



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİNDE SKİP METASTAZLARIN SAĞKALIMA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Arş. Gör. Firdovsi FARHADZADA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alpay SARPER

ANTALYA, EYLÜL – 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TEŞEKKÜRLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.Etyoloji.....	3
2.1.3. Histopatolojik Sınıflama.....	3
2.1.4.Evreleme.....	6
2.2. Akciğer Lenfatikleri.....	14
2.3. Akciğerin Mediastinal Lenf Nodu Drenajı.....	21
2.4. N2 Hastalık.....	22
2.4.1. İnvaziv Yöntemlerle Ortaya Çıkabilen N2.....	23
2.5. Görüntüleme Teknikleri.....	24
2.5.1. Akciğer Grafisi.....	24

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	24
2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	25
2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	26
2.6. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu.....	26
2.7. Endobronşiyal Ultrasonografi.....	27
2.8. İnvaziv Tanısal Metodlar.....	27
2.8.1. Mediastineskopi.....	27
2.8.2. Video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi.....	32
2.8.3. TEMPLA.....	33
2.8.4. Extended Servikal Mediastenokopi.....	33
2.8.5. Anterior Mediastenotomi.....	33
2.8.6. Video Yardımlı Toraks Cerrahisi	34
2.9. Mediasinal Lenf Nodu Diseksiyonu.....	35
2.10. Mediastinal Lenf Nodu Diseksiyonun Sağkalıma Etkisi.....	36
3. MATERYAL ve METOD.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKÇA.....	60

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması	4
Tablo 2. Akciğer Kanseri İçin Evreleme Sistemi (8. Baskı)	8
Tablo 3. Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyon Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)	11
Tablo 4. Mediastinal ve Bronkopulmoner Lenf Nodu Klinik Sınıflandırması	15
Tablo 5. Lenf Nodlarının Klinik Kullanımda Sınıflandırılması ve Anatmik Lokalizasyonları	19
Tablo 6. Araştırma Grubunun Frekans ve Yüzde Değerleri	41
Tablo 7. Araştırma Grubunun Lenf Nodlarındaki İstasyonlara Göre Metastaz Durumu	42
Tablo 8. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi	44
Tablo 9. Hastaların Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizi	46
Tablo 10. Araştırma Grubunun Lenf Nodlarında Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Sürelerinin Dağılımı	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Akciğerin Lenf Nodları	16
Şekil 2. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları	28
Şekil 3. Genel Sağkalım Eğrisi	43
Şekil 4. Lenf Nodlarında Bulunan Metastaz Sıklığına Göre Sağkalım Eğrisi	49
Şekil 5. Primer Tümör Lokalizasyonuna Göre Sağkalım Eğrisi	50
Şekil 6. Hücre Tiplerine Göre Sağkalım Eğrisi	51
Şekil 7. Yapılan Cerrahi İşleme Göre Sağkalım Eğrisi	52

KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP	: American College of Chest Physicians
EBUS-TBİA	: Endobronşiyal Ultrasonografi- Transbronşial İğne Aspirasyonu
EUS-İİA	: Endoskopik Ultrasonografi- İnce İğne Aspirasyonu
FDG	: Fluoro Deoksi Glukoz
IASLC	: International Association for The Study of Lung Cancer
IARC	: International Agency for Research on Cancer
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
PET-MR	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Manyetik Rezonans
SPN	: Soliter Pulmoner Nodül
TEMLA	: Transservikal İlerletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
VAMLA	: Video Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
WHO	: World Health Organisation
TBİA	: Trans Bronşiyal İğne Aspirasyonu

TEŞEKKÜRLER

Adeniz Üniversitesi Göğüs Cerrahi asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunurken eğitimim boyunca; uzmanlık eğitimim süresince cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini öğreten, iyi bir cerrah olmam konusunda yardımını esirgemeyen, bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Alpay SARPER'e; Bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Prof. Dr. Abdullah ERDOĞAN, Prof. Dr. Levent DERTSİZ, Doç. Dr. Makbule ERGİN ve Öğr. Gör. Hakan KESKİN'e; Ameliyathane de ve serviste deneyimlerinden faydalandığım ve keyifle çalıştığım ekibe; Beraber çalıştığım, dostlukları ile hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, klinikte ve yoğun bakımda her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire ve personel arkadaşlarıma; Bu günlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını bilmenin rahatlığını ve huzurunu hissettiren annem, babam, kardeşime ve eşimin annesi ve rahmetli babasına; Gece gündüz, en zor zamanlarda, daima bana hayat enerjisi veren, kalbimi sürekli sevgi dolduran, eşime sonsuz teşekkür ederim...

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı ile rezeksiyon yapılan hastalar arasından ipsilateral mediastinal metastatik lenf nodlarının (N2) bir alt grubu skip metastazlar (N1 negatif, N2 pozitif) olarak belirlendi. Saptanan skip metastazın yerinin, sayısının, tümörün histopatolojik tipinin ve yapılan ameliyatın tümörün hangi lobda olmasının sağkalıma etkisini araştırmak amaçlandı. Non-skip (N1 pozitif ile N2) hasta grubuyla genel sağkalımını karşılaştırmak amaç olarak belirlendi.

Materyal ve Metod: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalına Ocak 2000 ile Mart 2022 yılları arasında başvuran, akciğer kanseri tanısı alan ve akciğer rezeksiyonu yapılan hastalar retrospektif olarak incelenerek N2 pozitif hastalar içerisinde N1 negatif N2 pozitif hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda hastalar 2 gruba ayrıldı. Bunlar; N1 pozitif ile N2 pozitif hastalar ve N1 negatif olup N2 pozitif hasta grupları şeklinde ayrıldı. Bu hastaların genel sağkalımları karşılaştırıldı. Skip metastazlı hastalarda metastatik lenf nodunun yerinin, sayısının, sağkalıma etkisine bakıldı. Genel sağkalım sürelerinin incelenmesinde Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi (p) 0.05 olarak alındı.

Bulgular: Araştırma kapsamında Ocak 2000 ile Mart 2022 arasında olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurmuş ve akciğer kanseri tanısı konulan ve rezeksiyon uygulanmış 1158 hasta retrospektif olarak incelendi. Bunların içinden postoperatif patolojik N2 pozitif tanı alan hastalar içerisinde 45 skip metastaz (N1 negatif N2 pozitif) tanılı hastalar araştırmaya dâhil edildi.

Hastaların cinsiyetine göre değişkenine bakıldığında %24,4 kadın, % 75,6 erkek olarak hesaplanmıştır. Yaş grubuna göre bakıldığında hastaların %31,1 50 yaş altı, %33,3, 50-65 yaş arası hastalar, %35,6 ise 65 yaş üstü hastalardan ibarettir. Hastaların tümör histolojisine göre bakıldığında % 57,8 sküamöz hücre tipi, %31,1 adenokarsinom hücre tipi ve % 11,1 ise diğer patoloji hücre tiplerine aittir.

8 TNM sınıflamasına göre tümörün boyutuna göre bakıldığında %33,3 T1, T2 yüzde değeri %26,7, T3 yüzde değeri %17,8 ve T4 %22,2 olarak tespit edilmiştir. Ameliyattan sonra adjuvan kemoterapi alan hastalar %82,2, adjuvan kemoterapi almayan hastalar ise %17,8 olarak belirlenmiştir. Skip metastaz grubu hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %34,5, medyan sağkalım süreleri ise 35,99 ay (%95 GA: 29,04-42,96) olarak hesaplanmıştır. Non-skip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %31,3, medyan sağkalım süreleri ise 35,99 ay (%95 GA: 24,61-47,38) olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun sağkalım oranları arasındaki kıyaslamasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Mediasten lenf nodu pozitif olan akciğer kanserli hastaların tedavisinde cerrahi tedavinin yeri konusunda halen ortak sonuca varılamadı. Çalışmamızda cerrahi uygulanmış skip metastazlı hastaların sağkalıma etkisini karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Skip metastazlı hastaların opere edilmesi halen daha tartışılmaktadır. Skip metastazlı hastaların lenf nodlarında bulunan metastaz sıklığına göre, primer tümörün lokalizasyonuna göre, yapılan cerrahi işlemine ve tümörün histopatolojik tipine göre karşılaştırıldığında hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. 7 nolu lenf nodu istasyonunda metastaz saptanmasıyla sağkalım arasında anlamlı farklılık vardır. Skip metastazlı hasta gruplarının incelenmesi için daha geniş hasta gruplarıyla çalışmaların gerekliliği ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: *Akciğer Kanseri, N2, Mediastinal Lenf Nodu, Skip N2, Sağkalım.*

ABSTRACT

Purpose: In our study, it was aimed to determine a subgroup of ipsilateral mediastinal metastatic lymph nodes (N2) among the patients who underwent resection with the diagnosis of lung cancer and to investigate the effect of the location, number, histopathological type of the tumor, surgery performed, lobe of the tumor on survival and to compare the overall survival with the N1 positive and N2 positive patient group.

