

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN PRİMER AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA REZEKSİYON SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. YASİN EKİNCİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÖKHAN YUNCU**

DENİZLİ - 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN PRİMER AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA REZEKSİYON SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. YASİN EKİNCİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. GÖKHAN YUNCU**

DENİZLİ - 2014

Prof. Dr. Gökhan YUNCU danışmanlığında Dr. YASİN EKİNCİ tarafından yapılan “NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN PRİMER AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA REZEKSİYON SONUÇLARI” başlıklı tez çalışması 15/10/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Cerrahisi Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Gökhan YUNCU

ÜYE Doç. Dr. Figen TÜRK

ÜYE Doç. Dr. Rasih YAZKAN

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
.../.../....**

Prof. Dr.

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ndeki asistanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak, yetişmemi ve cerrahi kimliğimin oluşmasını sağlayan, tecrübeleriyle bundan sonraki mesleki yaşamım için de ışık tutan, değerli hocam Prof.Dr. Gökhan YUNCU'ya,

Eğitimim boyunca, kendisinden çok şey öğrendiğim, birikimlerinden istifade ettiğim, bilimsel yayınlardaki katkılarından dolayı sayın hocam Doç.Dr. Figen TÜRK'e,

Göğüs Cerrahisi eğitimim süresince kendisi ile çalışmaktan mutluluk duyduğum, cerrahi katkılarından, tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Ümit AYDOĞMUŞ'a,

Göğüs cerrahi eğitimimin başındaki desteğinden dolayı hocam Doç.Dr.Cansel Atinkaya ÖZTÜRK'e,

5 yılda sadece asistanlık eğitimini değil hayata dair pek çok şeyi paylaştığımız arkadaşlarım Dr. Tolga SEMERKANT , Dr. Gökhan ÖZTÜRK, Dr. Levent AKSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber sıcak bir ortamda çalıştığımız ameliyathane hemşiremiz Elif ŞEHİTOĞLU, ameliyathane personelimiz Yusuf KURTULMUŞ, servis sorumlu hemşiremiz Hatice BALLI SÜLKÜ, Ümser KUTAN başta olmak üzere tüm servis hemşire, sekreter ve personeline, poliklinik sekreterine,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan annem, babam ve kardeşlerime,

5 yıllık bu zorlu cerrahi ihtisasımda hep yanımda olan hayat arkadaşım Meryem'e, kızım Elif Beyza'ya ve doğacak olan küçücük kızıma sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi sunarım.

Dr.Yasin EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR ve YÖNTEM	25
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	39
SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

- AJCC:** American Joint Committee Cancer
ATS: American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)
ASA: American Society of Anesthesiologists
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BPF: Bronkoplevral Fistül
DLCO: Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide (Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi)
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS: Endobronşial Ultrason
EKG: Elektrokardiyografi
ESMO: European Society for Medikal Onkology
ERS: Avrupa Solunum Derneği
ESTS: European Society of Thoracic Surgeons (Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği)
EUS: Endoskopik ultrason
FEV1: Forced Expiratory Volume in one second (Birinci Saniye Zorlu Ekspiratuar Volümü)
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
IFCT-1: Fransız Toraks İşbirliği Grubu
KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KPS: Karnofsky Performans Skoru
KT: Kemoterapi
KRT: Kemoradyoterapi
LCSG: American Lung Cancer Study Group (Amerikan Akciğer Kanseri Çalışma Grubu)
MR: Manyetik Rezonans
NCCI: National Comprehensive Cancer Network
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
RT: Radyoterapi
SWOG: Southwest Onkology Group
UICC: Union Internationale Contre Cancer
VO2max: Maksimal Oksijen Tüketimi
WHO: World Health Organization
MD-ATS : Mountain-Dressler modification of the American Thoacic Society-map

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği Lenf Nodu Haritası	14
Şekil 2: Rezeksiyon Tipleri	30
Şekil 3: Tümör Tipi	30
Şekil 4: Neoadjuvan Tedavi Öncesi T Faktörü Dağılımı	31
Şekil 5: Neoadjuvan Tedavi Öncesi Tümör Çapı	31
Şekil 6: Neoadjuvan Tedavi Öncesi Radyolojik N2 Dağılımı	32
Şekil 7: Neoadjuvan Tedavi Kararı Nedeni	32
Şekil 8: Neoadjuvan Tedavi Sonrası Radyolojik T Faktörü Dağılımı	33
Şekil 9: Neoadjuvan Tedavi Sonrası Radyolojik N2 Varlığı	33
Şekil 10: Postoperatif Komplikasyonlar	34
Şekil 11: pTNM Evresi	34
Şekil 12: Genel Sağkalım	35
Şekil 13: Karnofsky Skoruna Göre Sağkalım	36
Şekil 14: Hücre Tipine Göre Sağkalım	37
Şekil 15: T Faktörüne Göre Sağkalım	37
Şekil 16: Kemoterapiye Ek Olarak Radyoterapi Tedavisine Göre Sağkalım	38

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflaması	4
Tablo 2: IASLC Akciğer Kanseri 7.Evreleme Sistemi Tümör Nod Metastaz (TNM)Faktörleri	6
Tablo 3: 7.TNM Evrelemesi-Evreler	9
Tablo 4: T3-T4 Tümörlerde Tedavi	23
Tablo 5: ESMO Lokal İleri Akciğer Kanserinde Görüntüleme ve Lenf Nodu Tabanlı Tedavi Algoritması	23
Tablo 6: Neoadjuvan Tedavi Alan Hastalarda 5 Yıllık Sağkalım.....	44

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi tartışmalıdır. Evre III neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye giden küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda, uzun dönem sağkalıma ulaşılabilir. Ancak neoadjuvan tedavi sonrası, postoperatif artan morbidite ve mortalite nedeniyle, hasta seçimi ve takibinde özel dikkat gerekmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı neoadjuvan tedavi sonrası operasyona alınan küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda postoperatif morbidite, mortalite ve uzun dönem sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Materyal-Metod: 2006 ile 2012 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 15'i neoadjuvan kemoterapi, 16'sı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası opere edilen toplam 31 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş ortalamaları 56.90 ± 7.9 (42-74) idi. 10 olgu T nedeniyle, 18 olgu N2 nedeniyle neoadjuvan tedaviye yönlendirildi. 19 pnömonektomi ve 12 lobektomi operasyonu uygulandı.

Bulgular: Olguların 22'sinde squamoz hücreli karsinom, 7'sinde adenokarsinom, 1'inde büyük hücreli karsinom, 1 hastada ise sarkomatoid karsinom saptandı. Hastane morbiditesi görülmedi. Postoperatif 17 olguda komplikasyon gözlemlendi. Kemoradyoterapi alanlarda sadece kemoterapi alanlara göre daha fazla morbidite görüldü ($p:0,04$). Ortalama yatış süresi 10.6 gündü. Hastaların postoperatif ortalama yaşamları 12 aylık %77,4, 24 aylık %51,6, 36 aylık %44,7, 48 aylık %29,8 . Ortalama yaşam süresi $28,9 \pm 3,4$ aydı. 1 hastada nüks, 6 hastada beyin metastazı, 1 hastada kemik metastazı gözlemlendi.

Sonuç: Neoadjuvan kemoradyoterapi alanlarda sağkalımın sadece kemoterapi alanlardan daha iyi olduğu ancak radyoterapi eklenmesinin komplikasyon oranını arttırdığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, neoadjuvan tedavi, kemoterapi, radyoterapi

ABSTRACT

The treatment in patients with nonsmall cell lung cancer is controversial. Long-term survival can be achieved in stage III patients who undergo surgery after neoadjuvant therapy. However, after neoadjuvant therapy for increasing postoperative morbidity and mortality, patient selection and follow-up requires special attention.

Aim: In this study ,we aimed to analyse the factors that affects postoperative morbidity, mortality and long term survey of patients with lung cancer who underwent surgery after neoadjuvant therapy.

Material-Method : The data of 31 patients who had surgeries between 2006 and 2012 in Pamukkale University Medical Faculty ,Thoracic Surgery Department were prospectively analysed. Fifteen of those 31 patients had neoadjuvant chemotherapy and sixteen patients had neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy . Mean age was 56.90 ± 7.9 (42-74). Due to T, 10 patients and due to N2, 18 patients were canalized to neoadjuvant therapy. 19 patients had pneumonectomy and 12 patients had lobectomies.

Results: Squamous cell carcinoma in 22 patients and adenocarcinoma in 7 patients, large cell carcinoma in 1 patient and sarcomatoid carcinoma in 1 patient was detected. Hospital morbidity wasn't seen. Postoperative complications were observed in 17 patients. More morbidity in patients who receives chemoradiotherapy compared with those receiving only chemotherapy was observed($p:0,04$) Mean length of stay was 10.6 days. The mean survival of patients postoperatively, 12 months 77.4%, 51.6% 24 months, 36 months 44.7%, 29.8% 48 months. Mean survival was 28.9 ± 3.4 months. Recurrence in 1 patient , brain metastases in 6 patients and bone metastases in 1 patient were observed.

Conclusion : In patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy survival is better than in patients receiving only chemotherapy. However , It was seen that addition of radiotherapy increased the rate of complications.

Keywords: Lung cancer, neoadjuvant therapy, chemotherapy, radiotherapy

GİRİŞ

Akciğer kanserinde; cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri bulunmakla birlikte bu tedavi yöntemleri tek başına ya da kombine şekilde uygulanabilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi tedavilerindeki gelişmelere rağmen en etkin tedavi cerrahi tedavidir. Ancak hastaların %25 kadarı tanı anında cerrahiye uygun bulunmaktadır (1).

Evre ilerledikçe sağkalım süreleri azalmakla birlikte ileri ve lokal ileri evre akciğer kanserli hastalarda ortalama sağkalım 9-12 aydır (2). Bu nedenle tedavinin erken başlaması büyük önem kazanmaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Evre IA ve IB'de önerilen tedavi şekli cerrahidir. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik radyoterapi (RT) uygulaması diğer bir tedavi seçeneğidir (3,4). Evre IIA ve IIB'de standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Tam rezekte edilemeyen olgularda, fizyolojik nedenlerle inoperabl olgularda, primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır (5). Evre IIIA olgulardan T3N1 olanlarda tedavi cerrahidir. Adjuvan kemoterapi (KT) uygulanır. Cerrahi sonrası tam rezeksiyon sağlanamayan olgularda postoperatif RT uygulanabilir. N2 olgularda, indüksiyon tedavisine yanıt varsa cerrahi tedavi uygulanabilir (3,6). T4 N0-N1 olgularda cerrahi tedavi; neoadjuvan tedavi ile veya olmadan yapılabilir. Evre IIIB olgularından indüksiyon KT'sine yanıt alınan N3 dışı olgular cerrahi tedavi açısından değerlendirilirse de genellikle cerrahi tedavinin faydası azdır. Cerrahi için uygun olmayan olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır (7) .

Mediastinal lenf nodlarına metastaz olup olmaması (N2 - N3 Hastalık), akciğer kanserinde hastanın tedavi şekli ve hastalığın prognozu hakkında en önemli kriterdir. Değerlendirme radyolojik, bronkoskopik veya cerrahi yöntemlerle yapılabilmektedir (8).

Rezektabl hastalığı olanlar için, neoadjuvan kemoterapi kullanımı, tümör hacmini azaltmak, erken mikrometastatik hastalığı gidermek ve sonuçlarını geliştirmek için önemli bir yere sahiptir. Uzun süreli sağkalım, kemoterapiyi izleyen

küçük hücre dışı akciğer kanserinde birçok hastada büyük olasılıkla daha iyi olmasına rağmen, özellikle pnömonektomi gerektiren hastalarda erken morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır (9).

Bu çalışmada; küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) teşhisi konmuş neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası rezeksiyon yapılan hastaların sağkalım, mortalite ve komplikasyon oranları geriye dönük incelendi.

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda sağkalım ve morbiditeyi etkileyen faktörler araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

A. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETYOLOJİSİ

Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde kanser ölümlerinin başında gelmektedir. Tüm dünyada kanser olgularının %13'ünden ve kanser ölümlerinin %18'inden akciğer kanseri sorumludur(10). Kadınlarda görülme sıklığı da hızla artmakta olup, kadınlarda da kanser ölümlerinde ilk sırayı almaktadır (11).

Etyolojide sigara kullanımı ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (12).

Çevresel faktörler arasında radyasyon ve uranyum ekspozisyonu önemli faktörlerdir. Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleki etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 iken, sigara ile birlikte olduğunda risk 50-100 kat artar. Mesleki radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır (13).

Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin % 10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir (13).

Akciğer kanserlerinde çok sayıda genetik faktör üzerinde durulmaktadır. Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmaktadır (14).

B. AKCİĞER KANSERİ HÜCRE TİPLERİ

Başlıca dört histolojik tipte akciğer kanseri bulunmaktadır. Skuamöz hücreli, adenokanser, büyük hücreli indifferansiye ve küçük hücreli olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi kararı alınırken çoğu kez ilk üç tip bir kategoriye sokulup KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır (15)(Tablo 1).

Tablo 1: Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflaması

(2004 yılındaki DSÖ'nün yaptığı sınıflamaya(16), 2011 yılındaki (IASLC/ATS/ERS) nin yeni Adenokarsinom sınıflaması ilave edilerek hazırlandı (17).

Skvamöz hücreli karsinom	Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid
Küçük Hücreli Karsinom	Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük Hücreli Karsinom	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz Karsinom	
Adenokarsinom	<u>Preinvaziv Lezyonlar</u> Atipik Adenomatöz Hiperplazi Adenokarsinoma in situ Nonmüsinöz Müsinöz Mikst müsinöz/nonmüsinöz <u>Minimal İnvaziv Adenokarsinom</u> Nonmüsinöz Müsinöz Mikst müsinöz/nonmüsinöz <u>İnvaziv Adenokarsinom</u> Lepidik baskın Asiner baskın Papiller baskın Mikropapiller baskın Mukus üreten solid baskın <u>İnvaziv Adenokarsinom Varyantları</u> İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fötal adenokarsinom Enterik adenokarsinom

Sarkomatoid Karsinom	Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
Karsinoid Tümör	Tipik karsinoid Atipik karsinoid

C. KLİNİK BULGULAR

Erken evre akciğer kanserli hastalar asemptomatiktir. Büyük boyutlara ulaşmadan belirti vermeyebilir (18). Tanı anındaki belirtiler farklı olabilir. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı, iştahsızlık ve öksürük çoğu hastada oluşur. Belirtiler tümörün bulunduğu yere, lokal ilerlemesine, metastaz bulgularına ve paraneoplastik sendromun varlığına göre değişir (19).

