

N_3 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

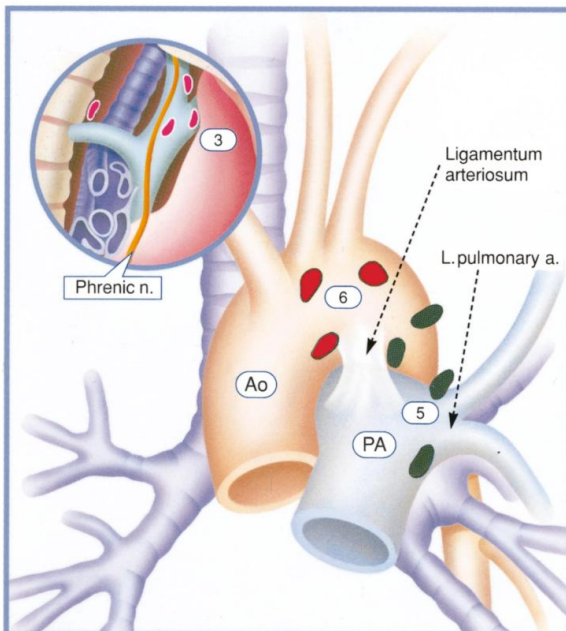
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N_1 Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



(Mountain/Dresler modifications from Naruke/ATS-LCSG Map)

© 1997 Reprints are permissible for educational use only.

II.D. M (Uzak metastaz):

Yeni sınıflama için M faktörüyle ilişkili klinik olarak T4 ve M1 olan yeterli sayıda hasta verisini 10 ay, 1 yıl ve 5 yıllık sağkalımıyla ilişkisini değerlendirerek bir önceki sınıflamaya göre bazı değişiklikler önermiştir (44). M faktörü, metastazın torasik ya da ekstratorasik oluşuna göre M1a veya M1b olarak ikiye ayrıldı (45). M1a ve M1b arasında sağkalım arasında veya evrelemede belirgin fark bulunamadı. Altıncı TNM sınıflamasında T4 olarak kabul edilen malign plevral ve perikardiyal efüzyonun sağkalımı düşük bulunarak bu sınıflamada M1a olarak değerlendirilmesi önerildi. Plevral ya da perikardiyal efüzyonun tekrarlanan sitolojik incelemelerinde tümör saptanamazsa, sıvı hemorajik değilse, klinik durum malign plevral efüzyonu düşündürmüyorsa sıvı dikkate alınmadan evreleme yapılması önerildi. Tablo 7’de yedinci TNM sınıflamasına göre M faktörü, Tablo 8’de TNM durumuna göre evreleme önerileri gösterilmiştir (45).

Tablo 7: TNM 7’ye göre M faktörü	
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
M0	Uzak metastaz yok.
M1:	Uzak metastaz var.
	M1a: karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör. (Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral veya perikardiyal efüzyonların çoğu tümöre bağlı olmasına rağmen bazı hastalarda plevral sıvının sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı hemorajik değildir ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2,T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.
	M1b: uzak metastaz

Tablo 8: KHDAK'de TNM sistemine göre evreleme

T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

II.D. Evrelemede bazı önemli noktalar:

Akciğer kanserinde rutin TNM sınıflamasındaki birtakım özel durumlar aşağıda belirtilmiştir (33,47,48,49)

1. Paryetal plevra invazyonu olmaksızın, göğüs duvarı veya diyafragma lezyonları M1 olarak kabul edilir.
2. Süperior sulkus tümörleri T3 olarak kabul edilirken, brakial pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan Pancoast sendromu T4 olarak kabul edilir.
3. Sempatik zincir ve stellat gangliyonun tutulumu T3 olarak kabul edilir.
4. Azygos venin invazyonu T3 olarak kabul edilir.
5. Pulmoner arter ve venlerin intraperikardiyal tutulumu T4, ekstraparikardiyal tutulumu ise T3 olarak kabul edilir.
6. Tümöre bağlı vena kava süperior obstrüksiyonu T4 olarak değerlendirilir. Ancak tümör periferik ise, mediastinal yapılara invazyonu belirgin değilse, ana mediastinal yapılara kompresyon mediastinal lenf nodu metastazına bağlı olabilir. Bu durumda tümör evrelendirilmesi mevcut T ve N kriterlerine göre yapılır.
7. Tümörün diyafragmayı geçerek karın içi organlarını direk invaze etmesi T4, komşuluk yoluyla olmayan tutulumlar ise M1 olarak kabul edilir.

8. Mediastinal organlar tutulmadan sadece mediastinal yağlı doku invazyonu T3 olarak kabul edilir.

III. KHDAK'nde Tedavi

KHDAK'nde kür cerrahi rezeksiyona bağlıdır. Cerrahi rezeksiyon yapılma oranı ülkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte cerrahi uygulanan hasta serilerinde daha uzun süreli sağkalımlar bildirilmektedir. Aynı ülke içerisindeki değişik merkezlerin sonuçları arasında da farklılıklar mevcuttur. Bu durumun en temel sebebi KHDAK tedavisinde multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi gerekliliğidir.

Akciğer kanserinde evrelere göre standart tedavi yaklaşımları farklıdır. Ancak her evrede cerrahi şans söz konusu olabilir. Cerrahi olarak evrelenen hastaların %20'si evre II; %15'i evre IIIA; %15'i evre IIIB ve %40'ı evre IV' tür. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları T1, N0 hastalıkta %67, T2, N0 hastalıkta %57; evre IIA'da %55, evre IIB' de %38-39; evre IIIA' DA %23-25, evre IIIB' DE %37 ve evre IV hastalıkta %1 olarak bildirilmektedir (33).

III.A. Cerrahi

Genel olarak evre I ve evre II hastalığı olan hastalar için cerrahi; kür elde etmede en iyi seçenektir. Cerrahi prosedür, hastalığın yaygınlığı ve hastanın kardio-pulmoner rezervine göre belirlenir. Hasta eğer fizyolojik ve akciğer rezervi olarak uygunsa segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi gibi anatomik rezeksiyonlar daima ilk tercih olmalıdır. Akciğer rezervi sınırlı hastalarda akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon olan sleeve lobektomi, pnömonektomiye tercih edilmelidir (49,50). Eğer evre I ve II hastalar medikal olarak inoperabl kabul edilirse, bu hastalar potansiyel olarak küratif tedavi almak durumundadır (50).

Erken evrelerde (Evre I-II) cerrahi en yüksek kür oluşturan yöntemdir ayrıca tüm evrelerde mediastinal lenf nodu diseksiyonu sağ kalım açısından önemli fark oluşturmaktadır (51-53).

Evre III' te de cerrahi sonrası sağ kalım oranları kabul edilebilir düzeydedir (53, 55). Evre III hastalıkta göğüs duvarı invazyonu, Pancoast tümörü, pulmoner arter ya da ana bronş invazyonu varlığında mediastinal lenf nodu metastazı yoksa cerrahi seçenek mutlaka düşünülmelidir (54). Neoadjuvan tedavi bu hastalarda cerrahi şansını artırması açısından önemlidir. Neoadjuvan tedaviyi takiben yapılan yeniden evrelemede en büyük problem hastaların tam yanıt olup olmadığının tespitidir. PET ve toraks BT'de kitle görünümü olmadığı halde cerrahi rezeksiyon materyalinde tümör saptanan hastalar mevcuttur. Bu durum da cerrahinin gerekliliğini açıkça göstermektedir (55-57).

III.B. Radyoterapi

BT veya BT/pozitron emisyon tomografi (PET) ile modern 3-boyutlu konformal RT tekniklerine dayanan tedavi planlaması tüm hastalarda önerilmektedir. Akciğerler, özofagus, kalp, karaciğer, böbrek ve spinal kord doz volüm histogramları(DVH), normal dokuya toksisiteyi en aza indirmek için uygulanmalıdır. Tedavi planlamasında PET/BT, atelektazisi olan olgularda gros tümör volümü (GTV) çiziminde tek başına BT'e göre daha tercih edilir. Eğer tümör vertebra korpusuna fikse ise, superior sulkusta ise veya bilateral mediasteni içeriyor ise, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) normal dokulara fazla dozu engellemek amacı ile kullanılabilir. Elektif nodal tedavi yapmaksızın tutulu alan radyoterapinin yüksek doza göre daha az toksisite, sağkalım avantajı ve izole nodal relaps için azalmış riske neden olduğu gösterilmiştir (56,57).

Daha önce belirtildiği üzere, cerrahi evre I veya evre II hastalığı olan hastalarda kür için en iyi şansını oluşturmaktadır. Komplet olarak rezeke KHDAK'i olan hastalarda adjuvan kemoterapinin erken evre hastalığı olan hastalarda sağ kalımı düzelttiği gösterilmiştir (58). Halen, inoperabl evre III hastalığı olan hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi ardışık tedaviye üstün görünmektedir.