Materials and Methods: Patients who were admitted to the Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Akdeniz University, between January 2000 and March 2022, who were diagnosed with preoperative and intraoperative lung and underwent lung resection, were retrospectively examined and N1 negative N2 positive patients among N2 positive patients were included in the study.

In our study, patients were divided into 2 groups. These are; It was divided into N1 positive and N2 positive patients and N1 negative N2 positive patient groups. The overall survival of these patients was compared. The effect of the location and number of metastatic lymph nodes on survival was examined in patients with skip metastasis. In this patient group, age and gender, histopathological type of tumor, location of the mass, resection, whether the patient received adjuvant therapy, and whether the size of the tumor had an effect on survival were analyzed. Log-Rank test was performed under Kaplan-Meier analysis to examine overall survival times. Statistical significance (p) was taken as 0.05 in all tests.

Results: Within the scope of the study, 1158 patients who were admitted to the Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine, Akdeniz University, between January 2000 and March 2022, and who were diagnosed with lung cancer preoperatively or intraoperatively and underwent resection were retrospectively analyzed. Among the patients with postoperative pathological N2

positive diagnosis, 45 patients with skip metastasis (N1 negative N2 positive) were included in the study.

When the variables according to the gender of the patients were examined, 24.4% were calculated as female and 75.6% were male. According to the age group, 31.1% of the patients were under 50 years of age, 33.3% were patients between the ages of 50-65, and 35.6% were over 65 years of age. According to the tumor histology of the patients, 57.8% of the patients belonged to the squamous cell type, 31.1% to adenocarcinoma cell type and 11.1% to other pathology cell types. 8 According to the TNM classification, when the tumor size was examined, 33.3% T1, T2 percentage value was 26.7%, T3 percentage value was 17.8% and T4 was 22.2%. Patients who received adjuvant chemotherapy after surgery were 82.2%, and patients who did not receive adjuvant chemotherapy were 17.8%. The 5-year survival rate of Skip metastasis group patients was calculated as 34.5% and the median survival time was 3 years (95% CI: 2.42-3.58%). The 5-year survival rate of N1 positive N2 positive patients was 31.3% and the median survival time was 35,99 months (%95 GA: 24,61-47,38). There was no statistically significant difference in the comparison between the survival rates of both groups.

Conclusion: There is still no consensus on the role of surgical treatment in the treatment of patients with positive lymph nodes in the mediastinum of the lungs. In our study, we compared the effect of patients with skip metastases who underwent surgery on survival and there was no statistically significant difference. According to the frequency of metastasis in the lymph nodes of patients with skip metastasis, according to the localization of the primary tumor, according to the surgical procedure performed and according to the histopathological type of the tumor, there was no significant difference between the survival rates of the patients. There is a significant difference between the detection of metastasis in lymph node station 7 and survival. The necessity of working with larger patient groups has been demonstrated for the examination of patient groups with skip metastasis.

Keywords: *Lung Cancer, N2, Mediastinal Lymph Node, Skip N2, Survival.*



GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde sebebi belli olan ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklar ilk sıradadır. ikinci sırada akciğer kanseri vardır. Bu durum toplum sağlığının önemli problemlerindendir(1)(2). Akciğer kanseri dünyada en yaygın kanser tipidir ve tüm kanserlerin %12,9'unu oluşturmaktadır.(3) Toplumda önemli bir sosyoekonomik yüke yol açan kanser, dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu'na göre (Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından 2012 yılında yayımlanan verilere göre) ülkemizde erkeklerde en çok görülen kanser türü akciğer kanseridir. Kadınlarda ise akciğer kanseri 5. Sıradadır(4)(5).

Akciğer kanserinin oluşumunda önemli olan risk faktörlerine baktığımızda ilk sırada sigara, radyasyon maruziyeti, çevresel toksinler, pulmoner fibrozis, HIV, genetik faktörler ve alkoldür(6).

Histolojik açıdan akciğer kanseri değerlendirildiğinde %80,5'inin küçük hücre dışı, %16,1'inin ise küçük hücreli ve %3,4'ü diğer hücre tipleri olduğu görülmektedir(7).

KHDAK vakalarının sadece %15-20'si erken evrede tanı konulup opere edilebilirken, %30'u ise ileri evre olarak tespit edilmektedir(8). Türkiye'de tespit edilen akciğer kanserlerinin %18'i lokalize, %30'u bölgesel yayılımı olan ve %52'si ise uzak metastaz olarak ileri evrede tespit edilmektedir(10).

Akciğer kanserinin tedavisinde en başta cerrahi tedavi yer alırken, bunu kemoterapi, immünoterapi ve radyoterapi takip etmektedir. İpsilateral mediastinal lenf nodu pozitif olan hasta grupları ileri evre akciğer kanseri olarak değerlendirilip, tedavisinde cerrahi yaklaşımdan çok definitif kemoterapi ve eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Ama halen bu konu tartışma konusu olarak gündemdedir.

N1 negatif, N2 pozitif Evre 3 olan hastalarda cerrahinin yeri ilgili yazılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda cerrahi yapılmış olan N2 pozitif KHDAK hastalarında skip metastaz alt grubunun sağkalıma etkisi ve prognostik faktörleri araştırıldı.

Skip metastazlarının oluşmasında birçok mekanizmadan bahsedildi. Bunların başında moleküler mekanizmayla ilgili çalışmalar yapılmış ve epidermal büyüme faktörlerinde reseptör mutasyonu olduğu birçok çalışmada görüldü(11, 12). Yine de skip metastazlarının oluşumuyla ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.

Skip metazların diğ er N2 hastalarına oranla karşılaştırıldığında genel sağıkalımda değışiklik olduğı görüldü(13, 14). Skip metastazlı bazı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda skip metastazı mevcut olup çok istasyonda N2 tutulumu mevcut olan hastaların tek istasyonda N2 olan hastalara karşılaştığında sağıkalıma kötü etkili olduğı çalışmalarda mevcuttur(15). Skip metastazların prognostik olarak iyi bir sağıkalım faktörü olduğı bazı çalışmalarda g sterilsede bununla ilgili diğ er çalışmalarda herhangi bir avantaj olduğı görülmedi ve halen tartışmalı olarak kalmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada ve Türkiye’de hem kadınlarda hem erkeklerde en çok tanı alan ve en çok ölüme sebep olan kanser türüdür(16). Türkiye’de kanser ölümlerinde erkeklerde 1. Sırada, kadınlarda meme kanserinden sonra 2. Sıradadır. Akciğer kanseri diğer en çok kanser türlerinin(meme, prostat, kolon) toplam ölüm vakalarından daha çok ölüme neden olmaktadır(17). Akciğer kanseri tüm kanserlerin %12-16 arasında orana sahiptir. Akciğer kanserli hastalarda öksürük, ağrı, kilo kaybı geliştikten sonra tanı aldığı için bu hastalar genellikle ileri evrededir ve tedavi sonuçları iyi değildir(18). Gelişmiş ülkelerde de hastalığın lokal hastalık evresinde tanı alması çok küçük rakamlarla gösterilmiştir. Sağlık bakanlığı kanser istatistik verilerinde akciğer kanserli hastaların %14,8 de erken evrede tanı aldığı gösterildi(19).

2.1.2. Etyoloji

Akciğer kanserinin bilinen en önemli sebeplerden birisi sigara kullanımıdır. Sigara dumanı içeriğinde olan karsinojenik maddeler akciğer kanserinin temelini oluşturur. Sigara dumanında bulunan kansorejen etkili maddelere örnek olarak polisiklik hidrokarbonlar, nikel, aldehidler, peroksitler, vinil klorid, nitrozaminler, benzopiren gibi kansorejenler örnek gösterilebilir(20). Sigara kullanımı gün geçtikçe çoğaldığından akciğer kanserinin görülme dıklığı da bununla orantılı olarak artmaktadır. Dünyada 1,2 milyar kişi aktif sigara kullanıcısıdır. Gün geçtikçe kullanıcı sayısı çoğalmaktadır. 2030 yılında 2 milyar kişinin sigara kullanıcısı olduğu tahmin edilmektedir(21). Akciğer kanserinin histolojik tiplerinden adenokarsinomun sigara ile bağlantılı olmadığı, yassı hücreli ve KHDAK bağlantılı olduğu ön plana çıkmaktadır(22, 23). Radon, sigaradan sonra akciğer kanserinin 2. En sık nedenidir(24). Akciğer kanseri ile ilişkili olan diğer etkenlere asbest, arsenik, krom, kadmiyum, berilyum, nikel, silisyum, dizel dumanı, is-kurum ve kömür dumanına maruz kalmak sayılabilir(25).