Sık karşılan semptomlar arasında öksürük (%75), hemoptizi (%29-35), nefes darlığı (%58-60) gibi primer tümörün büyümesine bağlı bulgular yer alır(20). Superior sulkus tümörüne bağlı gelişen tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis (Horner sendromu) (21); tümörün basısı sonucu gelişen süperior vena kava obstrüksiyonu; plevral sıvı birikimi, rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı gibi tümörün intratorasik büyümesine bağlı bulgularla da karşımıza çıkabilir. Tümörün ekstratorasik yayılımına yani metastazına bağlı bulgular olan kemik ağrısı, karın ağrısı gibi semptomlardır. Paraneoplastik sendrom, bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirtilerdir. Belirtileri arasında; hiponatremi, Cushing sendromu, hiperkalsemi, jinekomasti sayılabilir (22).

Paraneoplastik sendromlar, KHAK'da daha fazla görülür. KHDAK'da daha sık görülen paraneoplastik sendromlar arasında, hiperkalsemi ve hipertrofik osteoartropati sayılabilir. Hipertrofik osteoartropati, en sık akciğer adeno-karsinomlarına eşlik eder (22).

D.EVRELEME

Akciğer kanserlerinde evreleme hem uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi hem de hastanın sağkalımının öngörülmesi amacıyla önem arz etmektedir. Akciğer kanserli olguların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlere göre çeşitli evreleme tipleri tanımlanmıştır.

c ----Klinik Evreleme ; Tedavi uygulamadan önce fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, bronkoskopi, mediastinoskopi ile evreleme

p ---- Patolojik Evreleme ; Rezeksiyon sonrası patoloğun değerlendirilmesiyle yapılan evreleme

y ----Yeniden Evreleme ; Bir kısım veya tüm tedavi modalitesini takiben yeniden evreleme

r ---- Rekürrens evreleme ; Nüks tümörlerde yeniden evreleme

a ----Otopsi Evrelemesi ; Otopsi esnasında yapılan evreleme

T Faktörü

IASCL nin yaptığı 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. 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 ayrılmıştır(23).

Tablo 2 : IASLC Akciğer Kanseri 7.Evreleme Sistemi Tümör Nod Metastaz (TNM) Faktörleri

T	Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.	

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok
T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok). T1a: Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük * T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük
T2: Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip ** •Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş •Visseral plevra invazyonu var •Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük
T3: Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip •Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu • Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede • Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni • Tümörle aynı lobta satellit nodül
T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

<ul style="list-style-type: none"> • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül. 	
N	Bölgesel lenf nodları
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz	
N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz	
N3: Kontrateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz	
M	Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok	
M1: Uzak metastaz var	
M1a: Kontrateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon *** veya plevrada tümör nodülleri	
M1b: Uzak organ metastazı	

*İnvazif unsuru bronş duvarıyla sınırlı olup ana bronş proksimaline yayılabilen herhangi boyuttaki bir tümörün ender rastlanan yüzeysel yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.

**Bu özellikler sahip tümörler, 5 cm ve altındaysalar veya boyut belirlenemiyorsa T2a, 5 cm den daha büyük ancak 7 cm' yi aşmıyorsa T2b olarak sınıflandırılır.

***Akciğer kanserlerinde görülen plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla beraber, az sayıdaki hastada, plevral sıvının birden fazla mikroskopik incelemesinde tümör negatif bulunabilir ve sıvı kanlı değildir ve eksuda değildir. Bu unsurlar ve klinik değerlendirme efüzyonun tümöre bağlı olmadığını dikte ediyorsa, efüzyon evrelemede kullanılmamalı ve hasta M0 olarak evrelendirilmelidir.

Tablo 3: 7.TNM Evrelemesi-Evreler

Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1a,b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre 2B	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T1,2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre 3B	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a,b

E. AKCİĞER KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tümör tanısının konulması ve rezektabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır. Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda ilk olarak iki yönlü akciğer grafi çekilmelidir. Standart grafilere hilus değişiklikleri, parankim lezyonlar, mediasten değişiklikleri, plevra patolojileri, atelektaziler gibi başlıca özellikler değerlendirilir. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır.

Bilgisayarlı toraks tomografisi, akciğer kanseri riski olan veya şüphesi olan her hastada kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi tanı, evreleme ve aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından çok önemli bir yöntemdir. (24).

Manyetik Rezonans Görüntüleme, yumuşak dokuları görüntülemeye öncelikli olarak kullanılmaktadır. Özellikle pankreas tümörlerinde vasküler ve brakiyal pleksus tutulumunu en iyi gösterebilen tanı yöntemidir (25).

Pozitron Emisyon Tomografi Yöntemi (PET-BT), son yıllarda akciğer kanseri evreleme sürecinde standart kullanılan bir yöntemdir. Soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayrımında, metastatik lezyonların, normal boyuttaki bir lenf noduna olan metastazı veya büyümüş olan lenf nodunda tümör olmadığını saptanmasında kullanılabilir. Ancak 1 cm altında tümörlerde, bronkoalveoler kanserde yanlış negatif, granülamatöz hastalıklarda ise yanlış pozitif sonuç verebilir. Metaanalizlerde, soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılığı %93-98, özgüllüğü ise %78-80 arasında değişmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarına invazyonun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük ise %91-92 olarak bildirilirken bilgisayarlı tomografide >1 cm lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %97 dir. Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır (25).

F. AKCİĞER KANSERİNDE GİRİŞİMSEL YÖNTEMLER

Hastanın elde edilen bulguları eşliğinde girişimsel tanı yöntemleri kullanılmaktadır; torasentez, plevra biyopsisi, torakoskopi ve ekstratorasik tutulumlarda iğne aspirasyonları ya da biyopsiler faydalıdır (26,27).

Santral yerleşimli lezyonlarda forseps biyopsiler, bronş lavajı, fırçalama, transbronşiyal biyopsiler ve transbronşiyal lenf nodu aspirasyonları bronkoskopide tanı amaçlı kullanılan yöntemlerdir (25).

Mediastinoskopi, mediastinostomi, torakoskopi, torakostomi tanı ve evrelemede yararlı yöntemlerdir. Ayrıca bu işlemler operasyon öncesinde doku tanısında, pulmoner soliter nodüllerin değerlendirilmesinde, hiler ve mediastinal lenf nodlarının örneklenmesinde lenf noduna metastaz saptanmasında önemlidir (25).

G. AKCİĞERİN LENFATİK SİSTEMİ

Primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulumu (M) dayalı akciğer kanserinin sınıflandırıldığı ilk sistem Denoix tarafından 1946 yılında önerilmiştir (28). 7. versiyonunu kullandığımız TNM evrelemesinin ilk versiyonu 1973 yılında Mountain tarafından geliştirilmiş, AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (International Union against Cancer) tarafından kabul görmüştür (29). 7.evreleme sistemi 1973-1997 yılları arasında kullanılan altı evrelemenin ardından, 2009 yılında yayınlanarak kullanılmaya başlanmıştır (29). Bu TNM sınıflamasıyla Naruke' nin 1967 de tanımladığı lenf nodu haritası ve 1996 da MD-ATS lenf nodu haritası birlikte değerlendirilerek yeni bir lenf nodu haritası oluşturulmuştur.

Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği Lenf Nodu Tanımlamaları (29)

No. 1 (Sol/Sağ) Alt servikal, supraklaviküler ve sternal çentik nodları

Üst sınır: krikoid kıkırdak alt sınırı

Alt sınır: Bilateral klaviküller ve orta hatta, manubrium üst sınırı, bu bölgede, 1R sağ taraftaki nodları, 1L, sol taraftaki nodları göstermektedir.

No. L1 ve No. R1 trakeanın orta hattıyla sınırlanır.

No. 2 (Sol/Sağ) Üst paratrakeal nodlar

2R: Üst sınır: Sağ akciğer apeksi ve plevra boşluğu ve orta hatta, manubrium üst sınırı

Alt sınır: Brakiosefalik venin kaudal sınırı ile trakeanın kesişimi

2L: Üst sınır: Sol akciğer apeksi ve plevra boşluğu ve orta hatta manubrium üst sınırı

Alt sınır Arkus aorta üst sınırı

No. 4 için olduğu gibi, no. 2'de onkolojik orta hat, trakeanın sol lateral sınırı boyuncadır.

No. 3 Pre-vasküler ve retrotrakeal nodlar

3a: Prevasküler - Sağ tarafta

Üst sınır: Toraks apeksi

Alt sınır: Karina seviyesi

Anterior sınır: Sternum posterior yüzü

Posterior sınır: Superior vena kava anterior sınırı

3a: Prevasküler - Sol tarafta

Üst sınır: Toraks apeksi

Alt sınır: Karina seviyesi

Anterior sınır: Sternum poster yüzeyi

Posterior sınır: Sol karotis arter

3p: Retrotrakeal

Üst sınır: Toraks apeksi

Alt sınır: Karina

No. 4 (Sol/Sağ) Alt paratrakeal nodlar

4R: Sağ paratrakeal nodlar ve trakea sol lateral sınırına uzanan pretrakeal nodlar dahil

Üst sınır: Brakiosefalik venin kaudal sınırı ile trakeanın kesişimi

Alt sınır: Azigosven alt sınırı

4L: Ligamentum arteriosum medialinde, trakeanın sol lateral sınırının solundaki nodlar dahil

Üst sınır: Arkus aorta üst sınırı

Alt sınır: Sol ana pulmoner arter üst kenarı

No. 5 Subaortik (aorta-pulmoner pencere)

Ligamentum arteriosum lateralindeki subaortik lenf nodları

Üst sınır: Arkus aorta alt sınırı

Alt sınır: Sol ana pulmoner arter üst kenarı

No. 6 Para-aortik nodlar (asendan aort veya frenik)

Asendan aort ve arkus aorta anterior ve lateralindeki lenf nodları

Üst sınır: Arkus aorta üst sınırına teğet geçen hat

Alt sınır: Arkus aorta alt sınırı

No. 7 Subkarinal nodlar

Üst sınır: Trakea karinası

Alt sınır: Sol tarafta alt lob bronşu üst sınırı; sağ tarafta orta bronş alt sınırı

No. 8 (Sol/Sağ) Para-özofageal nodlar (karina altında)

Özofagus duvarına komşu uzanan, orta hattın solunda ve sağındaki nodlar (subkarinal nodlar hariç)

Üst sınır: Sol tarafta, alt lob bronşu üst sınırı; sağ tarafta orta bronş alt sınırı

Alt sınır: Diyafram

No. 9 (Sol/Sağ) Pulmoner ligaman nodları

Pulmoner ligaman içindeki nodlar

Üst sınır: inferior pulmoner ven

Alt sınır: Diyafram

No. 10 (Sol/Sağ) Hiler nodlar

Ana bronşa ve pulmoner venlerin proksimal bölümleri ve ana pulmoner arter dahil hiler damarlara en yakın nodlar dahil

Üst sınır: Sağ tarafta azigos ven alt kenarı; sol tarafta pulmoner arter üst kenarı

Alt sınır: Bilateral interlobar bölge

No. 11 interlobal nodlar

Lobar bronşların çıkış noktaları arası

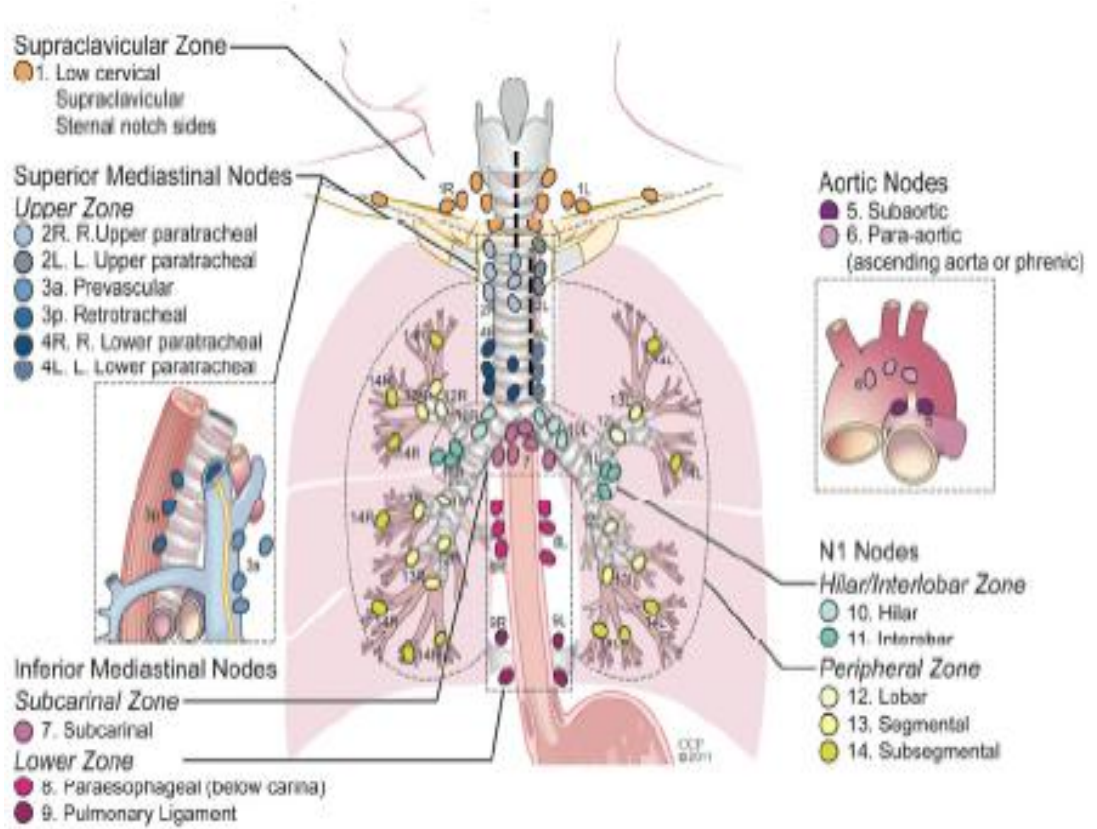
No. 11 s (superior): Sağ tarafta üst lob bronşu ve orta bronş arası

No. 11 i (inferior): Sağ tarafta orta ve alt lob bronşları

No. 12 Lobar nodlar: Lobar bronşlara komşu lenf nodları

No. 13 Segmental nodlar: Segmental bronşlara komşu lenf nodları

No. 14 Subsegmental nodlar: Subsegmental bronşlara komşu lenf nodları



Şekil 1: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği Lenf Nodu Haritası

Supraklavikular bölge

Alt servikal, supraklavikular ve sternal nodlar

Superior mediastinal nodlar

2R Üst paratrakeal (sağ)

2L üst paratrakeal (sol)

3a Prevasküler

3p Retrotrakeal

4R Alt paratrakeal (sağ)

4L Alt paratrakeal (sol)

Aort nodları

5 subaortik

6 paraaortik

İnferior mediastinal nodlar

7 subkarinal

8 paraözefagial

9 pulmoner ligaman

N1 nodlar

10 hiler

11 interlober

12 lobar

13 segmental

14subsegmental

2009 yılında lenf nodu haritası Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından yeniden değerlendirilerek prevasküler (3A), retrotrakeal (3P), azygos ven ile trakea arasında uzanan horizontal çizginin üstündeki lenf nodlarını 4s (superior), altındakileri 4i (inferior) olarak adlandırılacak şekilde ayrıntılı lenf nodu istasyonları belirlemiştir (28).