Pre-operatif ya da post-operatif tedavi seçiminde, sağladığı avantajlar nedeniyle pre-operatif tedaviler daha öne çıkabilmektedir. Bu avantajlar, tümörün rezektabilitesinin artması, erken dönemde mikrometastazların kontrolü, hasta toleransının daha iyi olması ve tedavilerin çoğunlukla tamamlanabilmesi olarak sıralanabilir. Ancak tabii ki, cerrahinin gecikmesi, büyük tümörlerdeki düşük etkinlik ve post-operatif ciddi komplikasyonların gelişebilmesi gibi dezavantajları da olabilmektedir. Preoperatif tedavide RT, KT ile eş zamanlı olarak çalışmalarda yerini almıştır.

III.C. Kemoterapi

Platinli rejimler; toksisite, uygulanabilirlik, maliyet açısından biraz farklılık göstermektedir; bu nedenle klinisyenler hastalarına göre tedaviyi kişiselleştirebilmektedir.

Yeni kemoterapi rejimleri gelişmesine rağmen, ileri evre inoperabl akciğer kanserinde prognoz halen kötüdür. Diğer karboplatin bazlı tedaviler gemsitabin/carboplatin, dosetaksel/carboplatindir; gemsitabin/dosetaksel başka bir opsiyondur (59).

İleri evre akciğer kanseri tedavisinde spesifik hedefe yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Bevasizumab vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden rekombinant bir monoklonal antikordur. Erlotinib EGFR'inin küçük bir molekül inhibitörüdür. Setuksimab EGFR'i hedefleyen monoklonal bir antikordur.

2006 yılında, FDA anrezektabl, lokal ileri, rekürren veya metastatik squamöz hücreli dışı KHDAK'li hastalarda bevasizumabı onaylamıştır. Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG), faz II-III klinik çalışmaların (ECOG 4599) sonuçlarına dayanılarak ileri evre skuamöz hücreli dışı KHDAK'li seçilmiş hastalarda bevasizumabı paklitaksel, karboplatin ile kombine olarak önermektedir (60).

Bir kemoterapi rejimi başarısız kaldıktan sonra lokal ileri veya metastatik KHDAK'li hastaların tedavisinde 2004 yılında FDA erlotinibe onay vermiştir. Ancak, erlotinib (kemoterapi ile birlikte veya tek başına) hiç

sigara içmemiş ve bilinen aktif EGFR mutasyonu veya gen amplifikasyonu olan ileri evre veya metastatik KHDAK'li hastaların birinci seçim tedavisi olarak da verilebilmektedir (61).

Faz III randomize bir çalışma (FLEX) ileri evre KHDAK'li hastalarda setuksimab ile veya setuksimabsız sisplatin/vinorelbini değerlendirmiştir. Setuksimab eklemek genel sağkalımı çok az arttırmıştır (11.3 vs 10.1 ay, $P=0.04$) (62).

III.D. Cerrahi Sonrası Kemoterapi

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması (IALT), tam rezeke edilmiş evre I,II veya III KHDAK'li hastalarda sisplatin bazlı adjuvan tedavi ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığını gösterdi. Çalışmaya cerrahi olarak rezeke akciğer kanseri olan 1.867 hasta alındı, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi veya ortanca takip süresi 56 ay olan izleme randomize edildi. İzlem ile karşılaştırıldığında adjuvan kemoterapi koluna alınan hastalarda belirgin yüksek sağkalım oranı (5. yılda 44.5% vs 40.4%; ölüm için risk oranı, 0.86; 95% güven aralığı(CI), 0.76 vs 0.98; $P<0.03$) ve hastalısız sağkalım oranı (5. yılda 39.4% vs 34.3%; ölüm için risk oranı, 0.83; 95% CI, 0.74 vs 0.94; $P<0.003$) gözlemlendi. IALT verileri tamamiyle rezeke KHDAK'li hastalarda tedaviden 5 yıl sonra sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin sağkalımda düzelmeye neden olduğunu göstermektedir. Buna karşılık IALT'den gelen yeni veriler 7,5 yıllık takipten sonra kemoterapi kolunda daha fazla ölüm izlendiğini gösterdi (63).

NCIC CTG JBR. 10 çalışması ve ANITA (Adjuvan Navelbin) Anita çalışmasında, evre IB (T2, N0), II veya IIIA KHDAK'li 840 hasta (ortanca yaş, 59 yaş) adjuvan vinorelbin ve sisplatin veya izlem kollarına randomize edildi (5,87). Kemoterapi kolunda grad. toksisite ile baş edilse de 7 toksik ölüm bildirildi. Yetmiş altı aylık takip sonrası ortanca sağ kalım kemoterapi grubunda 65.7 ay, izlem grubunda 43.7 ay idi. Kemoterapi, evre I hastalıkta bir fayda sağlamasa da, tamamiyle rezeke evre II ve IIIA hastalığı olan hastalarda 5 yıllık genel sağ kalımda belirgin düzelmeye sağladı. Bazı klinisyenler, çalışmaların sayısı ve kullanım miktarına dayanılarak tamamiyle

rezeke erken evre KHDAK için vinorelbin/sisplatini tercih edilen rejim olarak kabul etmektedir.

4.584 hastada yapılan başka bir meta-analizde (Akciğer Adjuvan Sisplatin Değerlendirmesi) post-operatif sisplatin-bazlı kemoterapinin sağ kalımı 5 yılın üzerine çıkardığını göstermiştir (% 5.4'luk net fayda); ancak kemoterapi rejimleri (vinorelbin, etoposid, diğerleri) arasında bir farklılık gösterilememiştir. Fayda evre II, III hastalığı olan ve iyi performans statüsü olan hastalarda daha fazladır (64).

CALGB 9633 çalışması T2, N0, M0 evre IB akciğer kanseri olan hastalarda paklitaksel ve karboplatini değerlendirdi; güncellenmiş sonuçları bildirildi (65). Bu çalışmada 344 hasta (34-81 yaş) rezeksiyondan 4-8 hafta içinde ve ortanca takip süresi 54 ay olan izlem koluna veya paklitaksel ve karboplatin koluna randomize edildi. Adjuvan kemoterapi iyi tolere edildi ve kemoterapiye bağlı ölüm gerçekleşmedi. Üç yıllık sağ kalım anlamlı olmasına rağmen (79% vs 70%, $P=.045$), genel sağ kalım 4. yılda belirgin farklı bulunmadı. CALGB'den gelen orijinal sonuçlar evre I hastalığı olan hastalarda paklitaksel karboplatin rejiminin sağ kalımı düzelttiğini gösterdi ise de güncellenmiş sonuçlar sağ kalımda düzelmeyi göstermedi. Bu nedenle karboplatin/paklitaksel rejimi sadece sisplatini tolere edemeyen hastalar için önerilmektedir (66)

III.E. Neoadjuvan Kemoterapi:

KHDAK için neoadjuvan kemoterapi, tümörün primer tedavisi olan cerrahi öncesi uygulanan sistemik kemoterapidir. Onkolojide neoadjuvan kemoterapi yaklaşımları öncelikle organ koruyucu cerrahiye olanak sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. KHDAK evre IIIA-N2 hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ya da kemoradyoterapi, tümörde evreyi gerileterek komplet rezeksiyonu olanaklı kılmayı ve erken dönemde sistemik kontrolü sağlamayı hedefler. KHDAK evre IIIA-N2 hastalıkta standart bir multimodal yaklaşım tanımlanamamıştır (67).

Çalışma planlarının heterojen olması, evreleme işlemlerinin farklılığı, cerrahi rezeksiyon için uygun bulunma ölçütlerinin merkezler arasında

değişmesi gibi sorunlar bu çalışmaların gücünü düşürmektedir. Ancak, sonuç olarak şu söylenebilir:

Preoperatif kemoterapilerde yanıt oranları yüksektir, % 15 ile 23 arasında patolojik tam remisyona bildirilmiştir ve bu hasta grubunda sağ kalım süresi uzamaktadır. Yüksek rezektabilite oranına karşın medyan sağ kalım sürelerinin beklendiği kadar uzun olmaması, hasta seçimi, çalışmanın planı, evreleme ya da prognostik değerlendirmelerin farklılığı ile açıklanabilir (68).