2.1.3. Histopatolojik Sınıflama

Son 20 yılda akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırılmasında ciddi değişiklikler olmuştur. KHAK oranı %25’den %15’ kadar gerilemiştir(26). Adenokarsinom histolojik tip

olarak skuamöz hücre karsinomunu geride bırakarak en çok rastlanılan tip oldu.

Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom KHDAK en başta gelen histolojik tipleridir ve farklı kemoterapik ajanlara farklı tepkiler verme açısından bu alt tiplere bölünmesi önemlidir. Prognozu belirlemek ve tedavi planı yapabilmek için sınıflama yapılması gerekmektedir. En sık kullanılan sınıflama WHO'nun 2015'de revize ettiği sınıflamadır(27).

Tablo 1. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması (2015 WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart'den alınmıştır (19).

EPİTELYAL TÜMÖRLER
Adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solid adenokarsinom
Invaziv müsinöz adenokarsinom
Mix invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom
Minimal invaziv adenokarsinom
Nonmüsinöz
Müsinöz
Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
İn situ adenokarsinom
Nonmüsinöz
Müsinöz
Skuamöz hücreli karsinom
Keratinize skuamöz hücreli karsinom
Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Preinvazive lezyonlar
İn situ skuamöz hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid tümör
Atipik karsinoid tümör

Tablo 1. (devamı)

Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar
Pleomorfik karsinom
İgisi hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom
Diğer ve sınıflandırılmamış karsinomlar
Lenfoepitelyom benzeri karsinom
NUT karsinom
Tükrük bezi tipi tümörler
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-myoepitelyal karsinom
Pleomorfik adenom
Papillomlar
Skumöz hücreli papillom
Ekzofitik
Inverted
Glandüler papillom
Mix skumöz ve glandüler papillom
Adenomlar
Sklerozan pnömositom
Alveoler adenom
Papiller adenom
Musinöz kistadenom
Muköz bez adenom
MEZENKİMAL TÜMÖRLER
Pulmoner hamartom
Kondrom
PEComatöz tümörler
Lenfanjioleiomyomatöz
PECom, benign
Berrak hücreli tümör
PECom, malign
Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfanjiomatözis
Inflamatuar myofibroblastik tümör
Epiteloid hemanjiyoendotelyoma
Plöropulmoner blastom

Tablo 1. (devamı)

Sinovyal sarkom
Pulmoner arter intimal sarkom
Pulmonary mixoid sarkom (EWSR1–CREB1 translokasyonu birlikteliğinde)
Myoepitelyal tümörler
Myoepitelyoma
Myoepitelyal karsinom
LENFOHİSTİYOSİTİK TÜMÖRLER
Mukoza ilişkili extranodal marjinal zon lenfoma
Lenfoid doku (MALT lenfoma)
Diffüz büyük hücreli lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis
Intravasküler büyük B hücreli lenfoma
Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz
Erdheim–Chester hastalığı
EKTOPIK ORJİNLİ TÜMÖRLER
Germ hücreli tümörler
Teratom, matür
Teratom, immatür
Intrapulmoner timoma
Melanom
Menenjiom, NOS
METASTATİK TÜMÖRLER

2.1.4. Evreleme

Diğer kanser tiplerinde olduğu gibi akciğer kanserlerinin de anatomik kapsamda 3 bileşenden ibaret olduğunu görülmektedir(28).

1. T faktörü-primer tümörü gösterir ve tümörün boyutu, lokal invazyonunu ve tümörle ilişkili nodulleri gösterir.
2. N faktörü –lenf nodu tutulumunu gösterir.
3. M faktörü-metastaz yapıp yapmadığını gösterir.

Akciğer kanserli hastalarda N faktörün opere olabilecek hasta gurublarında çok büyük öneme sahiptir. Özellikle N faktörüne 8 TNM evrelemesinde çok büyük önem verildi. 7. evrelemede olan N2 lenf bezinin çok istasyonlu olması veya kapsül dışı invazyonun olup olmaması dikkate alınmadı. 8. evrelemede tek istasyonlu N2 hasalığın çok istasyonlu N2 hastalarından daha iyi prognoza sahip olduğu belirtildi. Aynı zamanda hiler lenf bezleri negatif olan tek istasyonlu N2 hastalarında, hem hiler pozitif hem N2 si pozitif hasta gruplarında daha iyi prognoza sahip olduğu görüldü. Ancak yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle bunlar yeni evrelemede dikkate alınmadı(29, 30). Mediastinal N2 pozitif olması akciğer kanserli hastalarda kötü prognoz olduğu gösterir. Bu hastaların ameliyat edilmesi hala

tartışmalı olsa da tek taraflı N2 pozitif hastaların opere edilmesi ve prognozunun nisbeten daha iyi olması cerrahide yeni bir tartışma başlatıldı. Hastalar N2 seviyesine göre 3 gruba ayrılır:

1. Aortikopulmoner Mediasten Lenf Nodları (5,6)
2. Superior Mediastinal Lenf Nodları(2,4)
3. Inferior Mediastinal Lenf Nodları(7,8,9)

Akciğer kanserinin tanısının erken evrede teşhis edilmesinde gelişen radyolojik tetkiklerin olması kanserin lokal evrede tanı almasına yardımcı oldu. Özellikle BT Toraks ve Pet BT'nin tümör boyutu, invazyon, mediastinal lenf nodu tutulumunun olup olmamasını göstermede önemli rolü vardır. Mediastinal lenf nodlarının hipermetabolik tutulumunun Pet BT'de görülmesi %60 civarındadır ve bize N2 tutulumun tek ve çift taraflı olması hakkında bilgi verir(31, 32). Ancak hem Pet BT hem BT Toraks'ın yanlış negatif oranın da mevcut olduğunu göz önüne alarak aynı zamanda invazif yöntemlerle de doğrulanması gerektiği düşünülmektedir.

Akciğer kanserli hastalara yaklaşımda evrelemenin çok büyük önemi vardır. Mevcut akciğer kanserinin evreleme sistemi tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflamasının Ocak 2017'de kullanılmaya başlanılan 8. baskısıdır. 8. baskı IASLC tarafından revize edilmiş ve 100.000 den fazla olgu, 19 ülke ve 46 merkezin katılımıyla analiz edildi(33, 34). Bu revizyon da TNM ile sağkalım arasında bağlantılar incelenmiş ve evrelemede ki değişiklikler ona göre yeniden düzenlendi TNM evrelemesinin 8. baskısı IASCL tarafından revize edildi ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komitesi ortaklığının atılımıyla Ocak 2017'de yürürlüğe girdi.

Primer Tümör(T)

TNM evrelemesinin 8. basıkında tümör boyutunun ölçüsüne göre alt tipler yeniden revize edildi. Böylelikle tümör boyutu 5 cm'ye kadar olan tümörler bir cm arayla T1a, T1b, T1c, T2a, T2b ,5 cm'den büyük ancak 7 cm'den küçük tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 olarak kabul edildi.

T1 lezyonları boyutlarına göre T1a (≤ 1 cm), T1b(>1 cm ancak ≤ 2 cm) ve T1c(>2 cm ancak ≤ 3 cm) olarak ayrılır.

T2 lezyonları ise T2 a(>3 cm ancak ≤ 4 cm) ve T2b (>4 cm ancak ≤ 5 cm) olarak ayrılır.

T3 tümörler (>5 ancak ≤ 7 cm) ve T4 tümörler (>7 cm) ise 8 TNM baskıda boyutlarına göre bu şekilde sınıflandırıldı.

Tablo 2. Akciğer Kanseri İçin Evreleme Sistemi (8. Baskı)

Primer Tümör (T)

Primer tümör	Tanımlamalar
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümörün gösterilemediği durumdur.
T0	Primer tümör bulgusu yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm'dir. Tümör akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1 (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom.
T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T1c	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: • Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör • Visseral plevra invazyonu • Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 4 cm
T2b	Tümör > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon:

	• Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu. • Primer tümör ile aynı lobta tümör nodülü(leri).
T4	Tümör > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: • Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ve ana karina • Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).

Bölgesel Lenf Nodu (N)

N	Tanımlamalar
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nod metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.