H. AKCİĞERİN MEDIASTİNAL LENF NODU DRENAJİ

Sağ Akciğer Üst Lob:

Anterior segment drenajının yarısı hiler lenf nodları aracılığıyla ipsilateral alt ve üst paratrakeal lenf nodlarına ve oradan da ipsilateral skalen ve servikal lenf nodlarına doğrudur. Anterior segment diğer yarısının drenajı subkarinal veya anterior mediastinal lenf nodlarına olur. Az bir kısmı subkarinal lenf nodundan sol paratrakeal ve üst lenf nodlarına olabilir. Apikal ve posterior segment drenajı hiler lenf nodundan ipsilateral paratrakeal lenf nodları ve devamında ipsilateral skalen ve servikal lenf nodlarına doğrudur.

Sağ Orta Lob ve Alt Lob Superior Segment: Akımın büyük kısmı subkarinal veya ipsilateral trakeobronşial lenf nodlarına ve sağ üst paratrakeal bölgeye olur. Orta lobun az bir kısmı subkarinal ile sol paratrakeal lenf nodlarına ulaşabilir.

Sağ Alt Lob:

Drenaj bronkopulmoner lenf nodları ile subkarinal noda oradan da sağ paratrakeal ve sağ skalen bölgeye doğrudur.

Sol Akciğer Lenf Nodu Drenajı

1. Subaortik lenf nodu yolu:
 - a) Sol nervus vagus boyunca sol skalen bölgeye
 - b) Sol rekürren sinir boyunca sol yüksek mediastinal nodlara.
2. Paraaortik lenf nodu yolu: Sol frenik sinir boyunca anterior mediastinal nodlarla bağlantılı olarak sol skalen bölgeye.
3. Ana bronş boyunca sol superior trakeobronşial ve paratrakeal nodlara olan drenaj:
 - a) Sağ üst pretrakeal nodlar aracılığıyla sağa ulaşan drenaj.
 - b) Trakea solu boyunca yukarı ilerleyerek sol yüksek mediastinal bölgeye ulaşan drenaj.
4. Sol ana bronş altından subkarinal nodlara ulaşarak oradan kontrlateral superior trakeobronşial ya da sağ alt paratrakeal nodlara olan drenaj. Bir kısmı da trakea solundan yüksek mediastinal nodlara ulaşır.

Sol Üst Lob

Apikoposterior Segment: Subaortik lenf nodu yolunu kullanır.

Anterior Segment ve Lingula: Paraaortik lenf nodu yolunu kullanır.

Sol Alt lob

Superior Segment: Subaortik lenf nodu yolunu, Paraaortik lenf nodu yolunu ve dördüncü yolu kullanır.

Bazal Segmentler: Dördüncü yolu kullanır.

Sağ akciğer drenajı nadiren kontrolateraldir. Nohl-Oser'e göre sağ üst lobtan kontrolaterale geçiş % 2, alt lobdan karşı tarafa geçiş oranı % 3 oranındadır. Sol akciğerde karşı mediastene geçiş oranı yüksektir. Bu geçiş subkarinal lenf yoluyla özellikle alt lob tümörlerinden olur (30).

I. KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCIĞER KANSERİNDE TEDAVİ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Evre IA ve IB'de önerilen tedavi şekli cerrahidir. Postoperatif torakal RT ve sistemik KT ile yaşam süresini uzadığı gösterilememiştir. Tam rezekte edilemeyen ve tamamlayıcı cerrahi uygulanmayan olgularda, primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulaması diğer bir tedavi seçeneğidir (3,4).

Mountain, van Rens ve Naruke' nin veri tabanlarında, patolojik evre I KHDAK vakalarının cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67, %63, %75' dir (31,32,33).

Van Rens ve Naruke, klinik evre I tümürlü hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %65 ve %71 vermektedir. Mountain, van Rens ve Naruke, serilerinde, pT2N0 akciğer kanseri hastalarının cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %57, %46, %60 olarak bildirmiştir. Van Rens ve Naruke'ye

göre, klinik evre Ib KHDAK hastalarının 5 yıllık sağkalım oranları %38 ve %42' dir. Padilla'nın serisindeki %77'lik sağkalım oranı ise ancak küçük lezyonlu hastalarda elde edilmektedir (34).

Bazı 30 yıllık seriler, birlikte veya tek merkezli çalışmalarda yüksek sağkalım oranları bildirmişlerdir. Raporlanan uzun sağkalım oranları %63-85 arasında değişmektedir. Thomas 1977-1988 yılları arasında 907 rezeke edilen T1N0 KHDAK olgusunda median sağkalım süresini 8 yıl olarak bildirmiştir (35). Pairolero, deneyimlerini 5 yıllık nüks oranı olarak, T1N0 hastalarda %29 ve T2N0 hastalarda %40 olarak bildirmiştir (36).

KHDAK Evre IIA ve IIB'de standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Tam rezeke edilemeyen olgularda cerrahi tedavi ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda ve medikal inoperabl olgularda primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır (5).

KHDAK Evre IIIA olgularından, T3 (N1) olgularda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeksiyon sağlanmışsa torasik RT'ye gerek yoktur. Tam rezeksiyon sağlanamayan olgularda postoperatif RT uygulanabilir. N2 olgularda, "bulky" veya çok istasyonlu nodal lenf nodu tutulumu varsa cerrahi uygulamanın konvansiyonel seçeneklere daha üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. İndüksiyon tedavisine yanıt veren bulky N2 olmayan grupta cerrahi tedavi uygulanabilir. Günümüz koşullarında bu hastaların değerlendirmesinde spiral toraks bilgisayarlı tomografi, EBUS (Endobronşial ultrason), mediastinoskopi, PET-BT kullanılır. Tam rezeksiyon sağlanan olgularda da postoperatif torasik RT uygulanması önerilir (3,37).

Preoperatif değerlendirmede sadece N2 varsa, kapsül invazyonu yoksa, indüksiyon KT ya da kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavi uygundur. Preoperatif N2 tespit edilemeyen olgularda "frozen" çalışmasında N2 saptanan olgularda tam rezeksiyon sağlanacaksa operasyona devam edilebilir. Tam rezeksiyon mümkün değil veya ekstrakapsüler nodal hastalık, "bulky" veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu varsa operasyona devam edilmemelidir (3,37).

KHDAK Evre IIIB olgularından indüksiyon KT'sine yanıt alınan olgular cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Stabil ya da progresyonu olan olgular torasik

RT ya da eş zamanlı kemoradyoterapiye alınır. Cerrahi için uygun olmayan olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Birinci sıra sistemik KT'ye yanıt alınamayan olgularda 2. sıra KT uygulanabilir. Eşzamanlı RT ve KT uygulaması, ardışık uygulamaya göre sağkalım avantajı olmasına rağmen daha toksiktir (7).

KHDAK Evre IV olgularda temel yaklaşım sisplatin bazlı KT'dir. Kilo kaybı %10'dan fazla olan, serum laktik dehidrogenaz değerleri yüksek olan, ikiden fazla organ metastazı olan olgularda ikinci sıra KT'den fayda beklenmemelidir (3). KT'ye uygun olmayan ya da iyi tolere edemeyen olgularda sadece RT uygulanabilir (38).

Cerrahi Tedavi

1. Cerrahi Rezeksiyon Tipleri

Akciğer kanseri nedeniyle pulmoner rezeksiyon ilk defa 1912 yılında Hugh Marriston Davies tarafından yapılmıştır. Yapılan rezeksiyon sol alt lobektomi idi. Aynı yıl hiler ligasyon ile ilk başarılı pnömonektomiyi Rudolf Nissen gerçekleştirmiştir. Hiler diseksiyon ile ilk başarılı lobektomi Tudor Edwards tarafından yapılmıştır. İlk pnömonektomi Ewarts Graham tarafından 1933 yılında, mediastinal lenf nodlarının da çıkarıldığı ilk radikal pnömonektomi Alison tarafından 1946 yılında gerçekleştirilmiştir (39). Akciğer kanseri rezeksiyon tipleri;

Lobektomi: Akciğerin bir lobu ile sınırlı kanserlerde uygulanan cerrahidir. Lobektomi genellikle iyi tolere edilir, sıklıkla kalan akciğer dokusu plevra boşluğunu doldurur ve pnömonektominin erken veya geç komplikasyonlarından korunulur.

Bilobektomi: Sağ akciğerde üst ve orta veya alt ve orta lobun birlikte çıkarılmasıdır. Bilobektominin operatif mortalitesi lobektomiden daha yüksek, ancak pnömonektomiden daha düşüktür.

Sleeve lobektomi: Bir veya bazen iki lobun bronşunun uzandığı ana bronşun bir kısmı ile birlikte çıkarılması ve kalan bronş ağzlarının anastomozu ile gerçekleştirilir.

Pnöminektomi: Lobektomi veya sleeve lobektomi ile tüm hastalıklı bölgenin çıkarılmadığı durumlarda pnöminektomi uygulanır. Sağ pnöminektominin morbitide ve mortalite oranları sola göre daha yüksektir.

Segmentektomi: Akciğerin bir veya daha fazla segmentinin bronkovasküler yapılarının kesilerek anatomik olarak çıkarılması olarak adlandırılır. Özellikle azalmış pulmoner rezervi olan primer akciğer kanserli, metastatik ya da benign hastalıkların tedavisinde tercih edilir. Lokal nüks oranının yüksek olması nedeniyle lobektominin tercih edilmesine yol açmıştır (40).

2. İntraoperatif Mediastinal Evreleme

Torakotomi sırasında lenf bezlerinin değerlendirilmesinde 6 yöntem kullanılabilir:

a. Lenf bezi örnekleme: Sadece anormal görünümlü lenf bezlerinin çıkarılmasıdır.

b. Sistemik örnekleme: Önceden belirlenmiş olan lenf bezlerinden rutin biyopsi alınmasıdır.

c. Komplet mediastinal lenf bezi disseksiyonu: İpsilateral lenf bezlerinin, etrafındaki yağlı doku ile birlikte çıkarılmasıdır.

d. Lob spesifik sistemik lenf nodu disseksiyonu: Tümörün lobar yerleşimine göre lenf bezi disseksiyonudur. Naruke'nin 1999'da tarif ettiği bu yaklaşımda, 4 cm'den küçük periferik tümörlerde kullanılabilecek bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (41). Sağ üst ve orta lob için 2R,4R,7 nolu istasyonlar, sağ alt lob için 4R,7,8,9 nolu istasyonlar, sol üst lob için 5,6,7 nolu istasyonlar ve sol alt lob için 7,8,9 nolu istasyonların mutlaka örneklenmesi gerektiğini savunmuştur.

e. Radikal lenf nodu disseksiyonu: Sağ tümörler için tüm mediastinal lenf nodlarının etraf yağlı dokular ile beraber, sol tümörler içinse duktus botalli divize edilerek aortik arkın mobilize edilip, alt ve üst paratrakeal lenf nodlarında disseke edilmesidir.

f. Ekstended lenf nodu disseksiyonu: Median sternotomi ve servikotomi ile bilateral mediastinal ve servikal lenf nodlarının çıkarılmasıdır.

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ

Neoadjuvan tedavi; cerrahi tedavi öncesi uygulanan tedavidir. Neoadjuvan tedavi hastaya göre kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapi şeklinde verilebilir.

Pre-operatif ya da post-operatif tedavi seçiminde, sağladığı avantajlar nedeniyle pre-operatif tedaviler daha öne çıkabilmektedir. Bu avantajlar, tümör boyutlarının küçülüp rezektabilitesinin artması, erken dönemde mikrometastazların kontrolü, hasta toleransının daha iyi olması ve tedavilerin çoğunlukla tamamlanabilmesi, organ kaybının minimale indirmek olarak sıralanabilir. Bununla birlikte neoadjuvan tedaviyle uygulanan KT ilaçlarının vereceği yanıtı bakılarak tümörün ilaçlara primer direnci olup olmadığı, cerrahi sonrası kemoterapiye devam etmenin yararlı olup olmadığı konusunda fikir sahibi olunur.