III.F. Neoadjuvan Radyoterapi:

Opere edilebilecek konumda olan evre IIIA hastalıkta mediastinal tutulum önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Mediastinal N2 hastalığı olanlarda sadece cerrahi ya da sadece RT ile 5 yıllık sağkalım %5-10 olmaktadır (69). Düşük sağ kalım oranları bu hasta grubunda preoperatif ve postoperatif tedavi yaklaşımlarını önemli kılmaktadır. Diğer taraftan definitif KRT alan hastalarda görülen yüksek orandaki lokal başarısızlık bu hastalara cerrahi eklemenin katkı sağlayabileceği görüşünü getirmiştir. Preoperatif ya da postoperatif tedavi seçiminde, sağladığı avantajlar nedeniyle preoperatif tedaviler daha öne çıkabilmektedir. Bu avantajlar, tümörün rezektabilitesinin artması, erken dönemde mikro metastazların kontrolü, hasta toleransının daha iyi olması ve tedavilerin çoğunlukla tamamlanabilmesi olarak sıralanabilir. Ancak tabii ki, cerrahinin gecikmesi, büyük tümörlerdeki düşük etkinlik ve postoperatif ciddi komplikasyonların gelişebilmesi gibi dezavantajları da olabilmektedir (69).

Preoperatif tedavide RT, KT ile eş zamanlı olarak çalışmalarda yerini almıştır. Bu konuda yapılan faz II çalışmalarda neoadjuvan KRT ile sağ kalım katkısı olduğu gösterilmiştir (70,71) Oniki yıllık takibi olan faz II çalışmada da hastaliksız sağ kalımın %42 olduğu ve tedavinin tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (72). Ancak bu konuyu irdeleyen Intergroup 0139 faz III randomize çalışmasında sağ kalım katkısı gösterilememiştir (73). Bu çalışmada 429 evre IIIA potansiyel rezektabl hasta neoadjuvan KRT sonrası cerrahi ve KRT kollarına ayrılmıştır. Neoadjuvan KRT sonrası cerrahi kolunda hastaliksız sağ kalımın (%22'ye %11) anlamlı olarak arttığı görülmüş

ancak genel sağ kalımdaki bir miktar artış (5 yıllık sağ kalım %27'ye %20) istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (73). Bu çalışma sonucunda pnömonektomi yapılan hastalarda mortalitenin belirgin olarak arttığı görülmüş ve lobektomi ile cerrahiye uygun olan hastaların bu protokolda tedavi edilmesinin uygun olabileceği belirtilmiştir. Preoperatif KRT çalışmalarında toplam doz 45 Gy olarak çalışmalarda uygulanmıştır. Uygun olan hasta grubunda, 1.8-2Gy fraksiyondan toplam 45 Gy RT ile eş zamanlı KT önerilmektedir.

III.G. Kemo - Radyoterapi:

İnoperabl evre III hastalığı olan hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi ardışık tedaviye üstün görünmektedir. SWOG (9504)'dan faz II bir çalışma, inoperabl evre IIIB KHDAK'ı olan 83 hastada dozetaksel ile konsolidasyonun yapıldığı eşzamanlı kemoradyoterapiyi (sisplatin/etoposid kullanılarak) değerlendirmiştir. SWOG 9504'ten gelen sonuçlar ortanca 26 aylık sağkalım ve % 29'luk 5-yıllık sağ kalım oranı göstermiştir (74) Ancak, sisplatin/etoposid ile eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası dozetaksel ile konsolidasyonu değerlendiren faz III bir çalışma sonuçları dozetaksel ile düzelmiş sağkalım göstermemiş ve hatta artmış toksisite göstermiştir (75,76). Evre IIIA veya IIIB KHDAK'lı 203 inoperabl hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışma indüksiyon kemoterapisini takiben sadece radyoterapi veya paklitaksel kullanılarak kemoradyasyonu değerlendirmiştir; ortanca sağ kalım sırasıyla 14.1 ay vs 18.7 ay bulunmuştur (p=0,091) (77).

III.E. Evre I (T1aN0M0, T1bN0M0,T2aN0M0)

Evre I hastalığın tedavisinde ilk seçenek cerrah tarafından tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi sonrası cerrahi rezeksiyondur. Komorbite varlığında çapı ve tipine dayanılarak, evre I veya evre II tümörlerin bir kısmına sahip hastalar (T1-2, N1), cerrahi rezeksiyon veya mediastinal nod örnekleme için genellikle adaydırlar. Bazı durumlarda, pozitif mediastinal lenf nodları (N2) cerrahi sırasında tespit edilir; bu durumda, evreleme ve

tümör rezektabilitesi için ek değerlendirme yapılmalıdır ve tedavi buna göre yeniden modifiye edilmelidir.

Evre I veya II hastalıkta cerrahi, en iyi tedavi şansını sağlamaktadır. Kullanılan cerrahi girişim, hastanın kardiyopulmoner rezervinin yanı sıra hastalığın yaygınlık derecesine de bağlıdır. Cerrahi evreleme sırasında tam mediastinal lenfadenektomi yapılması önerilmektedir (78).

Amerikan Cerrahi Derneği Onkoloji Grubu (American College of Surgeons Oncology Group), bu konuya yönelik olarak N0 (bölgesel lenf nodlarında gösterilebilen bir metastaz yok) veya N1 (ipsilateral peribronşiyal ve/veya hiler bölge lenf nodlarına metastaz, direkt yayılım dahil) KHDAK hastalarında pulmoner rezeksiyon sırasında mediastinal lenf nodu örneği alınmasıyla tam lenfadenektomiye karşılaştırılan randomize bir çalışma (ACOSOG Z0030) yayınlamıştır. Bu çalışmanın primer amacı, rezeksiyon yapılan N0 veya hiler N1 KHDAK hastalarında tam mediastinal lenf nodu diseksiyonunun (MLND) mediastinal lenf nodu örneği alınmasından (MLNS) daha iyi genel sağ kalım sağlayıp sağlamayacağını incelemektir. Bu çalışmada 1111 hasta randomize edildi (555 MLNS ve 556 MLND) ve 1,023 hasta çalışmaya alındı (498 MLNS ve 525 MLND). MLND grubunda 20 hasta (%3,8) N2 olarak bulundu. Ortalama takip süresi 6,3 yıl olarak tespit edildi. 431 (42,1%) hasta öldü. Ortalama survi MLNS grubunda 8,1 yıl ve MLND grubunda 8,5 yıldır. İki grup arasında lokal ($p=0.527$) ve regional ($p=0.126$) nüks açısından farklılık bulunmadı. Sonuç olarak radyolojik evreleme yapılan veya ileri evredeki KHDAK için genellenmemekle birlikte rezeksiyon öncesi mediastinal lenf nodu örnekleme negatif olan Evre I hastalarda rezeksiyon esnasında lenf nodu örnekleme ve lenf nodu diseksiyonu arasında sağ kalım açısından anlamlı fark bulunmadı (79).

Tanısı olmayan, ancak evre I olduğu düşünülen hastalarda önce VATS veya minitorakotomi ile lezyon rezektore edilerek frozen patoloji sonucuna göre ameliyat devam etmeli (malignite varlığında) veya sonlandırılmalıdır (lezyonun benign olması durumunda). Tanısı olmayan bu grup hastada frozen patoloji incelemesi ile malignite tanısı kesinleştirilmeden lobektomi yapmaktan sakınılmalıdır (80).

Evre I'de tam cerrahi rezeksiyon, önerilen tedavi biçimidir. Cerrahi tedavi kabul etmeyenlerde veya fonksiyonel olarak cerrahiye uygun olmayan hastalarda diğer yöntemler önerilebilir.

Bazı olgularda, cerrahide pozitif mediastinal nodlar (N2) bulunacaktır, bu noktada evreleme ve tümör rezektabilitesinin yeniden değerlendirilmesi yapılmalı ve tedavi, uygun şekilde (örneğin; mediastinal lenf nodu diseksiyonunun eklenmesi) değiştirilmelidir. Lobektomi, segmentektomi gibi anatomik rezeksiyonlar daha iyi lokal kontrol sağladığından dolayı T1N0M0 tümörlere uygulanması önerilmektedir. Mediastinal lenf nodunun metastatik olduğu cerrahi girişim sırasında saptanan T1a, T1b, T2a hastalarda ameliyatı rezeksiyon yapmadan sonlandırmak yerine pnömonektomi uygulamamak koşulu ile cerrahi rezeksiyona devam etmek ve adjuvan tedavi uygulanması önerilebilir (78).

Wedge rezeksiyon, seçilmiş olgularda diğer rezeksiyon yöntemlerinin uygun olmadığı solunum fonksiyonlarının çok kısıtlı olduğu hallerde kullanılabilir. Ancak lokal nüksler fazla ve beklenen yaşam süresi lobektomiye göre kısadır (79).