Uzak Metastaz (M)

M	Metastaz bölgeleri
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri Plevral/perikardiyal nodüller Multipl M1a kriterleri
M1b	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal met.)
M1c	Tek organda multipl metastazlar Multipl organda multipl metastaz

8 TNM baskısında buzlu cam görünümlü lezyonlar da değerlendirilmiştir. Buna benzer lezyonlar adenokarsinomda görüldüğü için adenokarsinoma in situ tümör Tis(AIS) olarak sınıflandırıldı.

Ana bronş tutulumunun (karina tutumlu olmaksızın) karina uzaklığına bakılmaksızın 8 TNM evrelemede T2 olarak sınıflandırıldı.

Hiler bölgeye uzanan atelaktazi veya obstruktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör 8 TNM evreleminde T2 olarak sınıflandırılmıştır. Eğer tümörün visseral plevra invazyonu varsa yeni baskıda T2 olarak sınıflandırıldı.

8 TNM baskısında diyafram invazyonu T4 olarak yerini almışken, mediasten invazyonu T değerlendirilmesinden çıkarıldı.

Tablo 3. Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyon Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)

	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0

	T3	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0

	T4	N3	M0
IVA	Herhangi Herhangi bir T Herhangi	bir N	M1a M1b M1c
XXXXXX			

Lenf Düğümleri (N)

Akciğer kanseri 8. TNM klasifikasyon evreleme sistemi ile 7. TNM klasifikasyon evreleme sistemi karşılaştırıldığında, lenf nodları metastazlarının evrelemesinde herhangi bir değişiklik yoktur. Sadece patolojik lenf bezi sayısı, yerleşim yeri, skip metastazın olup olmaması prognozu belirlemede önemli olduğu bildirildi.

Metastaz (M)

8. TNM evreleme sisteminde M0 uzak organ metastazının olmamasını gösterir. 8 TNM evreleme sistemi'nde;

M1A: Karşı akciğerde metastazik nodüller, plevra veya perikardiyal metastazik nodüller, plevra ve ya perikardiyal efüzyon olmasıdır.

M1B: Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz olmasıdır.

M1C: Bir veya birden çok organda multiple ekstarotorasik metastaz olması şeklinde yeniden düzenlendi.

2.2. AKCİĞERİN LENFATİKLERİ

Akciğer kanseri cerrahisinde akciğerlerin lenfatik drenajının bilinmesi önemlidir.

Akciğerlerde sıvı dengesini sağlayan yaygın bir lenfatik sistem mevcuttur. İlk defa Miller 1911 yılında hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda bronşial bifurkasyonda plevra altında yayılmış lenfositler olduğunu ve bunun lenfoid dokulardan ibaret küçük kümeler halinde toplandığını bildirdi(35). 1932 yılda Rouviere ise akciğerlerin yaygın subplevral ağının interlobuler lenfatik kanallarla mediastinal lenf nodlarına drene olduğunu bildirildi(36). Borrie'nin 1952 yılındaki çalışmasında Rouviere'nin superior interlobar lenf nodları adlandırdığı, sağ üst lob ve orta lob bronşları arasındaki bölgeyi sağ bronşial “sump”, sol üst ve alt lob ayrımındaki lenf nodlarını ise sol bronşial “sump” adlandırıldı(37, 38).

Alveoler duvarının intersitisyel sıvısından oluşan akciğer lenfi-lenfatik kapillerlere girer ve akciğerlerden toplayıcı lenfatik damarlara boşaltılır. Lenfatik kapillerler yumuşak intersitisyel bağ dokusu içinde bulunur. Alveoler duvarında lenfatik kapillerler bulunmaz. Toplayıcı lenfatikler-akciğer lenfini akciğerin periferinden hiler ve mediastinal lenf nodlarına doğru tek yönlü taşınmasında görev yaparlar. Lenf-akciğer hilusu veya pulmoner ligamentten bölgesel

lenf nodlarına doğru merkezci yönde iletilir. İnsanlarda pulmoner lenf ana bronş ve trakea çevresinde olan ekstrapulmoner lenf nodlarına doğru akar.

Anatomik tarife göre, akciğeri drene eden lenf nodülleri 2 ana guruba ayrıldı. Bunlar;

1. Pulmoner Lenf Nodları.

2. Mediastinal Lenf Nodları.

Pulmoner lenf nodları da 2'ye bölünür. Bunlar;

1. İntarpulmoner Lenf Nodları.

2. Bronkopulmoner Lenf Nodları.

Bronkopulmoner lenf nodları da 2'ye ayrılır. Bunlar;

1. Hiler Bölge

2. İnterlober Bölge

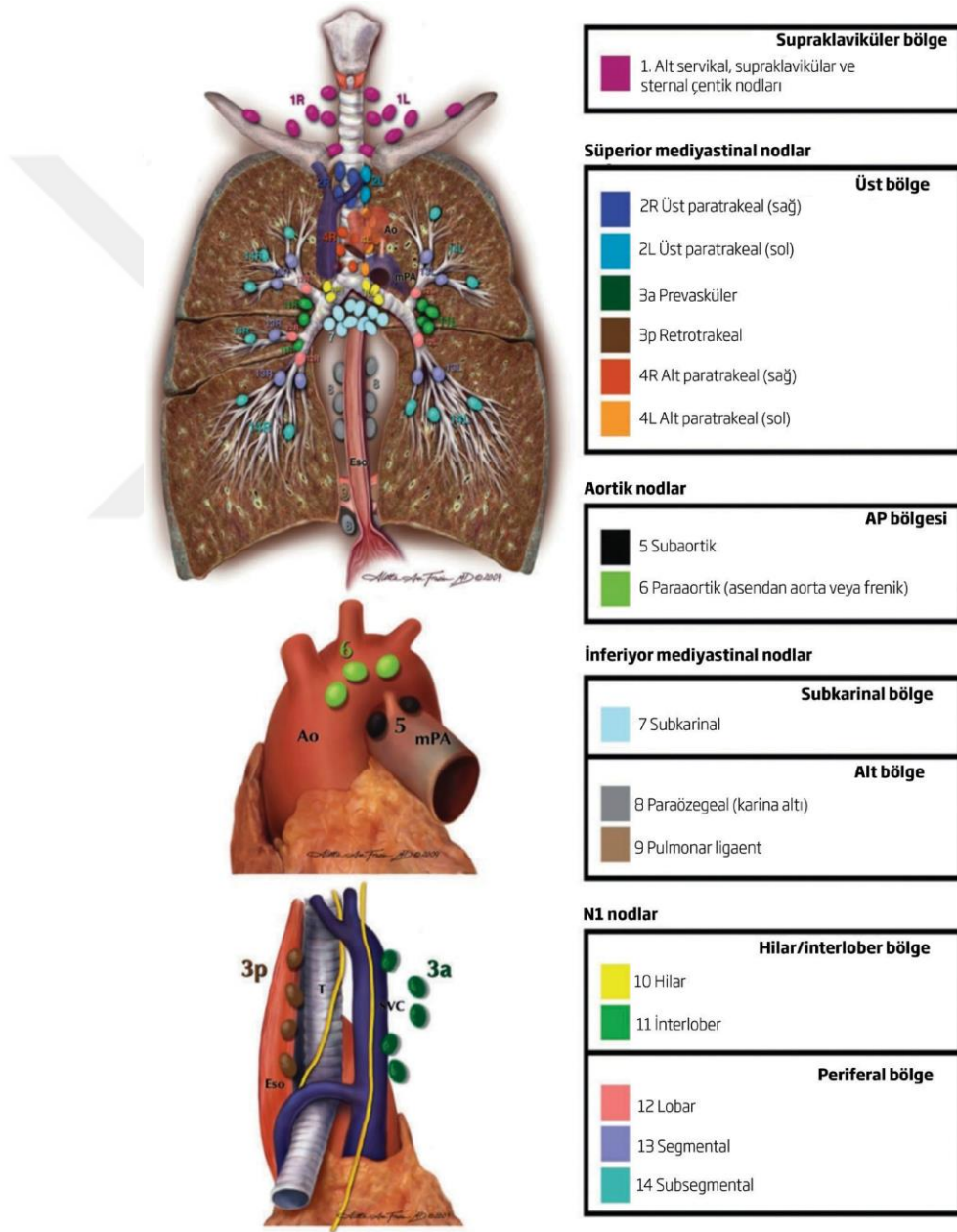
Tablo 4. Mediastinal ve bronkopulmoner lenf nodu klinik sınıflandırması

Mediastinal lenf nodları (N2)	Bronkopulmoner lenf nodları (N1)
Süperior mediastinal nodlar	10. Hiler
1. Alt servikal, supraklaviküler, sternal	11. İnterlober
2. Üst paratrakeal	12. Lober
3. Prevasküler ve retrotrakeal	14. Subsegmental
4. Alt paratrakeal	
Aortik nodlar	
5. Subaortik	
6. Paraaortik	
İnferior mediastinal nodlar	
7. Subkarinal	
8. Paraözefageal	
9. Pulmoner ligaman	

İntarpulmoner lenf nodları akciğer segmentleri içinde, küçük bronş etrafında ve pulmoner arter dallanmaları yakınlığında olurlar ve normal şartlarda radyolojik olarak saptanmazlar.