Neoadjuvan radyoterapi uygulamasının amacı da tümörü küçültürken lokal kontrolü sağlamak, operasyon esnasında tümör yayılımını engellemek ve cerrahi sınırı negatifleştirmektir.

Neoadjuvan tedavinin bahsedilen yararlarının yanında cerrahinin ertelenmesine bağlı progresyon ve uzak metastaz riskinin artması, kemoterapiye yanıtı olmayan hastalarda hastalığın ilerlemesi, cerrahinin kemoterapiye bağlı zorlaşması ve postoperatif komplikasyonların artması gibi dezavantajları da vardır (42).

Operate 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 (43). Düşük sağkalım oranları bu hasta grubunda pre-operatif ve post-operatif tedavi yaklaşımlarını önemli kılmaktadır.

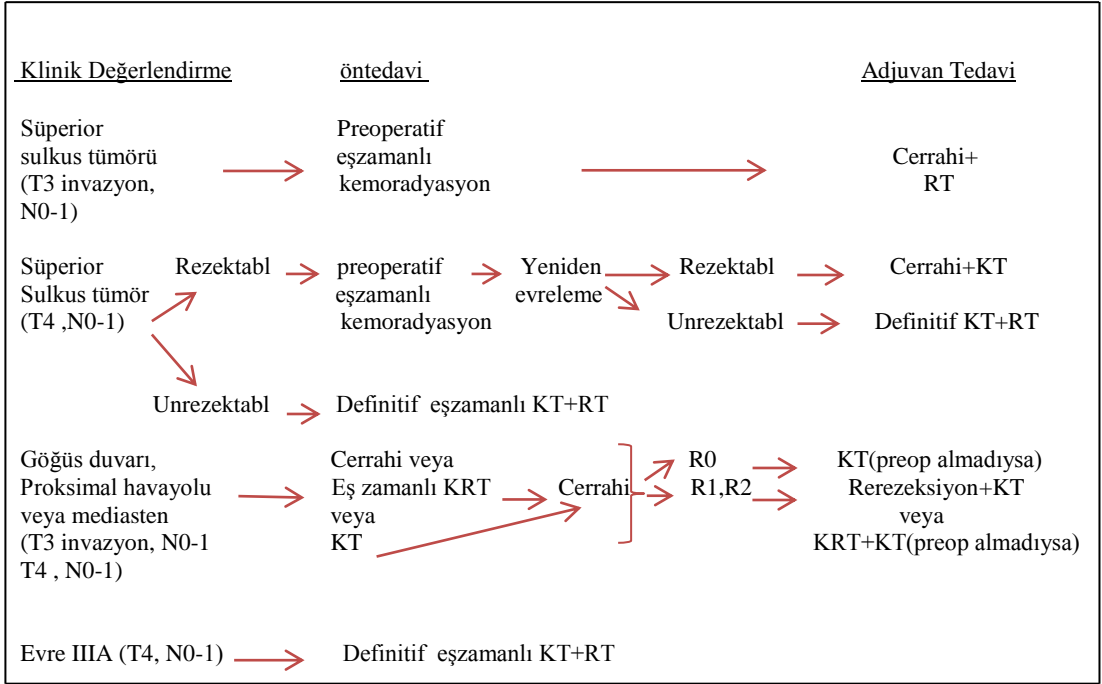
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) nin KHDAK klavuzunda (44) mediastinal lenf tutulumu olan Evre IIIA (T1-3,N2) hastalarda, tedavinin temelini mediastinal lenf nodunun patolojik evrelemesi olduğu belirtilmiştir. Eğer bu klinikteki hastaların mediastinal biopsileri negatif gelirse torakotomi sonrası yeniden değerlendirme önerilmektedir. T1-2-3 lenf nodu pozitif hastalarda beyin MR ve PET BT ile uzak metastaz değerlendirmesinde metastaz görülmezse definitif kemorayoterapi önerildiği gibi (45), indüksiyon kemoterapisi ve/veya radyoterapi diğer seçenekler olarak sunulmuştur(46).

Aynı klavuzda klinik olarak Evre III (T1-3,N2) hastalarda; bronkoskopi, patolojik lenf nodu evrelemesi (mediastinoskopi, mediastinotomi, EBUS, EUS(endoskopik ultrason) ve BT eşliğinde biopsi), daha önce yapılmadıysa PET BT (Mediasten taramasında pozitif lenf nodu olursa patolojik olarak doğrulanmalı) ve beyin MR çekilmesi önerilmiştir. Bu değerlendirme sonrası N2 ve N3 nodları negatif gelirse hastanın T1-3,N0-1 tedavi protokolüne göre tedavi verilmesi tavsiye edilmiştir. N2 pozitif gelirse eğer yapılmadıysa beyin MR ve PET BT çekilmesi; M1 metastaz saptanmazsa definitif kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmesi önerilmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası lokal progresyon görülen hastalarda radyoterapi ve/veya kemoterapinin devamı, sistemik progresyonda ise metastatik tedavi protokolü uygulanması tavsiye edilmiştir.

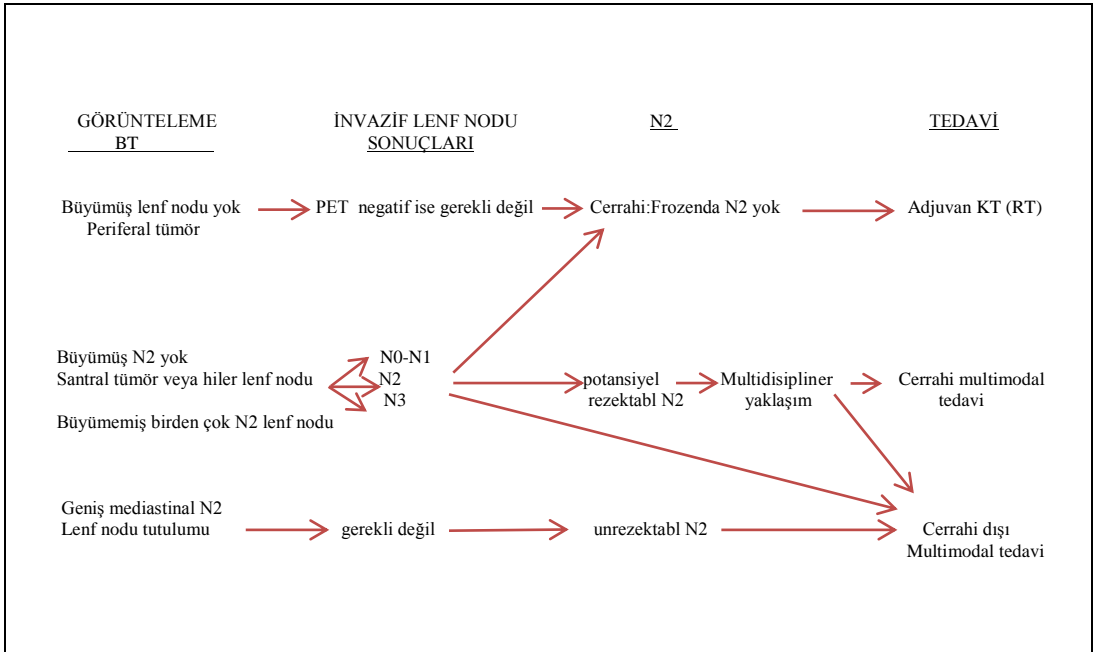
NCCN' nin KHDAK için yayınladığı klavuza göre T3-T4 hastalara tedavi yaklaşımı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo:4)(44).

ESMO (European Society for Medikal Onkology) grubun 2013 de lokal ileri KHDAK li hastalarda görüntüleme, invazif lenf nodu evrelemesi ve multidisipliner yaklaşıma göre belirlenen algoritm şeması Tablo:5 de belirtilmiştir (47).

Tablo 4: T3-T4 Tümörlerde Tedavi



Tablo 5: ESMO Lokal İleri Akciğer Kanserinde Görüntüleme ve Lenf Nodu Tabanlı Tedavi Algoritması



Preoperatif tedavide RT, KT ile eş zamanlı olarak çalışmalarda yerini almıştır. Bu konuda yapılan faz II çalışmalarda neoadjuvan KRT ile sağkalım katkısı olduğu gösterilmiştir(44,48).Oniki yıllık takibi olan faz II çalışmada da KRT alan hastalarda hastaliksız sağkalımın %42 olduğu ve tedavinin tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir(49).

Intergroup 0139 faz III randomize çalışmasında ise farklı olarak sağkalım katkısı gösterilememiştir(50).Bu çalışmada 429 evre IIIA potansiyel rezektabl hasta neoadjuvan KRT sonrası cerrahi ve KRT kollarına ayrılmıştır. Neoadjuvan KRT sonrası cerrahi kolunda hastaliksız sağkalımın (%22'ye %11) anlamlı olarak arttığı görülmüş ancak genel sağkalımdaki bir miktar artış (5 yıllık sağkalım %27'ye %20) istatistiksel anlamlı bulunmamıştır(50).Bu çalışma sonucunda pnömonektomi yapılan hastalarda mortalitenin belirgin olarak arttığı görülmüş ve lobektomi ile cerrahiye uygun olan hastaların bu protokolde tedavi edilmesinin uygun olabileceği belirtilmiştir.

Neoadjuvan KT etkinliğine yönelik yapılan 355 hastanın dahil edildiği Fransız Toraks İşbirliği Grubu tarafından (IFCT-I) yapılan bir çalışmada neoadjuvan 2 kür KT sonrası cevap verenlere adjuvan 2 kür daha KT verilmiş, KT nin uzak metastaz riskini azalttığı gözlenmiştir(51).

HASTALAR VE YÖNTEM

HASTA SEÇİMİ

2006 ile 2012 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı' nda 15'i neoadjuvan kemoterapi, 16'sı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası opere edilen toplam 31 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların operasyon kararı haftalık toplanan Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji bölümlerinin katıldığı Pamukkale Üniversitesi Torasik Onkoloji Konseyi' nde verildi.

Hastaların neoadjuvan kararı; çoğu hastada klinik evrelemeyle, az sayıda hastada ise mediastinoskopi sonrası verildi. Mediastinal plevra tutulumu (cT4), büyük damar tutulumu (cT4) ve cN2 hastalar neoadjuvan tedavi sonrası yeniden değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi sonrası RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri' ne göre kitle boyutunda %30 dan fazla küçülen hastalar, PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre flordeoksiglukoz (FDG) tutulumları %30 dan fazla azalan Evre IIIA hastalar cerrahiye alındı (52).

Neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası opere edilen 30' u erkek (%96), 1' i kadın (%3) toplam 31 hastanın yaş ortalaması 56.9 ± 7.9 (en düşük 42 yaş, en yüksek 74 yaş) idi.

Hastaların tamamında sigara kullanım öyküsü mevcuttu (34 ± 10 paket/yıl). 14 (%45,2) hastanın Karnofsky skoru 80, 17 (%54,8) hastanın 90 idi.

On hastada (%32,3) eşlik eden komorbid hastalık vardı. 5 (%16,1) hastada diyabet, 6(%19,4) hastada hipertansiyon , 3 (%9,7) hastada iskemik kalp hastalığı öyküsü mevcuttu.

Yirmialtı (%83,9) hastanın ASA skoru iki, 5 (%16,1) hastanın üç idi. Kardiyolojik değerlendirme rutin olarak yapılmadı. 65 yaş üzeri olanlarda veya

anestezistler tarafından gerekli görülen hastalarda yapıldı. Kardiyologlarca gerekli görülen 7 hastada ekokardiyografi yapıldı.

Hastaların FEV1'leri 1,8 litre ile 3,41 litre arası $2,59 \pm 0,42$ litre idi. Yüzde FEV 1 olarak %56 ile %110 arası ortalama $\%84 \pm 13,4$ idi.

Preoperatif hemoglobin değerleri 11,1 ile 15,2 arasındaydı.(Ortalama $12,5 \pm 1,0$)

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Hastaların operasyondan en geç 8 hafta önce sigarayı bırakmaları istendi. Anlamlı kilo kaybı olan hastalara yüksek kalorili diyet ve gerekli hastaları enteral beslenme solüsyonu başlandı.

Hastalara postoperatif dönemde solunum fizyoterapisine uyum için Pamukkale üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği' nce preoperatif öksürme ve doğru nefes alma teknikleri öğretildi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların preoperatif ve postoperatif medikal tedavileri Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları tarafından düzenledi.

Kardiyopulmoner kapasitesi iyi olan hastalarda yaş sınırlamasına gidilmedi. Tüm hastalara EKG çekildi. Kardiyak risk oluşturan durumlarda ve anestezi bölümünce kardiyak muayene istenen hastalara kardiyoloji konsültasyonu yapıldı. Kardiyoloji tarafından gerekli tetkikler yapıldıktan sonra operabilite riski verilen hastalar cerrahiye alındı. Hastaların aynı zamanda diğer ek hastalıkları için ilgili bölümlere danışıldı.

Her hastaya solunum fonksiyon testi yapıldı, arterial kan gazı çalışıldı. FEV 1 değeri 2lt' nin veya beklenenin %60 'ının ve DLCO %60' ın üzerinde olan, kan gazı normal olan hastalara ileri inceleme yapılmadı. Sınırdaki kapasitesi olan hastaları 2 kat merdiven yürüme testi yapılarak nabız ve oksijen saturasyon değerlerindeki değişiklikler değerlendirildi.

FEV 1 ve DLCO değeri düşük olan, anormal kan gazı değeri olan hastalara kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisi yaptırılarak postoperatif kalacak akciğer volümleri hesaplandı. Gerekli görülen 4 hastada 15 ml/dk/kg sınır değer kabul edilerek maksimal oksijen tüketimi değerleri ölçüldü.

Hastalar Karnofsky Performans Skoruna (KPS) ve ASA (Amerikan Anestezi Birliği) Skoruna göre sınıflandırıldı.

Bu değerlendirmeler sonrası uygun görülen hastalar cerrahiye alındı.

Antikoagulan kullanan hastaların ilaçları 7 gün öncesinden kesilerek düşük molekül ağırlıklı heparine geçildi. Diabetes mellitusu olan hastalara endokrinoloji önerisiyle iki gün öncesinden oral antidiyabetikleri kesilerek kan şekeri takibine göre insülin dozu ayarlamasına geçildi.