Postoperatif iyileşme ve morbidite üzerindeki olumlu etkilerine dayanarak, Video yardımcı toraks cerrahisi (Video-assisted thoracic surgery; VATS) cerrahi açıdan rezektabl olan hastalarda, toraks cerrahisinin standart onkolojik ve diseksiyon prensiplerine aykırı bir durum olmadıkça, uygulanabilir bir seçenek olarak yerini almıştır. VATS minimal invaziv bir cerrahi tedavidir ve halen akciğer kanseri cerrahisinde sağ kalım üzerine katkısı araştırılmaktadır (80). Yayınlanan çalışmalar VATS'ın standart torakotomiye göre birçok avantajı olduğunu göstermektedir (81). VATS düşük postoperatif morbidite ve mortalite ile birlikte ve intraoperatif kanama ya da lokorejyonel rekürrens riski de minimumdur (82). VATS'a eşlik eden akut ve kronik ağrı minimaldir; böylece, bu prosedür çok daha kısa süre hospitalizasyonu gerektirir (83). VATS düşük postoperatif morbidite ve mortaliteye, intraoperatif kanama açısından da minimal riske sahiptir (84).

III.F. Evre II (T2bN0M0, T3N0M0)

Evre II hastalıkta cerrahi (lobektomi, sleeve lobektomi veya pnömonektomi), önerilen tedavi biçimidir. Medikal olarak uygun olan hastalarda; sublobar rezeksiyonlar (segmentektomi veya Wedge rezeksiyon) yerine lobektomi veya daha büyük rezeksiyon önerilir. Sistemik mediastinal örnekleme (ulaşılabilen, gözle görülen tüm ganglionların çıkarılması) veya komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (79).

Pnömonektomi; primer tümör veya lenf nodlarının ana bronşu veya ana pulmoner arteri invaze ettiği veya major fissürü geçtiği durumlarda yapılır. Ancak komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa, pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyonlar tercih edilmelidir. 10 numaralı lenf nodu pozitifliğinde kapsül invaze değilse ve fikse değil ise; komplet rezeksiyonu sağlayacak, minimal organ kaybına yol açacak rezeksiyon yapılabilir (80-82).

Evre II'nin bir alt grubu (T1-2, N1) tümörleri bulunan hastalar genellikle cerrahi rezeksiyon ve mediastinal nod haritalaması adayı olarak kabul edilirler.

Evre IIB (T3, N0) tümör alt grupları için, tedavi seçenekleri tümörün yerleşimine (superior sulkus, göğüs duvarı ve proksimal hava yolu veya mediasten) göre organize edilmektedir. Her bir yerleşim için, cerrahi rezektabiliteyle ilgili bir karar verilmektedir. Superior sulkus tümörlerinde; neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması önerilir (85). Ancak, mediastinal tutulumun olmadığı mediastinoskopi ile kanıtlanmalıdır.

Hastalığı evre II olan hastalar için, bir faz II çalışması olan Bimodalite Akciğer Onkolojisi Çalışması (Bimodality Lung Oncology Trial; BLOT), neoadjuvan kemoterapinin (paklitaksel ve karboplatin) erken evre hastalıktaki uygulanabilirliğini göstermiştir (86). Bu çalışmaya dayanarak, evre IB, evre II ve evre IIIA (sadece T3, N1, M0) hastaların sadece hemen cerrahiye veya üç kür indüksiyon kemoterapisinden sonra cerrahiye randomize edildiği bir gruplar arası faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma adjuvan kemoterapi çalışmalarının sonuçlarından ötürü erken sonlandırılmıştır. ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin/sisplatine (NP) veya

gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir (87). Medyan izlem dönemi 70 ayı geçmiştir. NP grubundaki grade 3/4 toksisiteler tedaviyle halledilebilmiştir. 2/5/7 yıllık sağ kalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 idi. Evre I/II/IIIA' da 5 yıllık sağ kalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağ kalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I' de bir yarar gözlenmemiştir. Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastaların- da sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağ kalım yararı sağlandığı bildirilmiştir (88). Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen veya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1.867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağ kalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; $p < 0.03$) ve hastalısız sağ kalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hastalarında sağ kalımı artırdığını göstermektedir. NCIC CTG JBR.10 ve ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmaları, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan vinorelbin + sisplatin ile gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. NCIC CTG JBR.10 çalışmasında, tamamen rezeke edilen 482 evre IB (T2, N0) veya evre II (T1, N1, or T2, N1) hastası (ECOG PS 0 veya 1), vinorelbin + sisplatin (242 hasta) gözlem (240) gruplarına randomize edilmiştir (89). Medyan yaş her iki grupta da 61 idi. Kemoterapi aşırı derecede toksik değildi. Adjuvan kemoterapi genel sağ kalımı (94'e karşılık 73 ay, ölüm için tehlike oranı, 0.69, $p = 0.04$) ve relapsız sağ kalımı (bir grupta ulaşılammışken diğerinde 46.7 ay, rekürrens için tehlike oranı, 0.60; $p < 0.001$) sadece gözleme kıyasla anlamlı derecede uzatmıştır. Beş yıllık sağ

kalım oranları sırasıyla %69 ve %54 idi ($p = 0.03$). Yukarıdaki bilgilerin ışığında adjuvan kemoterapi evre II hastalıkta hastalara önerilmektedir.

KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanarak adjuvan kemoterapi olarak vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte sisplatin önerilmektedir (5, 87).

IV. KHDAK'nde Hastaya Ait Klinik Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör hastanın fonksiyonel performans durumundan sonra, tümörün evrelendirmesi ve tümörün histopatolojik tipidir. Diğer prognostik faktörler; cerrahi rezeksiyon şekli, damar invazyonu, hasta yaşı, anemi, karsino embriyonik antijen (CEA) seviyesi, p53 geni, DNA ploidi yapısı, kemoterapi ve radyoterapi etkinliği sayılabilir (90,91,92)

Hastanın klinik ve demografik yapısına ait özellikler de prognozu etkilemektedir. Yaş, cerrahi tedavi planlanan hastalarda tek başına prognostik faktör değildir, diğer faktörler ile birlikte değerlendirilmelidir. Performansı ve kardiyopulmoner fonksiyonları iyi olan yaşlı hastalarda prognoz genç hastaların prognozuna benzerlik göstermektedir (93,94).

Erken evre tümörlerde cinsiyetin sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır. Cerrahi tedavi yapılan hastalarda etkili değildir ancak KT ve/veya RT yapılan hastalarda, kadınların prognozu daha iyi bulunmuştur (93,94).

Son 6 ayda vücut ağırlığının %5-10'undan daha fazla kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir. Bununla birlikte performans skoru iyi olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir (94,95).

Gereç ve Yöntem

KHDAK tanısı almış, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanan ve patolojik T evrelemesinde tam yanıt olduğu tespit edilen hastalarda prognozun daha iyi olması beklenmektedir.

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası T evrelemesinde patolojik tam yanıt alınan hastalar (TxN0) ile T1-2-3 / N0 olduğu tespit edilen hastaların sağ kalım sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Kliniğimizde Mart 1997 ile Ağustos 2014 yılları arasında; KHDAK tanısı konulmuş, Toraks tümör konseyi tarafından neoadjuvan tedavi protokolüne alınmış, onkolojik tedavi sonrası tekrar değerlendirme için tarafımıza konsülte edilen ve onkolojik tedavi sonrasında akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu uyguladığımız 341 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Neoadjuvan tedaviyi tamamlamış, sonrasında komplet akciğer rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış, patolojik olarak Tx ile T1-2-3 / N0, M0 olduğu saptanan 195 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılan hastalar:

1. İnkomplet veya wedge (kama) rezeksiyon uygulanan,
2. Eksorasyonda kalınan,
3. Uzak metastaz (beyin, surrenal, vs) veya lenf nodu pozitifliği saptanan,
4. Bilateral senkron tümör veya aynı akciğer farklı lobda ikinci kitle olan,
5. Farklı organ malignitesi olan hastalar.

Hastalara neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası toraks BT, PET/BT, mediastinoskopi veya mediastinotomi ile evreleme yapıldı. RT alan hastalara PET ile evreleme uygulanmadı.

Tüm olgulara 2009 yılında yenilenen TNM-7 evreleme sistemine göre postoperatif histopatolojik (pTNM) evrelendirme yapıldı. Histopatolojik tiplene Dünya Sağlık Örgütü'nün 2011 yılında yenilediği sınıflandırmasına göre belirlendi.

Hastaların kayıtları Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Avicenna programı veritabanı ve kliniğimize ait rezeksiyon dosyalarından tarandı. Takibimizde olmayan hastalara kayıtlı telefonları ile ulaşıldı, Sosyal güvenlik kurumu veri tabanında hastaların TC kimlik numaraları ile sorgulama yapılarak ölüm ve sağ kalımı tespit edildi.