Bronkopulmoner lenf nodları hiler ve interlober lenf nodları olmak üzere 2'ye ayrılır. Hiler lenf nodları ana bronş etrafında veya alt kısmında, pulmoner arter ve venlerin komşuluğunda yerleşirler. İnterlober lenf nodları lobar bronş açılanmlarından oluşmaktadır. Ana bronş ve damarlara doğru uzanmaktadır.

Bronkopulmoner lenf nodlarının sayısı sabit değildir. Pulmoner inflamasyon ve malignensi gibi lenf drenajının arttığı durumlarda lenf nodu sayısının arttığı birçok çalışmalar da ispatlandı.



Şekil 1. Akciğerin Lenf Nodları

Mediastinal lenf nodları akciğerin lenfatik drenaj açısından çok büyük öneme sahiptir ve birbirleriyle ilişkili 4 farklı gruba bölünür. Bunlar;

1. Anterior (prevasküler) Lenf Nodları
2. Trakeabronşial Lenf Nodları
3. Paratrakeal Lenf Nodları
4. Posterior Mediastinal Lenf Nodları

Anterior (prevasküler) Mediastinal Lenf Nodları: Vena cava superior, sağ ve sol innominate venlerin ve çıkan aortun ön yüzünde bulunurlar. Sol tarafta pulmoner arter ve ligmantum arteryuzumun başladığı yerin yakınlarında bulunurlar. Sol tarafta olan lenf nodları frenik sinir boyunca yukarı doğru uzanırlar ve sol superior interkostal ven ile sol innominate venin birleştiği kısmın altına doğru uzanırlar. Sağ tarafta ise lenf nodları frenik sinire paralel uzanırlar ve sağ superior vena cava takiben yukarı doğru uzanmaktadır ve sağ innominate venin altında bulunmaktadır.

Trakeabronşial Lenf Nodları: Trakea bifurkasyonu etrafında 3 grup halinde toplanmışlardır. Sağ ve sol superior trakeabronşial nodlar, trakea ve ilgili ana bronşa ait geniş açının olduğu yerlerde bulunurlar. Pretakeal fasianın dışında yer alır.

a)Sağ Superior Trakeabronşial Lenf Nodları: Azigos ven arkusunun medialinde ve sağ pulmoner arterin üstünde yer alır. Buradaki lenf nodları distalde sağ superior hiler lenf nodlarına, proksimalde ise sağ paratrakeal lenf nodlarına yakınlık gösterir.

b)Sol Superior Trakeabronşial Lenf Nodları: Aort ark konkavitesinin altında yer alır. Buradaki lenf nodlarının çoğu sol rekküren larigeal sinir ile komşudur. Bir kısmı ise anteriorda olup, ligamentum arteriozum ve sol pulmoner arterin kökünde olan lenf nodu ile bitişiktir. Bu birleşme visseral kompartmandaki lenf nodlarıyla anterior mediastinal lenf nodları arasında bir link oluşturmaktadır.

c)İnferior Trakeabronşial Lenf Nodları: Bunlar subkarinal lenf nodları olarak da bilinir ve trakea bifurkasyonu açısında yerleşmişlerdir. Buradaki lenf nodları superior trakea bronşial lenf nodlarının aksine pretrakeal fasianın içinde yerleşmişlerdir. Fakat bronkoperikardial membranındışında yer alırlar. Bu lenf nodları sağ ve sol ana bronş etrafındaki hiler lenf nodları ile yakın komşudur. Burada bulunan lenf nodlarının bazıları daha posteriora uzanırlar

ve özefagusun anterior yüzünde bulunurlar. Bunlar posteryor mediastinal lenf nodları ile bağlantı kurabilirler.

Anterior trakeal grubun ise sağ superior trakeabronşial lenf nodları ile subkarinal lenf nodları arasında olan bağlantılardan oluştuğu bildirildi.

3.Paratrakeal Lenf Nodları: Trakeanın sağ ve sol yanında yer alırlar ve superior trakeabronşial nodların üzerinde trakea boyunca yukarıya doğru uzanırlar. Sağ paratrakeal lenf nodları innominate arterin sağında ve trakeanın anterolateralinde yerleşirler. İnferiorda bu lenf nodları superior vena cavanın üstünde kalırlar. En yukarıda bu lenf nodları trakea orta kısmının sağ tarafında innominate arterin üst ve arkasında bulunurlar ve torasik inlete ulaşılır. İnferiorda sol paratrakeal nodlar arkus aortanın arkasında, trakeanın orta kısmının sol tarafında ve trakeabronşial açılanmanın üst tarafında bulunmaktadır. Sol paratrakeal lenf nodları sağ taraftaki lenf nodlarına kıyasla sayı ve hacim olarak küçüktür.

4.Posteryor Mediastinal Lenf Nodları: Bu lenf nodları paraözefageal lenf nodları ve pulmoner ligmanet lenf nodları olmakla 2 gruba bölünür. Posterior mediastinal lenf nodları mediasten superior bölgesinde inferior bölgesine nazaran daha az bulunur. Paraözefageal lenf nodu bazen azigos venin arka seviyesinde retrotrakeal olarak bulunabilir. Paraözefageal lenf nodları inferior bölümde daha çoktur ve sol tarafta daha sık bulunurlar. İnferior yerleşimli nodlar diyaframın altındaki paraaortik lenf nodlarıyla bağlantıya sahiptirler. İnferior pulmoner ligamentte her iki tarafta iki ve daha çok sayıda küçük lenf nodları mevcuttur. Göreceli olarak sabit olan ve genellikle en büyük lenf nodu inferior pulmoner ligamentinin inferioruna yakın sınırında bulunur ve sıklıkla pulmoner ligamanın sentinel lenf nodu olarak adlandırılır(17).

Tablo 5. Lenf nodlarının klinik kullanımda sınıflandırılması ve anatomik lokalizasyonları.

Nodal istasyon	İsimlendirme	Anatomik Lokalizasyon
1 (sol/sağ)	Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları	Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı alt sınırını bi-lateral klavikulalar ve orta hatta manibriumun üst sınırı oluşturur.
2 (sol/sağ)	Üst paratrakeal nodlar	2R; üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibriumun üst sınırı alt sınır: trakea ile innominate venin kesişimi 2L; üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibriumun üst sınırı alt sınır arkus aorta-nın üst sınırı
3	Prevasküler ve ret-rotrakeal nodlar	3a; (prevasküler) Sağda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkadavena kava superiorun önü sınırları oluşturur. Solda; Üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur. 3p; (retrotrakeal) Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur.
4 (sağ R/sol L)	Alt paratrakeal nodlar	4R trakeanın sol lateral sınırının sağında kalan pa-ratrakeal nodları içerir. Üst sınır: trakea ile innominate venin kesişimi Alt sınır: azigos venin alt sınırı 4L trakeanın sol lateral sınırının solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodla-rını içerir. Üst sınır: arkus aortanın üst sınırı Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
5	Subaortik (aortikopulmonerPencere)	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları Üst sınır: arkus aortanın alt sınırı Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı

6	Para-aortik nodlar (inen aorta ya da frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları Üst sınır: arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi Alt sınır: arkus aortanın alt sınırı
7	Subkarinal nodlar	Üst sınır: karina Alt sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ inter-medier bronşun alt sınırı
8 (sol/sağ)	Paraözefageal nodlar (karinanın altında)	Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır, subkarinal lenf nodlarını içermez Üst sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı Alt sınır: diyafragma
9 (sol/sağ)	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Üst sınır: inferior pulmoner ven Alt sınır: diyafragma
10 (sol/sağ)	Hiler nodlar	Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksi-mal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları Üst sınır: sağda azigos venin üst kenarı solda pulmoner arterin üst kenarı Alt sınır: her iki tarafta interlober bölge
11	İnterlober nodlar	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları 11s (süperior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında 11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında
12	Lober nodlar	Lober bronşa bitişik lenf nodları
13	Segmental nodlar	Segment bronşuna bitişik lenf nodları
14	Subsegmental nodlar	Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları

2.3. AKCİĞERLERİN MEDİASTİNAL LENF NODU DRENAJİ

Akciğer mediastinal lenf nodlarının lenfatik drenaj sistemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. 1932 yılında Rouviere, Cordier ve arkadaşları ise 1958. yılda otopsi örneklerinde akciğer lenfatik kanallarını göstermek için değişik boyalar kullanıldı. Nohl-Osser (1972) ve Greshuchman ve Massen (1973) üst mediasteni değerlendirmek için mediastineskopi yaparak değerlendirildi(39). 1990 yılında Hema ve arkadaşları ise hiç bir hastalığı olmayan normal bir insanda lenfosintigrafi yaparak tatminkâr şema çıkarıldı(40).