Hastalara iki yönlü akciğer grafi, kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi , PET-BT, batın bilgisayarlı tomografisi çekildi, kranial manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

Hastaların bilgisayarlı toraks tomografileri çekim süresi bir ayı geçmiş olan hastaların tetkiki tekrarlandı. Şüpheli durumlarda toraks manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

Hastalara cerrahi öncesi cerrahi sınır değerlendirmesi için fleksibl bronkoskopi yapıldı.

Anestezi konsultasyonu sonucu operasyon onayı verilen uygun hastalara operasyon öncesi gece 5 mg diazepam tablet ve operasyon sabahı kullandıkları kardiyak ilaçları çok az suyla verildi.

PEROPERATİF TUTUM

Tüm hastalara çift lümenli entübasyon uygulandı. Subklavyen ven veya internal jugular vene santral venöz kateter yerleştirildi.

Operasyon şekline göre lateral, posterolateral veya kas koruyucu torakotomi yöntemi seçildi.

Preoperatif dönemde radyolojik olarak değerlendirilen hastalar için operasyon sırasında yeniden değerlendirme yapılarak en uygun rezeksiyon tipi kararı verildi.

Hastalara otolog fibrin doku yapıştırıcısı uygulanarak biri apekse 28 Fr, diğeri bazale 32Fr olmak üzere iki toraks dreni koyuldu.

POSTOPERATİF BAKIM

Postoperatif ağrı kontrolü için epidural kateter takılmayan hastalara interkostal blokaj yapıldı. Tüm hastalar ameliyathanede ekstübe edildikten sonra postoperatif yoğun bakıma alındılar. Bir gün yoğun bakımda izlenen hastalar ertesi gün servise alınarak monitörize takip edildiler. Hastalara sefuroksim aksetil grubu 8 saatte bir 750 mg intravenöz antibiyotik başlandı. Postoperatif erken dönem solunum fizyoterapisi başlatılan hastaların 1.gün oral alımı açıldı, mobilize edildi. Rezeksiyon tipine göre sıvı kısıtlaması yapıldı. Göğüs Hastalıkları nın önerisi doğrultusunda bronkodilatör tedavi verildi. Atelektazisi düzelmeyen hastalara fiberoptik bronkoskopi yapıldı.

Hastaların takiplerine göre drenleri çekilerek taburcu edildiler.

TABURCULUK SONRASI

Patoloji sonucu çıkan hastalar haftalık toplanan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Torasik Onkoloji Konseyinde görüşüldü. Gerekli hastalar adjuvan kemoterapi veya radyoterapi açısından değerlendirildiler. Hastalar postoperatif 1.ay, 3.ay ve takip eden 3 ayda bir rutin kontrolleri için polikliniğe çağrıldılar. İlk yıl 3 ayda bir, sonraki yıllar 6 ayda bilgisayarlı tomografi çekildi. Kronik ağrı sorunu olan hastalar algoloji polikliniğine konsulte edildi.

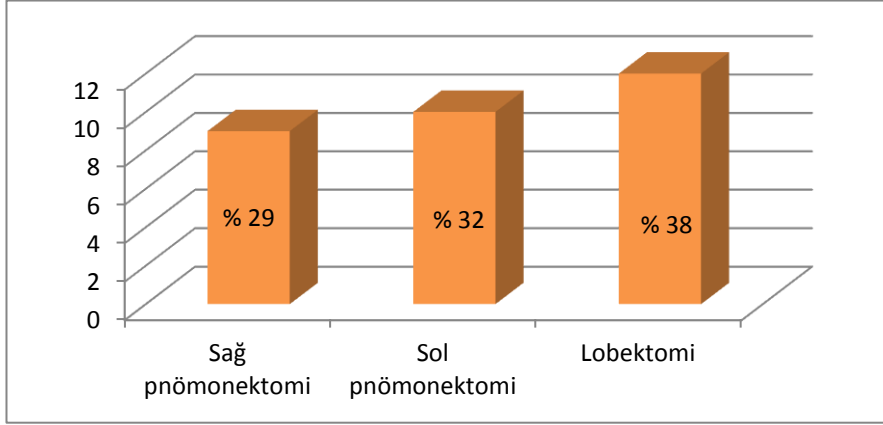
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel hesaplamalar SPSS for Windows 18.0 programında yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası

karşılaştırmalarında student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test ve Fisher's exact test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

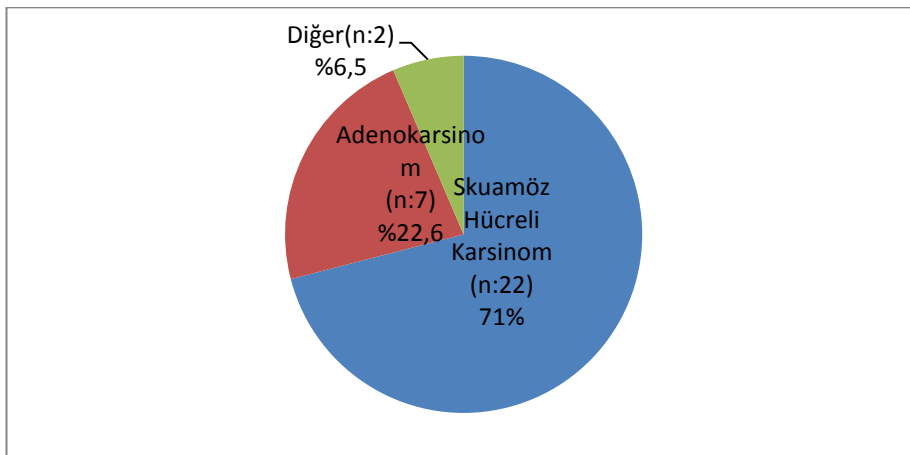
On (%32) hastaya sol pnömonektomi, 9 (%29) hastaya sağ pnömonektomi, 12(%38) hastaya lobektomi yapıldı (Şekil 2).



Şekil 2: Rezeksiyon Tipleri

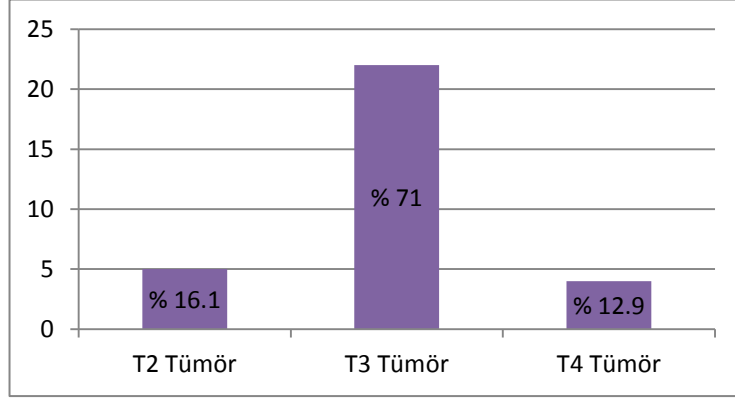
Yirmiiç (%74,2) hastada bronkoskopide endobronşial lezyon mevcuttu. Hastaların 24 (%74,2) sine PET/BT çekilmiştir. Neoadjuvan tedavi öncesi 4 (%13) hastaya mediastinoskopi yapıldı.

Tümör tipi olarak bakıldığında 22 (%71) hastada skuamöz hücreli kanser, 7 (%22,6) hastada adenokarsinom, 2 (%6,5) hastada diğer histolojik tipler görüldü (Şekil 3).



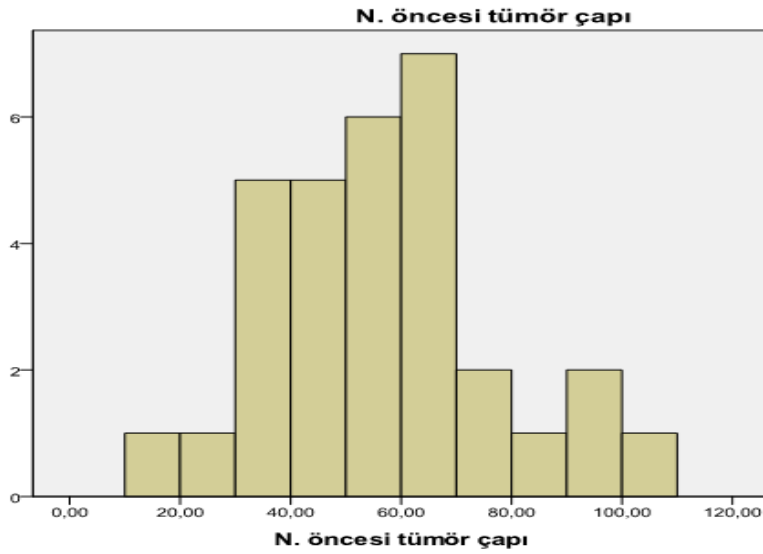
Şekil 3: Tümör Tipi

Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi 5 (%16,1) hastada T2 tümör, 22 (%71) hastada T3 tümör, 4 (%12,9) hastada T4 tümör mevcuttu (Şekil 4).



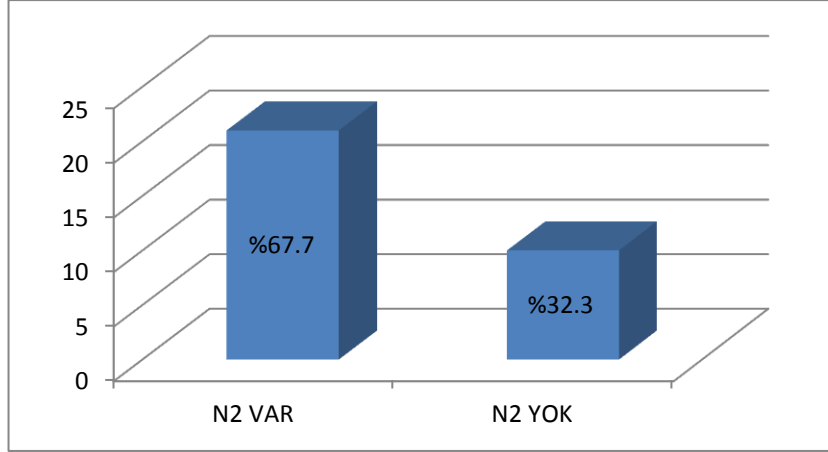
Şekil 4: Neoadjuvan Tedavi Öncesi T Faktörü Dağılımı

Neoadjuvan öncesi (N. Öncesi) radyolojik tümör çapı 16 ile 100 mm arasındaydı, ortalama $54,2 \pm 19,9$ mm idi (Şekil 5).



Şekil 5: Neoadjuvan Tedavi Öncesi Tümör Çapı

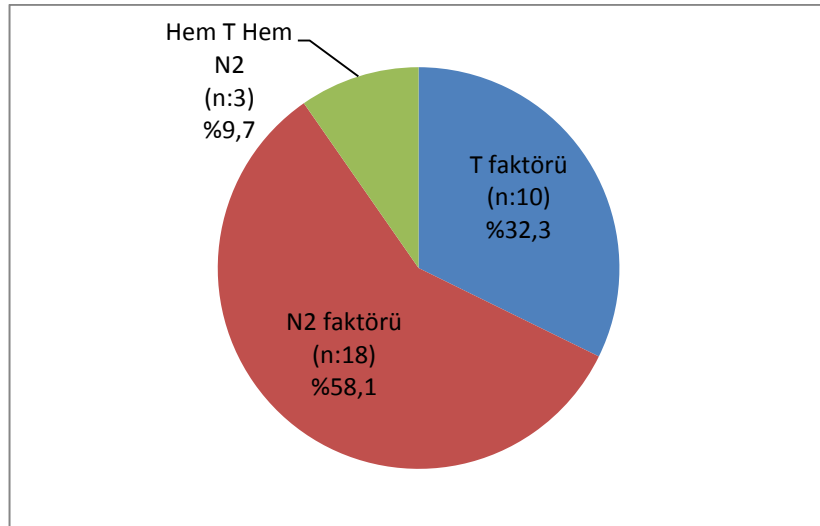
Neoadjuvan tedavi öncesi 21 (%67,7) hastada radyolojik olarak N2 lenf nodu pozitifliği mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6:Neoadjuvan Tedavi Öncesi Radyolojik N2 Dağılımı

Radyolojik olarak hastaların 6 sinda 4R de, 5 inde 4L istasyonunda, 2'sinde 7 numarada, 2 sinde 4R ve 7 no.lu istasyonlarda, 6 hastada ise diğer N2 istasyonlarında patolojik N2 vardı.

Neoadjuvan tedavi kararı 10 (%32,3) hastada T faktörü nedeniyle, 18 hastada N2 lenf nodu pozitifliği, 3 (%9,7) hastada da hem T faktörü hem de N2 lenf nodu pozitifliğine göre verildi (Şekil 7).

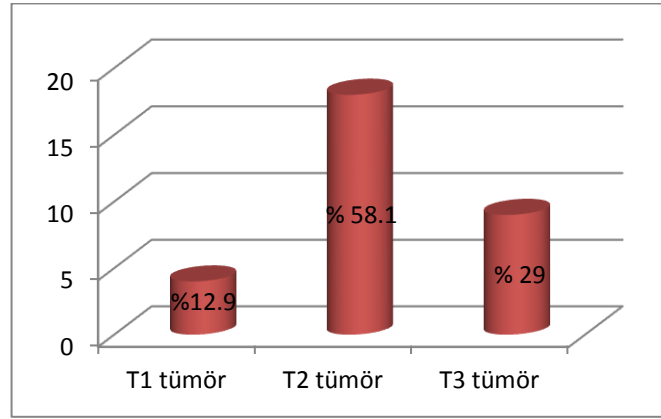


Şekil 7 : Neoadjuvan Tedavi Kararı Nedeni

Hastaların tamamına neoadjuvan kemoterapi uygulandı. 16 hastada (%51,6) neoadjuvan radyoterapi eklendi. 13 (%41,9) hastada eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanırken, 3 (%9,6) hastada kemoterapiyi takiben radyoterapi verildi.