Cerrahi tedavi sonrası patolojik incelemede TxN0 olduğu tespit edilen (Grup 1):47 hasta, T1N0 (Grup 2); 48, T2N0 (Grup 3) ; 58 ve T3N0 (Grup 4); 42 hasta içeren dört ayrı grup oluşturuldu.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri için tanımlayıcı istatistik uygulandı. Gruplar arasında oranların karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Sağ kalım üzerine önceden tanımlanmış faktörlerin etkisini incelemek amacıyla Kaplan-Meier analizi uygulandı. Farklı grupların sağ kalımları ise log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalımla ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizini yapmak amacıyla Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS yazılım sürümü 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı p değerinin 0.05'ten düşük olması olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 195 hastadan 181'i erkek, 14'ü kadın ve hastaların yaş ortalaması 57.9 (38-85) idi.

Serimizde 195 hastadan 106'sına (%54) kemoterapi, 89'una (%46) ise kemo-radyoterapi uygulanmıştı.

Radyoterapi alan hastalardan 54 hastaya 65 Gy, 35 hastaya ise 45 Gy dozunda tedavi uygulanmıştı.

Kemoterapi dozu olarak; 23 (%12) hasta 2 kür, 72'sinde (%37) 3 kür, 57 (%29) olguda 4 kür, 10'unda (%5) 5 kür ve 33 (%17) hastada 6 kür şeklinde kullanılmıştır. Patolojik TxN0 olduğu tespit edilen hastalarda postoperatif adjuvan KT verilmedi. Neoadjuvan KT'yi tam doz almayan ve postoperatif evrelemede TxN0 dışında olduğu saptanan hastalarda adjuvan tedavi tamamlandı.

Akciğer rezeksiyonu tipi; lobektomi 129 (%66), bilobektomi 21 (%11), pnömonektomi 27 (%14) ve segmentektomi 18 (%9) şeklinde idi.

Postoperatif yapılan patolojik evreleme sonrasında TxN0 (Grup 1); 47 (%24) olgu, T1N0 (Grup 2); 48 (%25), T2N0 (Grup 3) ; 58 (%30) ve T3N0 (Grup 4); 42 (%21) olgu olarak tespit edildi.

Histolojik alt tipler açısından SCC; 115 (%59) en sık tespit edilen hücre tipi oldu. Adeno ca; 68 (%35), Büyük hücreli karsinom; 6 (%3) ve sınıflandırılmayan; 6 (%3) olgu idi.

Tüm gruplarda en sık uygulanan rezeksiyon tipi lobektomi idi. Evrelere göre rezeksiyon şekilleri ve oranları Tablo 9'da verildiği şekilde oluştu.

Tablo 9: Evrelere göre rezeksiyon şekilleri					
	Patolojik TNM Evresi				
Rezeksiyon tipi	TxN0 (n: 47)	T1N0 (n: 48)	T2N0 (n: 58)	T3N0 (n: 42)	n:195
Lobektomi	32	36	39	22	n:129 (%66)
Bilobektomi	5	5	9	2	n: 21 (%11)
Pnöminektomi	8	2	6	11	n: 27 (%14)
Segmentektomi	2	5	4	7	n:18 (%9)

Hastalarımızdan 68'inde postoperatif erken dönemde komplikasyon gelişti, en sık görülen komplikasyon atelektazi oldu (n:19, %28). Diğerleri sırasıyla; uzamış hava kaçağı (n:16, %24), pnömoni (n:12, %18), apikal pleural boşluk (n:6, %9), yara yeri enfeksiyonu (n:3, %4), kardiyak problemler (n:3,%4), hematoma (n:3, %4), bronkoplevral fistül (n:3, %4), ampiyem (n:2, %3), şilotoraks (n:1,%2) şeklinde oluştu. Erken dönemde 1 hasta solunum yetmezliği nedeniyle 1 hasta da MI ve kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi. Postoperatif erken dönem komplikasyonlar Tablo 10'da gösterilmiştir.

RT alan hastalarda komplikasyon görülme oranı daha yüksek bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Komplikasyonlar ile sağ kalım arasında bir ilişki saptanmadı (p=0.169).

Hastaların takipleri sırasında en sık beyin (n:8, %23,5) ve gastrointestinal sistem (GİS) (n:8, %23.5) metastazları meydana geldi, diğerleri sırasıyla; kemik (n:7, %20), akciğer (n:5, %15), multiorgan (n:4, %12) ve srenal (n:2, %6) olarak saptandı. (Tablo 11: Metastazların dağılımı).

Tablo 10: Postoperatif komplikasyonlar		
Komplikasyon	Olgu sayısı n:68	% Oran
Atelektazi	19	% 28
Uzamış hava kaçağı	16	% 24
Pnömoni	12	% 18
Apikal plevral boşluk	6	% 9
Yara yeri enfeksiyonu	3	% 4
Kardiyak problemler	3	% 4
Bronkoplevral fistül	3	% 4
Hematom	3	% 4
Ampiyem	2	% 3
Şilotoraks	1	% 2

Tablo 11: Metastazların dağılımı		
Organ	Olgu sayısı n:34	% Oran
Beyin	8	% 23,5
Gastrointestinal sistem	8	% 23,5
Kemik	7	% 20
Akciğer	5	% 15
Multiorgan	4	% 12
Sürrenal	2	% 6

Neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt oranı %16, KT+RT alan hastalarda tam yanıt oranı daha yüksekti.

Hastaların 5 yıl sonunda ortalama takip süresi grup1'de 52,7 ay, grup 2'de 51,2 ay, grup 3'te 47 ay ve grup 4'te 36,4 ay şeklinde oluştu. TxN0 grubundaki hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %76 olarak bulundu. Bu oran grup 2'de %71, grup 3'te %63 ve grup 4'te %44 şeklinde idi.

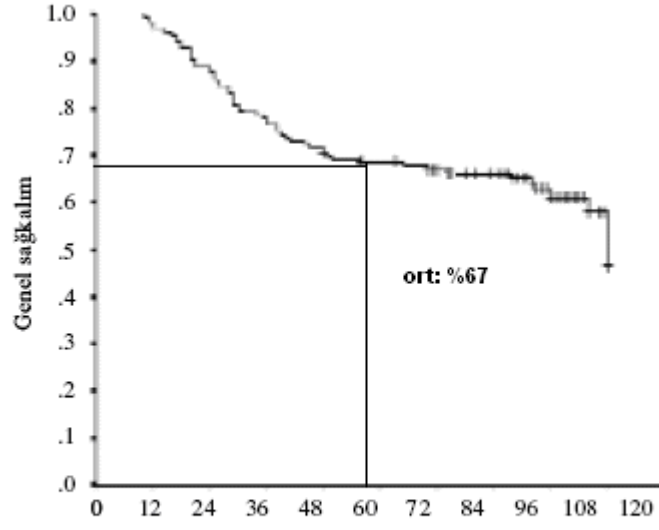
Grup 1 ve Grup 2 arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak Grup1 hastaların Grup 3 ve 4'e göre belirgin olarak daha iyi sağ kalıma sahip oldukları saptandı ve bu fark istatistiki açıdan anlamlı olarak tespit edildi ($p< 0,03$).

Neoadjuvan KT rejimi veya KT+RT uygulanması, cerrahi tedavi şekli, yaş, cinsiyet, tümör hücre tipi gibi faktörlerle sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,175$).

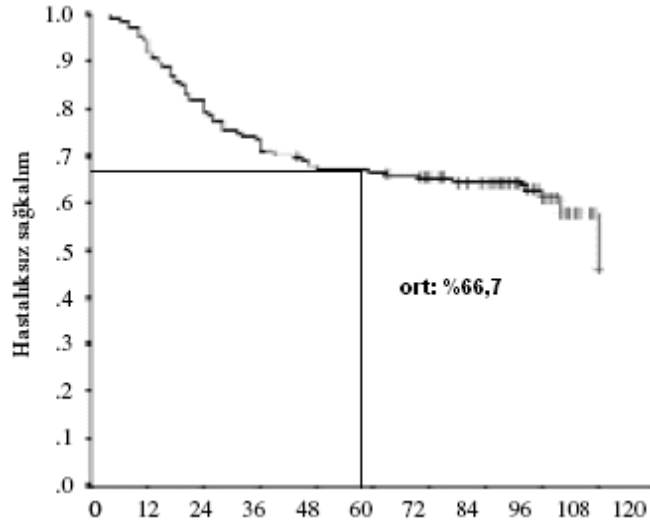
Gruplardaki hastaların sağkalım oranları, demografik bulgular, tedavi türü ve rezeksiyon şekli Tablo 10'da verilmiştir. Şekil 2 ve 3'te sağ kalım grafikleri gösterilmektedir.