Sağ Akciğer Üst Lob

Sağ akciğerin üst lobun apikal ve posterior segmentlerinin lenfatik drenajı hiler nodlar yolu ile sağ alt paratrakeal nodlara dökülür ve devamı ise aynı tarafta üst paratrakeal nodlar yolu ile boyunda sağ skalen nodlara dökülür. Sağ akciğer üst lobun anterior segmentin bir kısmı da aynı yolu takip eder. Diğer kısmı ise subkarinal ya da sağ anterior mediastinal nodlara dökülür. Subkarinal nodlara dökülen lenf buradan pretrakeal ve aynı taraf paratrakeal lenf nodlar yolu ile sağ skalen nodlara dökülür. Sağ anterior mediastinal nodlara giden lenf sol brakiosefalik ven üzerinden sol anterior mediastinal nodlara ve sol skalen nodlara dökülür.

Sağ akciğer orta ve alt lob superior segmentlerinin drenaj yolu aynıdır. Buradan gelen lenfin çoğu subkarinal veya sağ alt paratrakeal nodlara orada ise sağ üst paratrakeal nodlara dökülür. Orta lobun lenfin bir kısmı subkarinal ve sol paratrakeal nodlara ya da sağ anterior mediastinal nodlara gider.

Sağ alt lobda olan bazal segmentlerden gelen lenf akımı bronkopulmoner nodlar yolu ile subkarinal nodlara gelir. Lenf daha sonra aynı tarafta olan alt ve üst paratrakeal nodlara sonra ise sağ skalen nodlara akar.

Sol Akciğer Lenf Akımı

Hata ve arkadaşları (1990) sol akciğerin lenf akımı için 4 majör lenfatik drenaj yolu olduğu bildirildi.

1.Subaortik Nodlar Üzerinden Giden Lenf: Bu yol kendisi de 2 yola ayrılır. Bunlar;

a)Sol nervus vagus boyunca sol skalen nodlara ayrılır.

b)Sol nervus reccurens boyunca sol üst mediastinal nodlara ayrılır.

2.Paraaortik Nodlara Üzerinden Akan Lenf: Buradan yukarıya sol n.phrenicus boyunca (anterior mediastinal nodlar üzerinden) sol skalen nodlara ilerler.

3.Sol Ana Bronş Boyunca Sol Alt Paratrakeal Nodlara Dökülen Lenf: Burada 2 yola ayrılır. Bunlar;

a)Sağ üst paratrakeal üzerinden sağ tarafa

b)Trakeanın sol taraftan sol yüksek mediastinal nodlara

4.Sol Ana Bronşun Altından Subkarinal Nodlara Ulaşan Lenf: Subkarinal nodlardan geçtikten sonra lenf sağ alt paratrakeal nodlara oradan sağ üst paratrakeal nodlara ulaşır. Bazı dalları trakeanın sol kenarı boyunca sol en üst mediastinal dallara kadar uzanabilir.

Sonuç olarak sol akciğerin segmentlerinin lenfatik drenajı aşağıdaki gibidir.

1.Sol akciğer üst lob apikoposterior segment 1. yolu kullanır.

2.Sol akciğer üst lob anterior segment ve lingula genellikle 2. yolu kullanır.

3.Sol akciğer alt lob superior segment 1., 3. ve 4. yolu kullanır.

4.Sol akciğer alt lob bazal segment 4. yolu kullanır.

2. 4. N2 HASTALIK

Akciğer kanserli hastalarda ipsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nodlarında metastaz saptanmasına N2 hastalık denir. Klaterski tek istasyon intranodal yayılımı olmayan N2 hastalığa minimal N2 olarak adlandırılır

N2 hastalığı Shields 2 sınıfta tanımladı (41):

Klinik N2:

1.Semptomatik N2: Mediastinal lenf nodlarında metastaz oluşumuna bağlı lenf nodlarının yakınından giden sinir, damar ve organlara baskıya bağlı semptomatik bulguların ortaya çıkması. Bunlar rekküren sinir paralizine bağlı ses kısıklığı, frenik sinir paralizine bağlı dispne, disfagi, baskıya bağlı vena cava superior sendromuna bağlıdır.

2.Gross N2: Asemptomatiktir ve radyolojik bronkojenik olarak N2 olduğu düşünülen hastalarda görülmektedir.

2. 4. 1. İNVAZİV YÖNTEMLERLE ORTAYA ÇIKARILABİLEN N2

1.Radyolojik ve bronkojenik olarak saptanmayan ama preoperativ mediasatinal eksplorasyon ile N2 saptanan hastalarda görülmektedir.

2.Radyolojik, bronkojenik ve mediastinal diseksiyon ile n2 tanısı konulmayan, torakotomi ile n2 olduğu ortaya çıkan hastalarda görülmektedir.

Cerfolionun yaptığı çalışmada evre 1 ve evre 2 akciğer kanserli hastalarda, PET BT ve BT’de mediastinal lenf nodu metastazı saptanmamış ve rutin olarak yapılan mediastinoskopi ve EUS-İİA işlemleri ile %2,9 ve %3,7 oranında N2 hastalık tanısı konuldu(42, 43).

Rezeksiyona uyumlu N2 hastaları heterojen bir gruptur ve bunu ispatlayan en önemli unsur sağkalım analizlerinde % 6’dan %35’e kadar değişen sonuçların elde edilmesidir(44).

Goldstraw preoperatif dönemde N2 saptanması durumunda sağkalımın kötü olması nedeniyle sol ana bronşa ulaşmış üst lob tümörlerinde anterior mediastinatominin veya ekstented mediastinoskopinin altın standart olduğunu, tesadüfi N2 hastalarında komplet rezeksiyonun uzun süreli sağkalıma etkisinin olduğu bildirdi(45, 46, 47, 48).

Martini ve Tsubota (49, 50) ise radyolojik olarak metastaz saptanmayan hastalarda bile mikroskopik olarak invazyon olabileceğini ve radyolojik olarak küçük olsa bile torakotomiyle mediastinal lenf nodu diseksiyonu zamanı büyük lenf nodlarına rastlana bildiği için mediastinoskopinin rutin yapılması gerektiğini söylemişlerdir.

Shields mediastinokopiyle N2 hastalık tespit edilmesine rağmen rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalımı iyi olan hasta oranının %3-%6 olduğunu ve bu hastaların kapsül invazyonu olmayan tek istasyon N2 hastaları olduğunu bildirdi(51).

Mediastinoskopinin yapılmasını tümörün hücre tipi de belirler. Epidermois karsinomlu hastanın N2 olma oranı daha düşüktür Bu nedenle periferik epidermoid karsinomlu ve radyolojik olarak N2 olmayan hastalara mediastinokopi yapılmaması uygundur. Ancak adenokarsinom tanılı hastalarda adenokarsinomun karşı mediastinal lenf nodlarına metastazı ve perinodal metastaz yapma eğilimi yüksek olduğu için mediastenokopi endikasyonu vardır(56).

Sol akciğer tümürlü hastalarda N2 olma olasılığı sağ akciğer tümürlü hastalara kıyasla daha azdır. Bunun nedeni sol akciğer tümürlü hastalarda mediastene metastazın daha az olmasından değil, sadece aortun mediastinal lenf nodları örtmesi nedeniyle iyi eksplere edilmesiyle

ilişkilidir Eğer sol akciğer tümörlü hastalarda mediastinoskopide N2 pozitif gelirse N3 olma ihtimali vardır(57).

Klinik olarak N2 den şüphe ediliyorsa %80 oranında doğru olma ihtimali yüksektir. Klinik N2'ler genelde non rezektabl olup sağkalımları çok kötüdür(58, 59).

Klinik, radyolojik ve bronkolojik olarak N2 olmayan olgular genellikle rezektabl olarak kabul edilir ve sağ kalımları iyidir(60). Paulson cerrah için en önemli seçim kriteri hastanın radyolojik olarak N2 olmaması gerektiğini söyledi.