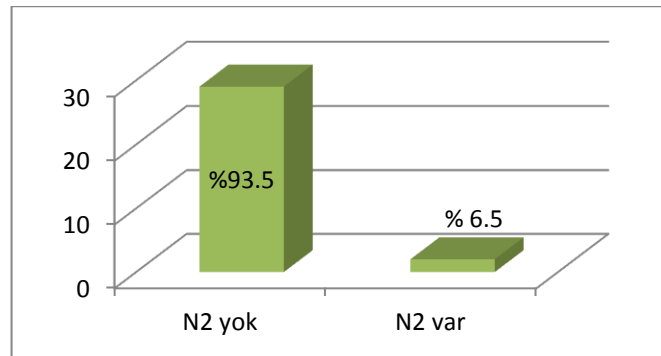
Hastaların tamamı bilgisayarlı tomografi ile operabilite açısından değerlendirildi. 21 hastada neoadjuvan tedavi sonrası PET/BT çekildi.

Neoadjuvan tedavi öncesi radyolojik olarak T3 tümörü olan 22 hasta varken neoadjuvan tedavi sonrası bu sayı 9 'a düştü (Şekil 8).



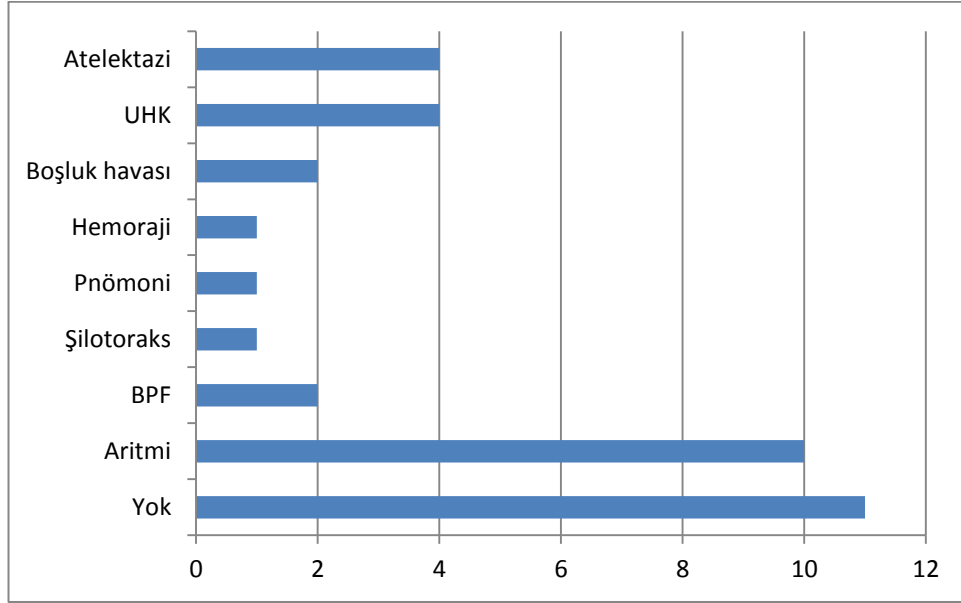
Şekil 8: Neoadjuvan Tedavi Sonrası Radyolojik T Faktörü Dağılımı

Neoadjuvan tedavi öncesi BT de 21 hastada radyolojik N2 pozitifliği görülürken tedavi sonrası bu sayı 2' ye düştü (Şekil 9).



Şekil 9: Neoadjuvan Tedavi Sonrası Radyolojik N2 Varlığı

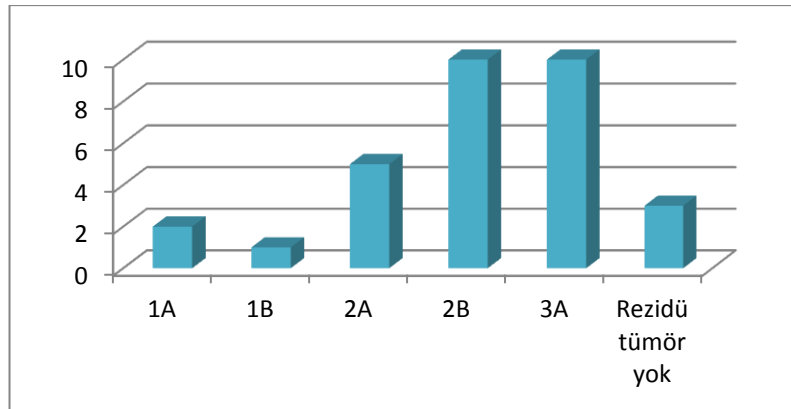
Onyeddi hastada komplikasyon izlendi. 3 hastada major (1 hastada BPF, 1 postoperatif hemoraji, 1 hastada şilotoraks) komplikasyon oluştu (şekil 10).



şekil 10:Postoperatif Komplikasyonlar

Hastaların hastanede kalış süresi 5 ile 41 gün arasında ortalama $10,6 \pm 7,1$ gün idi. Hastaları %87 si 15 gün içersinde %74 ü 10 gün içerisinde taburcu edildi.

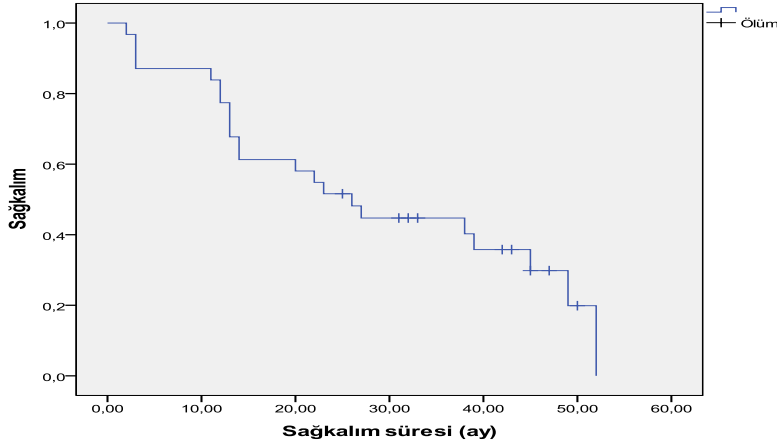
Postoperatif patolojik evrelemede 3 (%9) hasta evre I, 15 (%48) hasta evre II, 10 (%32) hasta evre III de yer alırken, 3 (%9) hasta rezidü tümör görölmedi (şekil 11).



şekil 11: pTNM Evresi

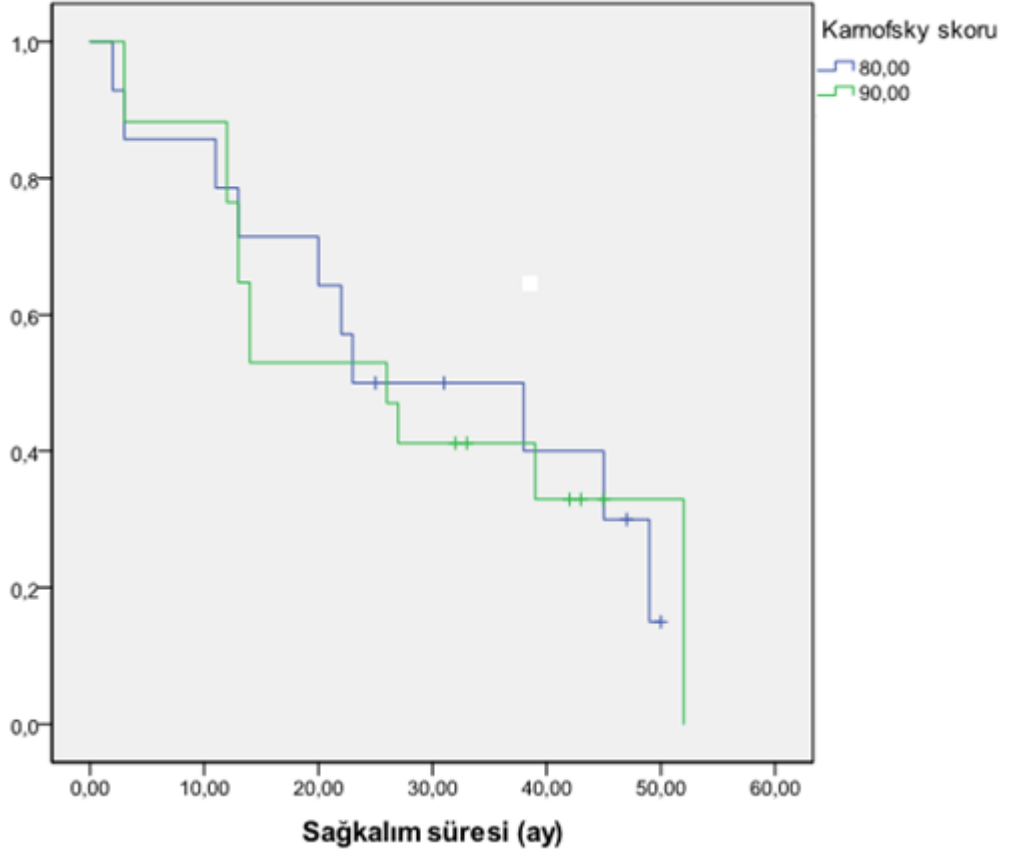
Hastalar postoperatif 3-52 ay takip edildi. Çalışma tamamlandığında 22 hasta (%71) hasta ölmüştü. 9 hasta sağdı. Takip süresince 1 hastada lokal nüks, 7 hastada uzak metastaz geliştiği tespit edildi.

Hastaların postoperatif ortalama yaşam beklentileri 12 aylık %77,4, 24 aylık %51,6, 36 aylık %44,7, 48 aylık %29,8 idi. Ortalama yaşam süresi $28,9 \pm 3,4$ aydı (Şekil 12).



Şekil 12: Genel Sağkalım

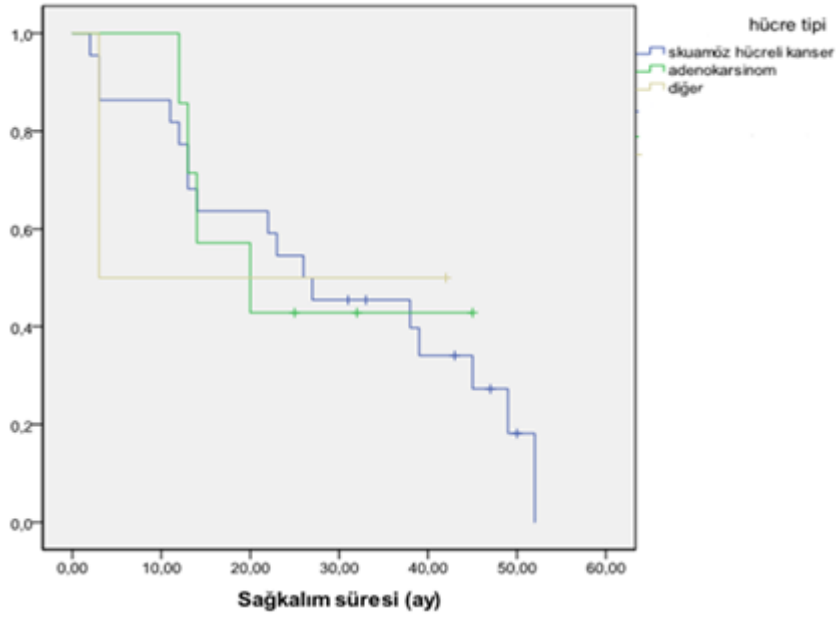
Preoperatif Karnofsky skorunun sağkalıma etkisi yoktu ($p=0,99$) (Şekil 13). Ayrıca Karnofsky performans skoru 80 olan 14 hastanın 9' unda (%64,3), 90 olan 17 hastanın 8'inde (%47) komplikasyon izlendi ($p=0,28$).



Şekil 13: Karnofsky Skoruna Göre Sağkalım

Komorbit hastalığı olanlarda beklenen yaşam süresi daha azdı. Komorbidite olmayanlarda $32,7 \pm 4,1$, olanlarda $19,1 \pm 4,1$ aydı. Aradaki fark istatistiksel anlam sınırındaydı ancak anlamlı değildi ($p=0,07$).

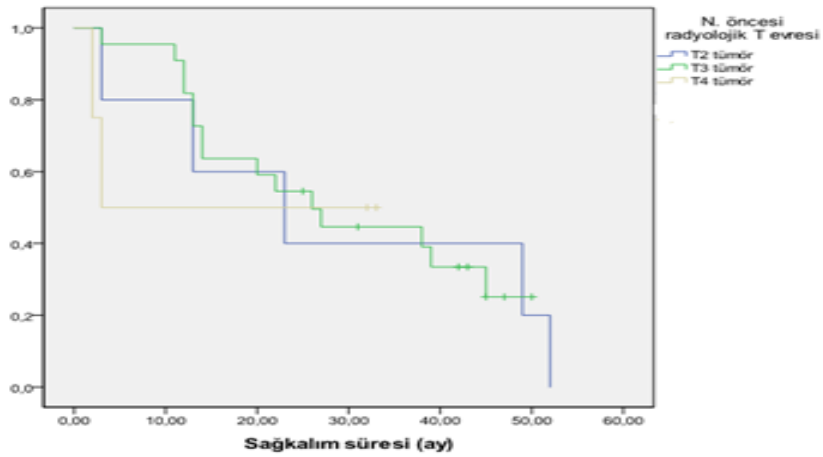
Hücre tiplerinin ortamlarıyla sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,98$) (Şekil 14).



Şekil 14:Hücre Tipine Göre Sağkalım

Hem T faktörü hemde N2 nedeniyle neoadjuvan tedavi alan hastalarda sağkalım kötüydü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,29$)

T faktörüne göre sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.97$)(Şekil 15).