Tablo 10: Grupların dağılımı (demografik bilgiler, hücre tipi, tedavi türü, rezeksiyon şekli, sağ kalım süre)						
		Grup1 (n:47)	Grup2 (n:48)	Grup3 (n:58)	Grup4 (n:42)	Toplam (n:195)
Yaş		57,7	57,9	59,7	56,4	57.9
Cinsiyet		43 E,4 K	47 E,1 K	55 E,3 K	36 E,6 K	181 E,14 K
Hücre tipi	Skvamöz hücreli karsinom	32	27	30	26	n:115, %59
	Adenokarsinom	15	16	22	15	n:68, %35
	Büyük hücreli karsinom	-	2	3	1	n:6, %3
	Diğer	-	3	3	-	n:6, %3
Neoadjuvan Tedavi	Kemoterapi	16	28	34	28	106(%54)
	Kemoterapi + radyoterapi	31	20	24	14	89 (%46)
Rezeksiyon şekli	Lobektomi	32	36	39	22	n:129 (%66)
	Bilobektomi	5	5	9	2	n: 21 (%11)
	Pnömonektomi	8	2	6	11	n: 27 (%14)
	Segmentektomi	2	5	4	7	n:18 (%9)
Sağ kalım		% 76	% 71	% 63	% 44	% 64

Şekil 2: Tüm hastalara ait genel sağ kalım eğrisi



Şekil 3: Tüm hastalara ait hastalıksız sağ kalım eğrisi



Tartışma ve Sonuç

KHDAK tedavisi alan hastalar için sağ kalımı etkileyebilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Son zamanlarda teknolojinin cerrahiye getirdiği yenilikler ve immünohistokimyasal çalışmalardaki gelişmeler umut vericidir. Ayrıca erken tanı ve tarama yöntemleri de ilerlemektedir.

Klasik cerrahi tekniklerin yanında, gelişen VATS ve robotik cerrahi teknikleri hastalar açısından ayrı bir konfor sağlamaktadır.

Tümör dokularından yapılan mutasyon analizleri ve ilaç direnci incelemeleri gelecek vaat etmektedir. Onkogenler ve antionkogenler, tümör belirteçleri, tümör büyüme kinetikleri gibi yeni prognostik faktörler üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bununla birlikte beklenen sağ kalım, bazı hastalarda hala sağlanamamaktadır. Aynı hücre tipi ve aynı evrede olduğu tespit edilen, küratif cerrahi uygulanmış hastalar arasında bile sağ kalım açısından farklılıklar oluşabilmektedir.

TNM evreleme sisteminde ve histopatolojik tiplendirmede yapılan değişikliklerle birlikte bir standardizasyon sağlanmaya çalışılmasına rağmen sağ kalımlar arasında oluşan farklar yeni çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Evre Ia ve Evre Ib grubundaki hastalarda standart tedavi yaklaşımı olarak lobektomi yapılması tavsiye edilmektedir (96,97,98).

Osarogiagbon ve ark. 746 rezeksiyon hastası üzerinde yaptığı çalışmada Nx olduğu tespit edilen 90 hasta ve N0 olduğu saptanan 506 hastanın verilerine dayanarak Evre I hastalarda lobektomi önerilmesine rağmen sublober rezeksiyonların da yeterli olabileceği bildirilmiştir (98).

Stefani, 2 cm'den küçük tümörlerde lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılan segmentektomi sonuçlarının lobektomi ile benzer sonuçları olduğunu bildirmiştir. Benzer bilgileri veren başka yayınlar da evre-IA hastalarında tümöral kitlenin bir segmentte sınırlı olması durumunda, segmentektominin yeterli olabileceğini belirtmektedir (99). Ancak bu bilgilere rağmen birçok cerrah sublober rezeksiyonlardan çekinmektedir. Bunun en sık nedeni

bölgesel nüks olmakla birlikte neoadjuvan tedavi protokolleri ile lokal nüks oranında belirgin iyileşme mevcuttur (100).

Evre IIA ve Evre IIB hastalarda uygulanması gereken standart cerrahi işlem lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonudur (96,97). T3N0M0 olgularda ise invazyona uğrayan dokular en blok olarak rezekte edilir ve gerekiyorsa rekonstrüksiyon uygulanır (96,97).

Uzun bir süre yüksek komplikasyonlarla yapılan sleeve rezeksiyonlar günümüzde düşük operatif mortalite, benzer sürvi ve yaşam kalitesinde artmayla, yeterli pulmoner rezervi olsa bile, teknik olarak yapılması uygun hastalarda standart cerrahi prosedür haline gelmiştir (101).

Bizim olgularımızda cerrahi rezeksiyon şekillerinin sağ kalıma etki açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Lobektomi, 129 hasta ve %66'lık oranla en sık uygulanan prosedür olmuştur.

Videotorakoskopik cerrahinin devreye girmesi ve rezeksiyonlar içerisindeki oranının artmasıyla birlikte daha iyi sağ kalımlar beklenmektedir. VATS ile uygulanan cerrahinin minimal invaziv olması kanser cerrahisi açısından hala şüpheler uyandırmaktadır, bu nedenle yeni çalışmaların yapılması gerekliliği mevcuttur (80-84).

Storelli, 103 olguluk serilerinde neoadjuvan tedavi sonrası sleeve rezeksiyonların güvenle uygulanabileceğini bildirmiştir. Ancak doku flebi ile anastomoz hattının destelenmesini önermektedir. KHDAK olgularında 5 yıllık sağ kalımı %63 olarak gerçekleştirmiştir (102).

Neoadjuvan tedavilerle yüksek tam yanıt oranı elde edilebilmektedir. Literatürde % 15 ile 23 arasında patolojik tam remisyon bildirilmiştir ve bu hasta grubunda sağ kalım süresi uzamaktadır. Aynı zamanda tümör rezektabilite oranını da artırmaktadır (68). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak patolojik tam yanıt oranı %16 olarak bulunmuştur ve bu hastalarda sağ kalımda belirgin iyileşme mevcuttur, bu sonuç da göstermektedir ki 'T' faktöründen ziyade hastaların N0 hale gelmesi sağ kalımda daha önemlidir.

KHDAK evre IIIA-N2 hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ya da kemoradyoterapi tümörde evreyi gerileterek komplet rezeksiyon imkanı verir ve erken dönemde sistemik kontrol sağlayarak uzak metastaz olasılığının düşürür. Ancak bu hastalarda standart bir multimodal yaklaşım tanımlanamamıştır. Bu alanda yapılan neoadjuvan kemoterapi ya da kemoradyoterapi çalışmaları genellikle tek kollu faz II ve az sayıda hasta içeren, gücü düşük çift kollu randomize araştırmalardır. Çalışmamızda preoperatif mediastinoskopi ve mediastinotomi ile yapılan evrelemede 29 hastada N2 tespit edilmişti, sonuçta bu hastalarda sağ kalım açısından farklılık yoktu, N2 veya N1'den N0 haline gelmesi farklılık oluşturuyordu.

Kombine modalitelerin uygulanması sırasında görülen yan etkiler, kemoterapinin bilinen yan etkileri (kemik iliği baskılanması, bulantı-kusma, nefrotoksisite, pulmoner toksisite, mukozit, hepatotoksisite, nörotoksisite, alopesi vb.) yanında neoadjuvan kemoterapi sonrası fibrozis gelişimine bağlı ek cerrahi morbidite ve mortalitedir. Çalışmalarda %0- 9 arasındaki oranlarda cerrahi mortalite bildirilmiştir (85-90). Bizim çalışmamızda da postoperatif erken dönem mortalite % 0.1 olarak tespit edildi.

Olgu serimizde TNM evrelerine göre yapılan incelemede, literatüre paralel olarak TxN0 ve T1N0 grubunda sağ kalımın anlamlı olarak iyi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda neoadjuvan radyoterapinin patolojik tam yanıt oranını artırdığı gözlenmiştir. Olgu serimizin ilk yıllarında RT küratif doz olarak yaklaşık olarak 60 Gy şeklinde verilmesine rağmen takip eden yıllarda literatür bilgisi dahilinde doz 45 Gy olarak değiştirilmiştir. RT alan hastalarımızda komplikasyon gelişme oranı yüksek bulunmasına rağmen sağ kalım açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Jeon HW ve ark. retrospektif olarak taranan ve anatomik rezeksiyon uygulanan hastaları dahil ettikleri çalışmalarında Evre I ve II hastalıkta lenfovasküler invazyonun (LVI) KHDAK' inde sağ kalıma etkisini araştırmışlardır. Yüksek derecede LVI saptanan hastalarda kötü sağ kalımla ilişki bulunmuştur. Aynı çalışma diyabetes mellitus, tümör boyutu ve patolojik

evre II hastalığın tüm genel sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (104).