Mediastinoskopiyle N2 saptanamayan hastalarda sağ akciğer tümörlerinde %95, sol akciğer tümörlerinde ise %73'dür(61). N2'ler içinde en iyi sağ kalım, torakotomide diseksiyon sırasında ortaya çıkan tesadüfi N2 olarak adlandırılan gruptur. Torakotomi sırasında N2 saptanırsa eğer nodun yayılımı veya fiksasyonu yoksa agresif rezeksiyon yapılması uygundur. Bu hastalarda 5 yıllık ortalama sağ kalım %30 olarak bildirildi.(62, 63, 64, 65).

2. 5. GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

2. 5. 1. Akciğer Grafisi

Birçok asemptomatik nodul posterior anterior akciğer grafisi (PA) ve lateral akciğer grafileri ile teşhis edilebilir. Bu görüntüleme metodlarıyla nodulun boyutu, kontur özellikleri, kalsifikasyon yapda olması, satellit lezyonların varlığı nodulun benign malign yapıda olup olmadığına dair ilk fikirler oluşturur. Posterior anterior akciğer grafisi ve lateral grafiyle nodülün yeri (toraks içi, toraks dışı, bulunduğu lob veya segment) ve büyüme hızını da belirlenir(66, 67).

Akciğer grafisinde T faktörün boyutu ile ilişkili olarak tümörün boyutuna ek olarak tümörün akciğerde yol açtığı atelektazi, postobstrüksiyon pnömoniyi, plevral efüzyonu ve kemik destrüksiyonu da değerlendirilebilir.

2. 5. 2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi 3cm'nin altındaki belirsiz nodüllerde ve ya daha büyük nodüllerin değerlendirilmesinde kullanılır. Primer tümörün sınırlarının belirlenmesinde, intratorasik yapılarla ilişkisinde, mediastinal lenf bezlerin büyüklüğü, parankimde başka lezyonların varlığı, plevranın durumu hakkında geniş bilgi verir(68, 69). Nodülün kalsifikasyon özelliği ve yağ içeriğini de belirlemede de BT çok duyarlıdır. Nodülün kalsifikasyon özelliği bilgisayarlı tomografi ile ölçülebilir. 1980 yılında Sielegman ve arkadaşları kantitatif BT

dansitometriyle akciğer nodüllerinde olan kalsiyum miktarını değerlendirerek nodülün benign malign ayrımını yapabileceğini bildirildi(70). Diffüz kalsifikasyon ve nodül dansitesinin 150-200 Hounsfield unit (HU) üzerinde olması nodülün benign olmasını gösterir(71).

Yapılan bazı çalışmalarda superior sulkus tümörleri dışında göğüs duvarına invazyon şubesi olan kitlelerde, MRG'nin BT'ye üstünlüğü olmadığı görüldü(72, 73).

BT'de metastatik lenf nodlarını da tanınmasıyla ilgili birçok çalışma yapıldı. Bunun için lenf nodunun çapıyla ilgili farklı ölçüm yöntemleri araştırıldı. Günümüzde birçok yazar tarafından da kabul edilen kısa aksı 1 cm'den büyük olan lenf nodlarının patolojik olarak kabul edilmemesidir. BT'de kısa aksı 1 cm'den küçük olan lenf bezlerinin %3-16'sı, 1-2 cm olan lenf bezlerinin %70-i ve 2 cm'den büyük olan lenf bezlerinin büyük çoğunluğunun malign olduğu bildirildi.

Mediastinal lenf bezlerinin ve vasküler yapıların daha iyi değerlendirilmesinde intravenöz kontrast maddenin verilmesiyle BT daha iyi değerlendirilebilir(74, 75). Kontrast madde verildikten sonra bilgisayarlı tomografiyle lezyonun aortikopulmoner pencerereyle olan sınırı ve santarl tümörlerde mediastinal invazyonu belirlemede rolü büyüktür.

2. 5. 3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Radiology Diagnostic Oncology Group'un (RTOG) yaptığı çalışmada akciğer kanseri evrelemede mediasten ve superior sulcus tümörleri dışında BT ve MRG doğruluk oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

MRG'nin akciğer kanserinde kullanıldığı bazı özel durumlar:

- 1.Superior Sulcus Tümörleri:** Göğüs duvarı invazyonu, mediasten invazyonu, tümörün spinal kanala ve sinirlere yakınlığı (rekürren larigeal sinir, brakial pleksus) belirlemek, vertebra korpuslarını değerlendirmek.
- 2.**Kalbe komşu tümörlerde perikard tutulumu, kalp kası tutulumu belirlemek.
- 3.**Kontrast madde kullanılmadan büyük damarları (VCS, aort, pulmoner arter) ve mediastinal yumuşak doku invazyonunu değerlendirmek.
- 4.**Aortapulmoner pencere, subkarinal ve hiler bölgeyi (özellikle koronal ve sagittal kesitlerde) değerlendirmek.

5.Kardiofrenik açığı yerleşmiş ve alt lob medialde yer alan tümörleri değerlendirmekde mrg-nin kullanımı daha uygundur.

2. 5. 4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi, pozitron yayan izotoplarla işaretlenmiş metabolik maddelerin kullanıldığı invaziv olmayan görüntüleme tekniğidir. En sık kullanılan izotop 18F deoksiglukoz(FDG)'dur. İlk defa 18-FDG kullanılarak pet tarama Pensilvanya Üniversitesi'nde Dr. Pehlps ve arkadaşları tarafından 1979'da kullanıldı(76). İlk pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) hibrit sistemi 1998 yılında üretildi. Malign lezyonlarda artmış glukoz metabolizmasına bağlı artmış fdg tutulumu pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. PET-BT benign nodülleri ayırmada özgüllüğü ve duyarlılığı %90 üzerindedir(77, 78). PET beyin kalp ve böbrek toplayıcı kanalları görüntülemeye güvenli değildir. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar gibi granülatöz hastalıklarda ve romatoid artritde yanlış pozitif sonuç vermekle yanaşı, karsinoid tümör, bronkoalveolyer karsinom ve 1 cm küçük lezyonlarda yanlış neqatif sonuç verebilir(79, 80, 81). Tümör hücrelerinde glukoz tutulumu ve kullanımını artmıştır ve bunu ölçü olarak SUV değeriyle hesaplanır. SUV ilgili lezyonda rölatif FDG metabalizmasının semi-kantitaiv ölçüsüdür(82). Genel olarak SUV değeri 2.5 üzeri lezyonun malignensi olduğunu gösterir. Bunun altında değer lezyonun benign, inflamatuvar olduğunu destekler. SUV'un diğer bir kullanım alanı da tedavi sonrası takiptir(83, 84).

PET BT akciğer kanserinin mediastinal nodal evrelemesinde ve uzak metastazların tespitinde başarıyla kullanılır(85). Valk ve arkadaşları yaptığı çalışmada PET'in mediastinal lenf bezini belirlemede duyarlılığı %83, özgüllüğünü ise %94 olarak bildirmişlerdir(86). Hiler lenf bezini değerlendirmede duyarlılığı %73, özgüllülüğü ise %76'dır. Pet bilgisayarlı tomografiye göre daha doğru sonuç verse de N1 ve N2 ayırımında yetersizdir. Pet-in N2 hastalık için neqatif prediktiv değeri %96 olup mediastenskopiye yakındır. Ancak pet pozitif ise mediastinal lenf metaztazını belirlemek için biyopsi yapmak gerekir(87).

2. 6. Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

Transbronşiyal iğne aspirasyonu tanı ve evreleme amaçlı trakeobronşiyal ağaca komşu mediastinal patolojiden ve lenf nodlarından, trakea ve bronş duvarındaki ve akciğer parankimindeki patolojilere bir iğne batırılarak sitolojik, histolojik veya mikrobiyolojik örnek alınmasıdır. 1983 yılında Wang ve arkadaşları 22G iğne ile yapılan transbronşiyal iğne

aspirasyonunun akciğer kanserinin evrelemede güvenilir ve efektif bir yöntem olduğunu bildirildi(88, 89).

Transbronşial iğne aspirasyonunun endikasyonları arasında:

- a) Bronkojenik karsinom evrelemede
- b) Peribronşial ve submukozal lezyonlarda
- c) Endobronşial lezyonlarda
- d) Sarkoidoz ve tüberkülozda
- e) Periferik nodüllerde ve kitlelerde
- f) Mediastinal kitlelerin tanısında

Transbronşial iğne aspirasyonunun yanlış negatiflik oranı %30, duyarlılığı %75, özgüllüğü ise çok yüksektir(60).