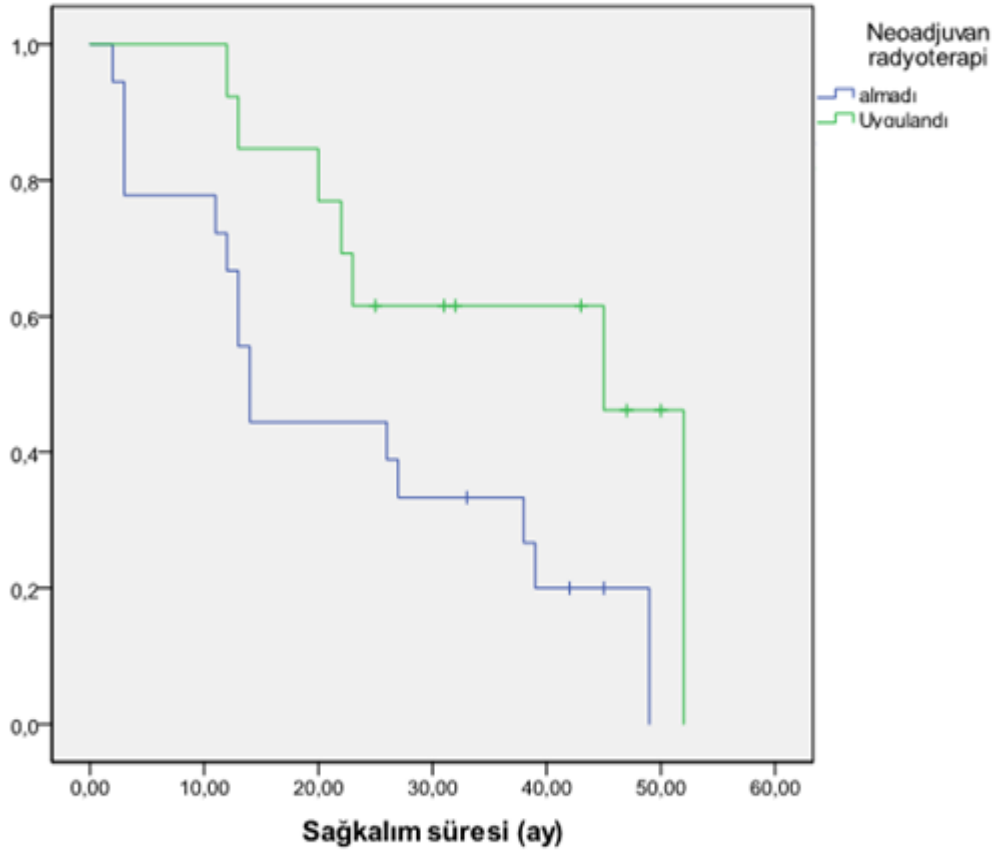


Şekil 15: T Faktörüne Göre Sağkalım

Lobektomiye giden hastalarda bilobektomi ve pnömonektomi olanlara göre sağkalım iyiydi, ancak istatistiki anlamlı değildi ($p=0,46$).

Komorbit hastalık varlığı komplikasyonla ilişkili bulunmadı ($p=0,50$). ASA skoru 3 olan 5 hastanın 4 ünde komplikasyon izlendi ($p=0,23$).

Neoadjuvan kemoradyoterapi alanlarda sağkalım sadece kemoterapi alanlardan iyiydi. ($p=0,03$)(Şekil 16).



Şekil 16: Kemoterapiye Ek Olarak Radyoterapi Tedavisine Göre Sağkalım

Kemoradyoterapi alan 16 hastanın 10'unda (%62) komplikasyon görüldü. Sadece kemoterapi alan 15 hastanın 7'sinde (%46) komplikasyon gelişti. Radyoterapinin eklenmesinin komplikasyon oranını arttırdığı görüldü ($p=0,04$).

Operasyon tipleri ile komplikasyon gelişimi arasında fark saptanmadı ($p=0,49$).

TARTIŞMA

Neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi tümör boyutunda küçülme, operabiliteyi artırma ve mikrometastazları önlemesi nedeniyle tercih edilmektedir (53). Küçük hücre dışı akciğer kanserinde neoadjuvan tedavinin özellikle evre IIIA da sağkalım açısından yararı olduğunu belirtilmiştir. (54,55). Depierre ve ark. cerrahi ve neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahiye değerlendirdikleri çalışmada kemoterapi kolunda metastazların az görülmesine bağlı sağkalımın uzadığını tespit etmişlerdir (56). Bunun yanında özellikle pnömonektomiye giden hastalarda operatif risklerin ve postoperatif komplikasyonların arttığı görülmüştür (57,58,59). Parankim koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda sistemik terapinin daha tolere edilebilir hale gelmesi sleeve rezeksiyonların uygulanışını arttırmıştır (60). Pnömonektominin başlı başına bir hastalık olmasının yanı sıra, daha yüksek mortalite oranı, bronşiyal anastomoz yerine ait komplikasyonların fazlalığı ve bölgesel nüks oranının yüksek olması, sleeve rezeksiyonların önemini artırmaktadır.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) nin KHDAK klavuzunda (44) N2 li hastalarda mediastinal lenf nodlarının patolojik değerlendirmesinin (mediastinoskopi, mediastinotomi, EBUS, EUS veya BT eşliğinde biopsi) tedavinin temelini oluşturduğundan bahsedilmiştir. PET/BT de mediastinal lenf nodu tutulumunun da patolojik olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Remediastinoskopi teknik olarak daha zor olmakla birlikte daha düşük doğruluk oranına sahiptir. Uygulanabilecek stratejilerden biri olarak preoperatif evreleme için EBUS (+/- EUS) kullanılması ve neoadjuvan sonrası nodal yeniden evreleme için mediastinoskopi yapılması önerilmektedir (61). Bizde neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası hastalar ağırlıklı olarak klinik olarak evrelendirilmiş olup dört hastaya neoadjuvan tedavi öncesi mediastinoskopi yapılmıştır. Çalışma sonrası dönemde PET/BT de tutulum olan tüm hastalara mediastinoskopi rutin olarak yapılmaya başlanmıştır.

Histopatolojik değerlendirmede en sık %71 oranla skuamoz hücreli kanser ve sonrasında da %22 adenokarsinom saptandı. Literatüre bakıldığında skuamoz hücreli karsinomun daha az oranlarda izlendiği görüldü. Örneğin Tomas ve ark. çalışmasında % 57 skuamoz hücreli, %32 hasta adenokarsinom, %11 hastada büyük

hücreli karsinom saptanmıştır (62). Hücre tipleri arasında sağkalım açısından yapılan değerlendirmede literatüre uygun olarak skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinom grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (63,64).

Kanser hastalarında fonksiyonel ve genel durumu değerlendirmede kullanılmak üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlarından birisi KPS'dır (65). Yaşam kalitesini tam olarak yansıtmaları da hastaların fonksiyonel durumu hakkında genel bir fikir sahibi olmamıza yardımcı olurlar. Bizim çalışmamızda da hastaların tamamının KPS puanı iyi grupta (≥ 80) olması ve KPS'nun sağkalıma etkisinin olmaması hasta seçimine bağladı.

Gelişebilecek postoperatif komplikasyonları önceden ortaya koymak ve önlem almak için preoperatif değerlendirme gereklidir. Hastanın preoperatif değerlendirmesini yaparken lobektomi veya wedge rezeksiyon planlansa bile pnömonektomi uygulanacakmış gibi çok dikkatli bir şekilde değerlendirme yapılmalıdır. Spirometre ile ölçülen FEV1 (%) postoperatif komplikasyon tahmini için anlamlı ve kolay bir yöntem olması nedeniyle akciğer fonksiyon tayininde ilk basamakta yer almaktadır (66).

Literatürlerin çoğu rezeksiyonun genişliği ile postoperatif morbidite ve mortalite arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Akciğer rezeksiyonu sonrasındaki fonksiyonel kayıp; rezeksiyonun yaygınlığına, çıkartılan dokunun göreceli fonksiyonuna, bazal bozukluğun derecesine göre değişmektedir(67). Bizim hastalarımızda hasta seçimine bağlı FEV 1 değerleri yüksek olan hastalar nedeniyle komplikasyon açısından korelasyon görülmedi.

Bir akut faz reaktanı olan C reaktif protein (CRP), enfeksiyöz hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta yüksek görülebilmektedir. Wilop ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada KHDAK tanılı hastalarda CRP düzeylerinin, neoplastik ve enfeksiyöz sebeplerle yükselebileceği, antibiyotik tedaviye olan yanıtına göre ayırt edilebileceği ve sağkalım ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (68). Bizim çalışmamızda CRP değerleri ortalama $1,9 \pm 1,2$ olarak tespit edildi. Bu yüksekliğin hem neoplastik hem de enfeksiyöz süreçle ilgili olabileceği düşünüldü.

Rezeksiyon çeşitlerine bakıldığında neoadjuvan tedavi sonrası hastaların %38'ine lobektomi ve % 62'sine pnömonektomi yapıldı. Anthony ve arkadaşlarının (2011) serisinde lobektomi yapılanların oranı %49, pnömonektomi yapılanların oranı %41, sleeve rezeksiyon yapılanların oranı %10 olarak bulunmuştur(69). Stamatis ve ark serisinde lobektomi yapılan hastaların oranı %46.5, pnömonektomi yapılan hastaların oranı %34 olarak tespit edilmiştir (70).

Çalışmalarda pnömonektomi ve lobektomi sonrası mortalite oranları sırasıyla %6- 8 ve %2- 4 olarak bildirilmiştir (71,72,67). Thomas ve ark yaptığı 315 hastalık seride operatif mortalite %9,2 olarak raporlanmıştır (73). Stamatis ve ark.(2002) yaptığı 127 hastalık preoperatif kemoterapi alan hastaların değerlendirildiği çalışmada operatif mortalite %7,2, Doddoli ve ark (2005)nın yayınladığı neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi yapılan 100 vakalık seride %12, Van Schil ve ark (2005) nın yaptığı 69 hastalık yayında %7,2, Mansour ve ark (2007) 60 hastadaki mortalite oranlarını %6,2 olarak bildirmişler (57,58,74,75). Roberts ve ark. (2001) 20 hastalık çalışmada ve Sonnet ve ark(2004) yayınladığı 11 hastada mortalite gözlenmemiştir (76,77). Hastalarımızın hiçbirinde perioperatif mortalite izlenmedi. Bu durumun hasta seçimi ve vaka sayısına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye alınan hastaların hiçbirinde 30 gün içinde mortalite görülmezken, 4 hasta (% 12) 90 gün içinde öldü (3 hasta sağ pnömonektomi ,1 hasta sağ üst lobektomi). Benzer bir çalışmada 90-gün mortalitesi %8 idi (76). Anthony ve ark. yaptığı (2009) çalışmada sağ pnömonektomi sonrası %20 hastada perioperatif 90 gün mortalitesi görüldü (78). Bazı yayınlarda 90 gün mortalitesinin 30 güne göre iki katına kadar görülebildiğini belirtilmiştir (58,59,75).

Majör komplikasyon olarak bronkoplevral fistül, postoperatif hemoraji ve şilotoraks görüldü. Major komplikasyon oranı %9,6 olarak bulundu. Ichinose ve ark %8, Rendina ve ark %16 major komplikasyon oranı bildirmişlerdir (79,80). Tomas ve ark majör komplikasyon oranını neoadjuvan grupta %14.3, sadece cerrahi uygulanan grupta %10.5 olarak bulmuştur (62).

Minör komplikasyonlar olarak atrial fibrilasyon, pnömoni, uzamış hava kaçağı, atelektazi izlendi. 14 (%45) hastada minör komplikasyon izlendi. Tomas ve

arkadaşlarının çalışmasında neoadjuvan grupta 14 hastada (%40) minör komplikasyon görülmüştür (62).

Hastaların %48'i neoadjuvan kemoterapi, %52' si neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası opere edildi. Hastalara 30 Gy ve 60 Gy (ort 42 Gy) arasında değişen Radyoterapi verildi. Sonnet ve akd. 40 hastalık çalışmasında 11 pnömonektomili hastada yüksek doz radyoterapi (59 Gy üzeri) uygulanmış ve kemoterapi sonrası postoperatif ölüm görülmemiş ancak 45 Gy üzerinde radyoterapinin komplikasyon gelişimini arttırdığı görülmüştür (77). Bizim çalışmamızda kemoradyoterapi alanlarda komplikasyon oranı kemoterapi alanlara göre anlamlı farklı bulundu. Komplikasyon gelişen hastaların çoğunluğunu 45 Gy nin üzerinde radyoterapi alan hastalar oluşturmaktaydı. Thomas ve ark yaptığı (73) çalışmada kemoterapi ve kemoradyoterapi alanlar arasında komplikasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadığı ancak indüksiyon tedavisinin herhangi tipiyle mortalite oranlarının yükseldiği gösterilmiştir. Berghmans ve ark yaptığı metaanalizde Evre III indüksiyon kemoterapisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapi eklenmesi sağkalım yararı gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(81).

2004 yılında ESTS nin yayınladığı rehberde , multipl N2 si olan veya kapsül invazyonu bulunan tek N2 lerin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Komplet rezeksiyon, tek N2 varlığı, preoperatif N2 olmaması, subkarinal haricindeki lenf nodu pozitifliği iyi prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir. N 2 ler içinde sol üst lob tümörlerinin 5 veya 6 nolu lenf nodlarına yaptıkları metastazın daha iyi sağkalım gösterdiği bildirilmiştir(82). Okada ve ark çalışmasında da 5 ve 6 lenf nodu metastazının subkarinal ve alt lob tümörlerinin üst mediastinal lenf nodlarına metastazından daha iyi sağkalım gösterdiği belirtilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da neoadjuvan öncesi multipl N2 hastaların sağkalımının daha kötü olduğu görüldü ancak hasta sayısına bağlı olduğunu düşündüğümüz istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Neoadjuvan tedavi sonrası sağ pnömonektomi yapılan hastalarda mortalite ve morbidite artmaktadır (64). Bizde sağ pnömonektomi yapılanlarda sağkalım ve komplikasyon oranları yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Neoadjuvan tedavi alan hastalarda bronş güdüğünün desteklenmesi önerilmektedir (64). Bronş güdüğü için 3 destek doku uygulanan hastada komplikasyon gelişmedi. Pnöminektomilerde %2- 10 oranında bronkoplevral fistül oranı bildirilmektedir (84). Bizde 1 pnömonektomi hastasında (%3.2) bronkoplevral fistül izlendi.

NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi ve sadece cerrahi karşılaştıran 15 randomize çalışmanın sonuçlarını toparlamış, (2385 hasta) ve preoperatif kemoterapinin sağkalıma belirgin etkisinin olduğu ve rölatif ölüm riskini %13 azalttığını belirtmiştir (85). Randomize faz III çalışmada hastalar preoperatif kemoterapi, cerrahi ve adjuvan kemoterapi gruplarına ayrılmış; 5 yıllık survey cerrahi grupta %34.5, preoperatif grupta %41.3, postoperatif grupta %36,6 olarak raporlanmıştır (86). Bizim çalışmamızda da kemoradyoterapi grubunda sağkalım daha iyiydi.

SWOG 9900 çalışmasında neoadjuvan sonrası cerrahi ve sadece cerrahi grup değerlendirilmiş, cerrahi grupta ortalama yaşam süresi 41 ay, neoadjuvan sonrası cerrahi grupta 62 ay olarak hesaplanmıştır (87). Bizim çalışmamızda ortalama sağkalım beklentisi literatürün biraz daha altında 28,9 aydı.

Yirmisekiz hastayı içeren Pass ve ark. yaptığı çalışmada sağkalım avantajının görülmediği ancak kemoterapi kolunda daha az uzak metastaz saptandığı belirtilmiştir(88). Yine Fransız Toraks İşbirliği Grubu (IFCT-I) tarafından yapılan 355 hastalık çalışmada kemoterapinin uzak metastaz riskini azalttığı gözlenmiştir (51). Bizim çalışmamızda 6 beyin metastazı 1 kemik metastazı saptandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi sonuçlara yönelik yapılan birçok olumlu ve olumsuz görüş bildiren çalışma bulunmakta ve bu daha büyük gruplar üzerinde sonuç olarak belirtilen çalışmalarda 5 yıllık sağkalım yüzdeleri belirtilmiştir. Örneğin Tomas ve ark çalışmasında neoadjuvan grupta 5 yıllık survey %46 (62), başka bir çalışmada %41,3 olarak belirtilmiştir (86). Anthony ve ark çalışmasında ise 5 yıllık sağkalım %33 olarak bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda ise 3 yıllık yaşam beklentisi %44 olarak tespit edilmekle birlikte vaka sayısına bağlı takip süresinin

kısa tutulmak zorunda kalınması nedeniyle uzun dönem survey açısından değerlendirme yapılmadı.

Tablo 6: Neoadjuvan Tedavi Alan Hastalarda 5 Yıllık Sağkalım

<u>ÇALIŞMA</u>	<u>YIL</u>	<u>5 YILLIK SAĞKALIM</u>	
		<u>KT</u>	<u>KRT</u>
Felip E ve ark (86)	[2010]	% 41.3	----
Tomas ve ark (62)	[2008]	----	% 46
Anthony ve ark (78)	[2009]	----	% 33*
Thomas ve ark (73)	[2008]	% 12	% 23
Li ve ark (89)	[2009]	% 12	% 29
Bizim çalışmamız		%26.7**	%46.2**

*Pnömonektomi olgular

**3 yıllık sağkalım

Bunun dışında retrospektif yapılan çalışmada hastane kayıtlarından neoadjuvan tedaviye gönderilip opere edilmeyenlerin sayısına ve sağkalım bilgisine ulaşamamıştır.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Biz de geniş olgu serileri içeren randomize çalışmaların sayısının artması ve görüntüleme yöntemleri ve cerrahi alandaki yeni gelişmeler ile beraber akciğer kanserinin evrenmesinde ve cerrahi endikasyonlarla ilgili değişiklikler olacağına inanmaktayız.

Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan rezeksiyonların uygun görülebilir morbidite, mortalite ve komplikasyon oranlarıyla gerçekleştirilebileceği kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

1. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye alınacak akciğer kanserli hastaların preoperatif iyi değerlendirilmesi, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahi, medikal onkoloji ve radyasyon onkoloji kliniklerinin uyumlu çalışması ve cerrahi sonrası dikkatli takip tedavinin temelini oluşturmaktadır.

2. Neoadjuvan tedavi sonrası mortalite ve morbidite açısından cerrahi sonuçlar hem erken dönem takipte hastalısız sağkalım açısından kabul edilebilir düzeylerde hem de tümör boyutlarını küçülterek, tümör rezektabilitesini arttırmak veya daha sınırlı rezeksiyonlara imkan sağlayabilmek açısından avantajlı görünmektedir.

3. Neoadjuvan kemoradyoterapi alanlarda sağkalım sadece kemoterapi alanlardan daha iyi olduğu ancak radyoterapi eklenmesinin komplikasyon oranını arttırdığı görüldü.

4. Operasyon tiplerine göre lobektomi yapılanlarda bilobektomi ve pnömonektomi yapılanlara göre sağkalım iyiydi ancak istatistiki olarak anlamlı fark saptanamadı.

5. Hem T faktörü hem de N2 nedeniyle neoadjuvan tedavi alanlarda sağkalım kötü olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır.

6. ASA skoru düşük olan hastalarda komplikasyon daha az görüldü.

KAYNAKLAR

1. Shields TW: Lung Cancer: Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields; sixth edition, Chapter 99.
2. Gloeckler LA, Eisner MP: Cancer of the lung. In SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics. Volume NIH Pub. No. 07–6215. Edited by Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 2007.
3. Akkoçlu A, Yaman M, Sanal S. Evrelere Göre Tedavi Ve İzlem. Çavdar T, Ekim N (Editörler). Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999: S.64-74.
4. Smythe Wr. Treatment Of Stage I Non Small Cell Lung Carcinoma. Chest 2003;123 Suppl 1:181-7.
5. Scott W, Howington J, Movsas W. Treatment Of Stage II Nonsmall Cell Lung Cancer. Chest 2003;123 Suppl 1:188-201.
6. Robinson L, Wagner H, Ruckdeschel J. Treatment Of Stage IIIa Nonsmall Cell Lung Cancer. Chest 2003;123 Suppl 1:202-20.
7. Jett J, Scott W, Rivera M. Guidelines On Treatment Of Stage IIIb Nonsmall Cell Lung Cancer. Chest 2003; 123 Suppl 1:221-5.
8. Shields TW: Lung Cancer: Diagnosis and staging of lung cancer. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; William and Wilkins, ed: TW Shields; Sixth Edition, Chapter 105:1536-47.
9. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer: executive summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines, 2nd edition. Chest 2007;132(Suppl):1-19.
10. Jemal, A, Bray, F, Center, M. (2011), Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal For Clinicians, 61: 69–90.
11. Tan D, Alrawi S. Usual lung cancers. In Zander DS, Farver CF editors. Pulmonary Pathology. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2008: 544-562.

12. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
13. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001:35-8
14. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
15. Robbins K (çeviri: U Çevikbaş). Solunum sistemi. 2th. İstanbul: Nobel & Yüce; 1995:s.385-437.
16. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Pres 2004;1:344-357.
17. 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.
18. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1 166-96.
19. Warren W, Faber P, Gould V. Neuroendocrine Neoplasms Of The Lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98:321-332.
20. European Respiratory Monograph 2001;17:86-98. 28. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002;35-50.
21. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G. Superior Sulcus Tumors: Retrospective Analysis. 9th World Conference On Lung Cancer, September 11-15, Tokyo, Japan, 2000.
22. Akkoçlu A, Öztürk C; Toraks Kitapları. Akciğer Kanseri; Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999;1:38-43.

23. 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.
24. Verschakelen J, Wever W, Bogaert J. Role Of Computed Tomography In Lung Cancer Staging. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:248-55.
25. Rivera M, Detterbeck F, Mehta A. Diagnosis Of Lung Cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:129-36.
26. Altıparmak S, Fadiloğlu Ç, Gürsoy S. Kemoterapi Tedavisi Alan Akciğer Kanseri Hastalarda Öz Bakım Gücü Ve Yaşam Kalitesi İlişkisi *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal Of Medicine* 50 (2): 95-102, 2011.
27. Hollen, P.J. Gralla, R.J. Kris, M.G.& Cox, C. (1994). Quality of life during clinical trials: Conceptual model for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Supportive Care in Cancer* 1994;2:2.13-22.
28. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anticancereux. *Bull Inst Natl Hyg* 1946; 1: 70-5.
29. Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology. 1st ed. Florida, USA: Editorial Rx Press; 2009.
30. Shields TW. Lymphatic of the lungs. In: Shields TW (ed). *General Thoracic Surgery*. William and Wilkins. Baltimore, Philadelphia, London, 2000; pp 774-782.
31. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111: 1710–1717.
32. Van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR ve ark. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest*. 2000 Feb;117(2):374-9.
33. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H ve ark. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jun;71(6):1759-64.
34. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC ve ark. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1997 Feb;63(2):324-6.

35. Thomas P, Rubinstein L, and the Lung Cancer Study Group: Cancer recurrence after resection: T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 49:242, 1990.
36. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ ve ark. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg*. 1984 Oct;38(4):331-8.
37. Robinson L, Wagner H, Ruckdeschel J. Treatment Of Stage IIIa Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:202-20.
38. Sause W, Machtay M. Treatment Of Non Small Cell Lung Cancer: Radiation Therapy. In: Fishman Ap . *Fishman's Pulmonary Diseases And Disorders*. 3th Ed. New York: Mcgraw Hill:1998. P.1805-18.
39. Kitte CF. The history of lobectomy and segmentectomy including sleeve resection. *Chest Surgery Clinics of North America* 2000;10:105-126.
40. Shields TW: Lung Cancer: Surgical Treatment of Non small cell lung cancer. *General Thoracic Surgery*, Baltimore, Philadelphia, London; William and Wilkins, ed: TW Shields; Sixth Edition, Chapter 106;1002-36.
41. Naruke T, et all. Lymph node sampling in lung cancer. How should it be done? *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 1999;16;17-24.
42. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, 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.
43. Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):186-91.
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org/> Erişim tarihi:12 Nisan 2012.
45. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
46. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450.

47. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, E.E. Eberhardt W, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Onkology* 2013;(supplement 6): vi89-vi98.
48. Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor SG 4th, Kaplan E, Gale M, 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.
49. 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.
50. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, 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.
51. Depierre A, Westeel V, Milleron B, et al. 5 year results of the French randomized study comparing preoperative chemotherapy followed by surgery and primary surgery in resectable stage I (expect T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41 (suppl 2): S62(A O-211).
52. E.A. Eisenhauer, P. Therasse. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228–247.
53. Gray, J., Sommers, E., Alvelo-Rivera, M., Robinson, L., & Bepler, G. (2009). Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*, 23(10).
54. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153–8.
55. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673–80.

56. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247–53.
57. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:292–7.
58. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for nonsmall nonsmall cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:416–25.
59. Martini J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72: 1149–54.
60. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A metaanalysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:20–8.
61. Thomas M, Ruce C, Hoffknect P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2008;9:607-608.
62. Tomas Gudbjartsson, MD, PhD, Erik Gyllstedt, Andreas Pikwer, MD, and Per Jönsson, MD, PhD. Early Surgical Results After Pneumonectomy for Non-Small Cell Lung Cancer are not Affected by Preoperative Radiotherapy and Chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:376 – 82.
63. Ginsberg RJ, Martini N. Non Small Lung Cancer, Surgical Management In Thoracic Surgery. In: Pearson FG, Cooper JD(ed). *Thoracic Surgery*. Churchill Livingstone, 2002; pp 837-858.
64. Shield TW. General Features of Pulmonary Resections. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (ed) *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 6th ed, 2005; pp 420-432 .
65. Gülhan M, Turay ÜY, eds. *Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi*. Ankara: 2009:27-40.

66. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123: 105-114.
67. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947–55.
68. Stefan Wilop, Martina Crysandt. Correlation of C-Reactive Protein with Survival and Radiographic Response to First-Line Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Onkologie* 2008;31:665–670.
69. Anthony W. Kim, Michael J. Liptay, Philip Bonomi, et al. Neoadjuvant Chemoradiation for Clinically Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of 233 Patients. *Ann Thorac Surg* 2011;92:233-243.
70. Stamatis G, Eberhard W, Pöttgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;2;107-112.
71. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, et al. Prospective assessment of 30 day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106 (Suppl):329-30.
72. Harpole D.H., Jr, Liptay M.J., DeCamp M.M., Jr, Mentzer S.J., Swanson S.J., Sugarbaker D.J. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996;61:977-982.
73. Thomas A. d'Amato, Ahmad S. Ashrafi, Matthew J. Schuchert, Risk of Pneumonectomy After Induction Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer *Ann Thorac Surg* 2009;88:1079-1085.
74. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J* 2005;26:192–7.
75. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:181–5.
76. Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:885– 8.

77. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200–5; discussion 1206.
78. Anthony W. Kim, L. Penfield Faber, William H, et al. Pneumonectomy After Chemoradiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Does "Side" Really Matter? *Ann Thorac Surg* 2009;88:937-944.
79. Ichinose Y, Fukuyama Y, Asoh H, Ushijima C, Okamoto T, Ikeda J, Okamoto J, Sakai M. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non–small-cell lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76:1810-1815.
80. Rendina EA, Venuta F, Giacomo TD, Ciccone AM, Ruvolo G, Coloni GF, Ricci C, Patterson GA. Induction chemotherapy for T4 centrally located non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:225-233.
81. Berghmans T, Paesmans M, Meert A.P. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005 Jul(1):13-23.
82. Keller SM. Prolonged survival in patients with resected NSCLC and single level N2 disease. *J Thorac Surg* 2004; 128: 130-137.
83. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:270-275.
84. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2005;79:968-973.
85. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-71.
86. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3138-45.

87. Ball D, Mitchell A, Giroux D, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:315-21.
88. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer; interim analyses. *Ann Thoracic Surg* 1992;53:992-8.
89. Li J, Dai CH, Shi SB, Chen P, Yu LC, Wu JR. Prognostic factors and long term results of neo adjuvant therapy followed by surgery in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Med* 2009;4:201-7.