Serimizde hastaya verilen neoadjuvan KT rejimi, KT+RT uygulanması, yaş, cinsiyet, tümör hücre tipi gibi faktörlerle sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Birçok çalışma ve veri, histolojik tip ile sağ kalım arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir. Ancak mutasyon tespit edilen olgulardaki hedefe yönelik kemoterapi protokollerindeki gelişmelerle birlikte daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Yashima ve ark.'nın 150 KHDAK tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada hedefe yönelik tedavinin etkinliği gösterilmiştir (25). Bu tedavi seçeneklerinin neoadjuvan kemoterapi protokolü olarak kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

Neoadjuvan tedavi KHDAK'de cerrahi tedavi şansını artırmaktadır ve bu durum sağ kalım açısından iyi sonuçlar vermektedir. Bizim olgu serimizde de literatüre benzer olarak neoadjuvan sonrası cerrahi tedavi uygulanan KHDAK' lu hastalarda histopatolojik tam yanıt ile sağ kalım arasında anlamlı derecede pozitif ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında TxN0 olduğu tespit edilen hastalarda iyi sağ kalım olacağı düşünülebilir. Bununla birlikte hangi hastalarda tam yanıt alınacağı öngörülememektedir ve bu durum da ileriye dönük araştırmaya ihtiyaç duyulan bir alandır (85-89).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akciğer kanseri görülme sıklığında artış söz konusudur. Her ne kadar hastalar tanı anında çoğunlukla ileri evrede saptanmış olsalar da neoadjuvan tedavi seçeneklerinin devreye girmesiyle mükemmel sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak hasta seçimi, cerrahi zamanlaması, tedavi dozu gibi birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır. Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapideki gelişmeler, Videotorakoskopi ve robotik cerrahi kullanım oranının kanser cerrahisinde artması, teknolojinin cerrahiye daha fazla adapte olması, kemoterapi seçeneklerindeki hedefe yönelik tedavilerle birlikte KHDAK' inde daha iyi sağ kalım sonuçları alacağımız açıktır. Bu konuda randomize kontrollü ve prospektif çalışmaların gerekliliği de ortadadır.

KAYNAKLAR

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014, http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2014/pdfs/pr224_E.pdf (accessed 3 Feb. 2014)
2. Paul A. Bunn Jr, Worldwide Overview of the Current Status of Lung Cancer Diagnosis and Treatment. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: December 2012, Vol. 136, No. 12, pp. 1478-1481.
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>
4. Tse LA, Yu IT, Qiu H, Leung CC, et al. Joint effects of smoking and silicosis on diseases to the lungs. PLoS One. 2014 Aug 8;9(8):e104494. doi: 10.1371/journal.pone.0104494. eCollection 2014.
5. Gail Darling and C.M.Dresler: Clinical presentation of lung cancer in General Thoracic Surgery, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000; 96: 1269-82.
6. Myrdal G. , Gustafsson G., Lambe M. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. European Journal of Cardio - Thoracic Surgery 2001; 20: 694-699.
7. Shields TW: Lung Cancer: Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields; 2000, Chapter 99.
8. Paul C. Lee, Abu Nasar, Jeffrey L. Port, et al. Long-Term Survival After Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer by Video-Assisted

Thoracic Surgery Versus Thoracotomy. *Ann Thorac Surg*
2013;96:951–61

9. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*. 2010 Apr;5(4):510-6
10. Jun Huang, Xin Xu, Hanzhang Chen, et al. Feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery following neoadjuvant therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5(S3):S267-S273
11. Guo X, Cao H, Xu J, et al. Forced vital capacity predicts long-term survival for curative-resected NSCLC. *Med Oncol*. 2014 Sep;31(9):146.
12. Rancic M, Ristic L, Rancic S, et al. Pulmonary function parameters as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer. *Med Glas (Zenica)*. 2014 Feb;11(1):58-65.
13. Zhao HY, Ma GW, Zou BY, et al. Prognostic significance of thymidylate synthase in postoperative non-small cell lung cancer patients. *Onco Targets Ther*. 2014 Jul 16;7:1301-1310
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 adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6: 244-85.
15. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2: 706-14.
16. Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2012;39:478-86.

17. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adeno carcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24: 653-64.
18. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 10;31(8):992-1001.
19. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 1;166(9):1166-96.
20. Tomaszewski JF Jr, Connors AF Jr, Rosenthal ES, Hsiue IL. peripheral vs central squamous carcinoma of the lung. A comparison of clinical pictures, histopathology and survival. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:468-74.
21. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res* 18(9):2443-2451, 2012
22. Scarpatetti M, Tsybrovskyy O, Popper HH. Cytokeratin typing as an aid in the differential diagnosis of primary versus metastatic lung carcinomas, and comparison with normal lung. *Virchows Arch.* 2002;440(1):70-6.
23. Travis WD. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press, 2004.
24. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, et al. BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology.* 2003;42(2):156-66.
25. Yashima H, Shimizu K, Araki T, et al. Assessment of DDR2, BRAF, EGFR and KRAS mutations as therapeutic targets in non-

adenocarcinoma lung cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2014 Sep;2(5):714-718. Epub 2014 Jun 3.

26. Chiu CH, Chou TY, Chiang CL, Tsai CM. Should EGFR mutations be tested in advanced lung squamous cell carcinomas to guide frontline treatment? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Jul 23. (Epub ahead of print)
27. Wong KK, Tchaicha JH, Akbay EA, et al. Kinase domain activation of FGFR2 yields high-grade lung adenocarcinoma sensitive to a pan-FGFR inhibitor in a mouse model of NSCLC. *Cancer Res*. 2014 Jul 17. pii: canres.3218. 2013. (Epub ahead of print)
28. Seo AN, Jin Y, Lee HJ, et al. FGFR1 amplification is associated with poor prognosis and smoking in non-small-cell lung cancer. *Virchows Arch*. 2014 Aug 3. (Epub ahead of print)
29. Kadota K, Nitadori JI, Woo KM, et al. Comprehensive Pathological Analyses in Lung Squamous Cell Carcinoma: Single Cell Invasion, Nuclear Diameter, and Tumor Budding Are Independent Prognostic Factors for Worse Outcomes. *J Thorac Oncol*. 2014 Jun 17.
30. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anti-cancereux. *Bull Inst Natl Hyg* 1946;1:70-5.
31. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;120:130-8.
32. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225 S-33
33. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
34. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Validation of the proposals for the revision of the T, N,

- and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;8: 694-705.
35. Sculier JP. Staging of lung cancer. In: Spiro Sg, Huber RM, Janes SM (eds). *Lung Cancer*. *Eur Respir Mon* 2009;150-68.
 36. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-71.
 37. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;7: 593-601.
 38. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb;15(1):4-9. Review.
 39. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals For The Revision Of The N Descriptors In The Forthcoming (Seventh) Edition Of TNM Classification For Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2: 603-12. 10. Non-Small Cell Lung Cancer Staging: Proposed Revisions To The TNM System Bryan J. Schneider, *Cancer Imaging* (2008) 8, 181-185
 40. Goldstraw P, Crowley JJ, The International Association For The Study Of Lung Cancer International Staging Project On Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:281-6.
 41. Cristina P. Rodriguez, Treatment Implications Of The New Lung Cancer Staging System, *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* Volume 79, E-Supplement 1 May 2012, Es7-10
 42. Clifton F. Mountain, And Carolyn M. Dresler, Regional Lymph Node Classification For Lung Cancer Staging FCCP CHEST 1997; 111:1718-23
 43. Peter Goldstraw, The 7th Edition Of TNM For Lung And Pleural Tumours, *J Clin Anal Med* 2012;3(1):123-7

44. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals For Revision Of The M Descriptors In The Forthcoming (Seventh) Edition Of The TNM Classification Of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2: 686-93
45. Edmund S. Kassis, A. Vaporciyan, Stephen G. Swisher, et al. Application Of The Revised Lung Cancer Staging System (IASLC Staging Project) To A Cancer Center Population *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery C* 2009 ,412-8
46. International Union Against Cancer. *TNM Classification Of Malignant Tumors*. 5th Ed. New York: Willey-Liss; 1997: 93-7
47. Maddaus M. And Ginsberg RJ. *Lung Cancer Diagnosis And Staging In Thoracic Surgery*, Churchill Livingstone Inc. Ed. F.G.Pearson; 27: 677-82
48. Carolyn ER, Silvestri GA. *Diagnosis And Staging Of Lung Cancer In: Shields TW, Locicero J, Ronald BP, Rusch VW. General Thoracic Surgery*. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;Chapter 105,1534-47
49. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD. et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;135(2):247-54. Epub 2007 Dec 21.
50. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S. et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-242 S.
51. Bryan A. Whitson, Shawn S. Groth, Susan J. Duval, et al. Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Approaches to Lobectomy, *Ann Thorac Surg* 2008;86: 2008 –18
52. Matthew D. Taylor, Damien J. LaPar, Christopher J. Thomas, et al. Lymph Node Ratio Predicts Recurrence and Survival After R0

- Resection for Non-Small Cell Lung Cancer, *Ann Thorac Surg* 2013;96: 1163–70
53. Jun Huang, Xin Xu, Hanzhang Chen, et al. Feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery following neoadjuvant therapy for locally advanced non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis* 2013;5(S3):S267-S273
54. Angelo Carretta, Paola Ciriaco, Giulio Melloni, et al. Results of Surgical Treatment After Neoadjuvant Chemotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer, *World J Surg* (2008) 32: 2636–2642
55. Jong Ho Cho, Jhingook Kim, Kwhanmien Kim, et al. Risk Associated with Bilobectomy after Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy for Stage IIIA-N2 Non-small-cell Lung Cancer, *World J Surg* (2012) 36: 1199–1205
56. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):239-244.
57. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5557-5561. Epub 2007 Nov 5.
58. Mohamed-Sadok Boudaya, Hane`ne Smadhi, Adel Marghli, et al. What outcome after the prescription of neoadjuvant chemotherapy in lung cancer?, *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2013 21: 432-436
59. Booton R, Lorigan P, Anderson H, et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol*. 2006;17(7):1111-1119. Epub 2006 Apr 7.

60. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
61. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with nonsmall cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12(1):90-98.
62. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:3.
63. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, et al. IALT Collaborative Group. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7507.
64. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-3559. Epub 2008 May 27.
65. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, et al. for the CALGB, Radiation Therapy Oncology Group. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:7007.
66. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323. Epub 2006 Nov 1.
67. Marulli G, Verderi E, Zuin A, Schiavon M, Battistella L, Perissinotto E, Romanello P, Favaretto AG, Pasello G, Rea F. Outcomes and

- prognostic factors of non-small-cell lung cancer with lymph node involvement treated with induction treatment and surgical resection, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Aug;19(2):256-62
68. Stojacic J, Stankovic T, Stojkovic S, et al. Prolonged survival after neoadjuvant chemotherapy related with specific molecular alterations in the patients with nonsmall-cell lung carcinoma. *Exp Mol Pathol*. 2014 Nov 20;98(1):27-32
69. Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):186-91.
70. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880.
71. Reddy S, Lee MS, Bonomi P, et al. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung carcinoma: results of treatment and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:17.
72. Weitberg AB, Liu L, Yashar J, Glicksman AS. Twelve-year follow-up of trimodality therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2001;20(3):335-40.
73. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379.
74. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8(2):116-121.
75. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable

- stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:7512.
76. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023- -Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7519.
77. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4397-4404.
78. Robert E. Merritt, Chuong D. Hoang, and Joseph B. Shrager, Lymph Node Evaluation Achieved by Open Lobectomy Compared With Thoracoscopic Lobectomy for N0 Lung Cancer: *Ann Thorac Surg* 2013;96:1171–7
79. Gail E. Darling et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-70
80. F.F. Chen, D. Zhang, Y.L. Wang, B. Xiong, Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis: *EJSO* 39 (2013) 957e963
81. Jason P. Shaw, Francine R. Dembitzer, Juan P. Wisnivesky, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy: State of the Art and Future Directions: *Ann Thorac Surg* 2008;85:S705–9
82. Charles-Henri Marty-Ané, Ludovic Canaud, Laurence Solovei, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: an unavoidable trend? A retrospective single-institution series of 410 cases: *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 17 (2013) 36–43

83. Veit S. Pain Management in video-assisted thoracic surgery (VATS): Zentralbl Chir. 2014 Sep;139 Suppl 1:S34-8. doi: 10.1055/s-0034-1383030. Epub 2014 Sep 29.
84. Imperatori A, Rotolo N, Gatti M, et al. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): International Journal of Surgery 6 (2008) S78–S81
85. Kernstine KH, Moon J, Kraut MJ, et al.; Trimodality therapy for superior sulcus non-small cell lung cancer: Southwest Oncology Group-Intergroup Trial S0220. Ann Thorac Surg. 2014 Aug;98(2):402-10
86. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, et al. for the Bimodality Lung Oncology Team. Bimodality lung oncology team (BLOT) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term follow-up of a phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 22. 2003:633 (abstract 2544).
87. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2005;23(Suppl 16S):7013.
88. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350(4):351-360.
89. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2005;352(25):2589-2597.

90. Raymond U. Osarogiagbon, Obiageli Ogbata and Xinhua Yu, Number of Lymph Nodes Associated With Maximal Reduction of Long-Term Mortality Risk in Pathologic Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer, *Ann Thorac Surg* 2014;97:385–93
91. Nathan M. Mollberg, Carrie Bennette, Eric Howell, Leah Backhus, Beth Devine and Mark K. Ferguson, Lymphovascular Invasion as a Prognostic Indicator in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Ann Thorac Surg* 2014;97:965–72
92. Loic Lang-Lazdunski, Surgery for nonsmall cell lung cancer, *Eur Respir Rev* 2013; 22: 382–404
93. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y. et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer. *European Journal of cardio-thoracic surgery* 2001;19 : 555-561
94. Guerrero F, Errico L, Evangelista A, et al. Exploring Stage I non-small-cell lung cancer: development of a prognostic model predicting 5-year survival after surgical resection, *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov 12. pii: ezu410.
95. Ulas A, Turkoz FP, Silay K, Tokluoglu S, Avci N, Oksuzoglu B, Alkis N, A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014; 9(12): e114471.
96. L.Cicero, R.B.Ponn, D.T.Daly: *Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer in General Thoracic Surgery*, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000;99: 1330
97. L.Cicero, R.B.Ponn, D.T.Daly: *Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer in General Thoracic Surgery*, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000;99: 1313
98. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, Berry A, Spencer D, O'Brien T. Outcome of surgical resection for pathologic N0 and Nx non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb;5(2):191-6

99. Stefani A, Nesci J, Casali C, Morandi U.,
Wedge resection versus lobectomy for T1N0 non-small cell lung cancer. *Minerva Chir.* 2012 Dec;67(6):489-98.
100. Koike T, Yoshiya K, Tsuchida M, Toyabe S. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Aug;146(2):372-8.
101. D'Andrilli A, Venuta F, Maurizi G, Rendina EA. Bronchial and Arterial Sleeve Resection After Induction Therapy for Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2014 Nov;24(4):411-421
102. Storelli E, Tutic M, Kestenholz P, Schneiter D, et al. resections with unprotected bronchial anastomoses are safe even after neoadjuvant therapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jul;42(1):77-81.
103. Tieu BH, Sanborn RE, Thomas CR Jr. Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement. *Thorac Surg Clin.* 2008 Nov;18(4):403-15.
104. Jeon HW, Kim KS, Kim YD, et al. Lymphatic vessel invasion in pathologic stage I and II non-small cell lung tumors. *Surg Today* DOI 10.1007/s00595-014-1082-2

Teşekkür

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Kliniği'ndeki asistanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak, yetişmemi ve cerrahi kimliğimin oluşmasını sağlayan, tecrübeleri ve meslek etiği anlayışıyla bundan sonraki mesleki yaşamım için de ışık tutan, asistanı olmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof.Dr. Cengiz GEBİTEKİN ve Prof.Dr. A. Sami BAYRAM'a,

Asistanlığım döneminde emeği geçen, bilgi ve becerilerini paylaşarak yetişmeme çok büyük katkıda bulunan, ağabeylikleri ve dostluklarına şükran duyduğum değerli hocalarım Doç.Dr. Hüseyin MELEK ve Doç.Dr.M.Muharrem EROL'a,

Sadece asistanlık eğitiminin zorluklarını değil hayata dair pek çok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarım Dr.M. Ali ÇOLAK ve Dr. Gamze ÇETİNKAYA'ya,

5 yıllık zorlu cerrahi ihtisasımda en başından beri tüm desteğiyle hep yanımda olan, kendilerine yeterince zaman ayıramadığımı düşündüğüm canım eşim Nihal ŞEN KERMENLİ, biricik oğlum Ömer Alp ve minik kızım Şevval'e, sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi sunarım.

Özgeçmiş

11.08.1982 tarihinde Bursa'nın Karacabey ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Harmanlı İlköğretim Okulunda tamamladıktan sonra başladığım Karacabey Lisesi'nden 2000 yılında mezun oldum. 2000-2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimi alarak 2007 yılında Sakarya / Sapanca ilçesine pratisyen hekim olarak atandım. 2 yıllık devlet hizmet yükümlülüğümü tamamlayıp Ağustos 2009'da başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi bölümünde araştırma görevlisi doktor olarak meslek hayatıma devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.