2. 7. Endobronşiyal Ultrasonografi

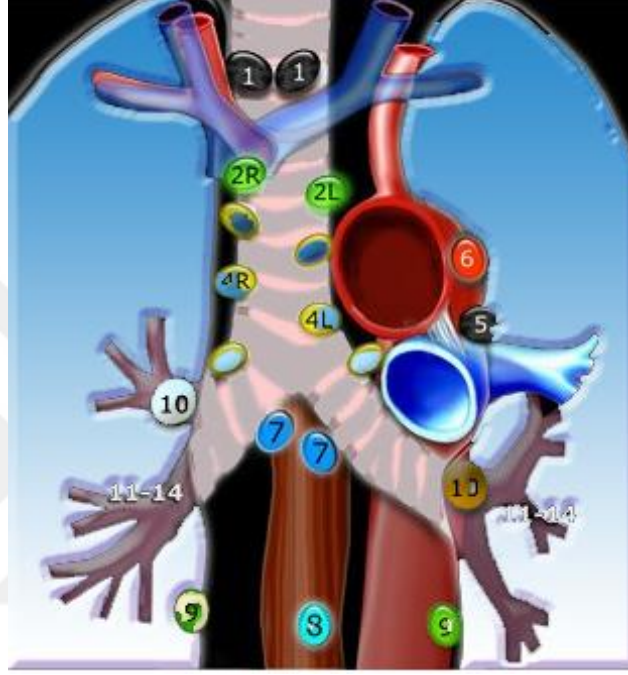
Endobronşial ultrasonografi mediastinoskopide olduğu gibi üst mediastende olan lenf nodlarından 2R/2L, 4r/4l ve 7 nolu lenf nodlarından örnek alabilir. Mediastinoskopiden farklı olarak 10, 11, 12 nolu lenf nodlarında görüntüleyebilmektedirler (90, 91). Ebusun mediasten evrelemede mediastinoskopi ile yakın tanısal ve negatif prediktif değeri olduğu birçok çalışma ve meta analizlerde gösterildi. Bazı çalışmalarda ise ebusun mediastinoskopiden tanı ve negatif prediktif değeri oranına göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebini ise 7 nolu lenf nodu ve 4L nolu lenf nodu istasyonuna mediastinoskopi ile ulaşılmasının zor olması ile ilişkilendirildi(90, 91).

2. 8. İNVAZİF TANISAL METODLAR

2. 8. 1. Mediastinoskopi

1954 yılında Harken ve arkadaşları superior mediastinal lenf nodları ve paratrakeal lenf nodlarının örneklenemediği servikal mediastinal eksplorasyonu tanımlandı(92). 1959 yılında Carlens(93) ve 1965 yılında Pearson (94) mediastinoskopi ve suprasternal insizyonu kullanarak mediastinal lenf nodu örnekleme yapılabildiği olan servikal mediastinoskopi tekniğinin gelişimini sağlamışlardır. Servikal mediastinoskopi yaygın olarak primer akciğer kanserinin tanı ve evrelemede kullanılır. Bundan başka daha az sıklıkla olsa da sarkoidoz,

tüberküloz, lenfoma ve mediastinal kitlelerin tanısında da kullanılır. Mediastinoskopi işlemi küçük bir servikal kesiyle pretrakeal tünel oluşturulup mediastinoskopu buradan geçirerek trakeanın her iki yanında ve subkarinal bölgedeki lenf nodlarının örneklemesini sağlamaktır ve bu servikal mediastinoskopi adlandırıldı. Günümüzde mediastinoskopi akciğer kanserinin mediastinal evrelemesinde en sık kullanılan işlemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Şekil 2 de mediastinal lenf nodlarının öreklendirecek istasyonları gösterildi.



Şekil 2. Mediastinal Lenf Nodu İstasyonları

Endikasyonları

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu akciğer kanserinin ilk tanısında ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak hangi evrede olduğunu göstermektedir.

Mediastinoskopi mediastinal lenf nodlarının ve kitlelerin değerlendirmek için ideal methoddur (95). Sebebi ise iyi eksplorasyon minimal invaziv ve histopatolojik inceleme için yeterli büyüklükte biyopsinin alınmasıdır. Bundan başka mortalite ve morbiditesinin düşük olması, uygulamasının kolay olması ve maliyetinin düşük olması da kullanılmasını yaygınlaştırmıştır. Mountain ve Dressler'in mediastinal lenf nodu haritasına göre standart servikal mediastinoskopi ile 2(üst paratrakeal), 4(alt paratrakeal), 3(pretrakeal), 7(anteriyor subkarinal) lenf nodları eksplore edilebilir ve biyopsi örneklenebilir.

Mediastinal lenf nodlarının preoperatif değerlendirilmesinde BT, MRG ve PET BT gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Ancak bu görüntüleme yöntemlerden

gelen bilgiler ile direk lenf nodlarından alınan biyopsinin patolojik olarak incelenmesi ve sonuc vermesi arasında doğruluk oranında fark vardır.

ESTS (Avrupa Göğüs Cerrahi Derneği) 2014 yılında önerilerinde;

En az 3 lenf nodu istasyonu (sağ alt paratrakeal) 4R, sol alt paratrakeal 4L ve subkarinal lenf nodu 7 örnekleme lazımdır. Eğer var ise sağ ve sol üst paratrakeal istasyonlar da örneklenebilir (96).

Sol taraftaki tümörler için tedavi stratejisini değiştirip 5 ve 6 nolu lenf noduna biyopsi yapılmalıdır.

Aşağıdaki 3 kriterin varlığı durumunda mediastinoskopi yapılmayabilir(97). Bunlar;

- BT ve PET BT tarafından saptanan şüpheli lenf nodu tutulumunun olmaması,
- Tümör büyüklüğü 3 cm'den küçük olması,
- Akciğerin 1/3'de periferinde yerleşimli yerlerinde mediastinoskopi yapılmadan direkt cerrahi yapılabilir.

Mediastinoskopinin sensitivitesi %87 ve spesifitesi %100 dür(98). Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı %9 olarak gösterildi. Funatsu ve arkadaşları lenf nodu istasyonunda en az sensitivite oranının %64 ile subkarinal nodlarda olduğu bildirildi(98). Yalancı negatiflik paratrakeal bölgede çok düşükken(%1-2) subkarinal bölgede %6,1 oranında bildirildi(99). Mediastinoskopiyle lenf nodu biyopsisi alınırken 2, 4 ve 7 istasyonlarından sağda ve solda birer örnek alınması uygundur.

Kontrendikasyonları ve Komplikasyonları

Mediastinoskopinin kontrendikasyonları arasında dev servikal guatr, vena cava superior sendromu, aort anevrizmaları ve ya ileri derecede kalsifikasyonu, büyük mediasten kitle, trakeostomi varlığı ve radyoterapi almış olmasıdır(100, 101). Daha önce geçirilmiş mediansternotomi veya boyun insizyonu servikal mediastinoskopi zamanı orta hattın bulunmasını zorlaştırabilir. Vena cava superior sendromu bazı çalışmalarda kontrendikasyon olduğu bilinse de, Jahangiri ve Goldstraw kontrendikasyon olmadığını bildirildi(102). Daha önce yapılan mediastinoskopi de gelişen fibrozise bağlı tekrar mediastinoskopi yapılması yüksek risklidir.

Cerrahi Teknik

Mediastinoskopi ameliyathane odasında supin pozisyonda tek lümenli entübasyon ile intravenöz indüksiyon ile genel anestezi altında geçirilir. Hastanın başı arkaya uzatılır. Aşırı ekstansiyondan kaçınılması lazımdır. Çünkü aşırı ekstansiyon trakeayayla innominate arter arasındaki aralığı daraltarak innominate arterin kompresyonuna sebep olabilir. Bu durum özellikle karotis stenozu olan hastalarda beyin beslenmesinde ciddi sıkıntılara sebep olabileceğinden dikkatli olmak lazımdır. Hasta anterior göğüs duvarı herhangi oluşabilecek komplikasyonlara hazırlıklı olarak sternotomiye geçecek şekilde hazırlanmalıdır. İnsiura jugularisinde sternal çentikten 2 cm yukarıda 3 cm bir kesi yapılır. Trakea seviyesine ulaşmak için orta seviyeden ayrılmamak şartıyla diseksiyon boyunun yüzeysel fasiyyası, derin servikal fasiyya, pretrakeal fasiyya disseke edilmelidir. Pretrakeal yaprakları allis pensi ile kaldırılarak işaret parmağıyla trakea ile pretrakeal fasiyya arasından geçilerek aşağı doğru ilerletilir ve mediastenskop yerleştirilir. Mediastinoskopun önünde yerleşen dokular mediastinoskopun kanalından geçen aspiratör yardımıyla künt diasseke edilebilir. Aspiratör mediastinoskopide hem künt diaseksiyonda, hem de hemostazın sağlanmasında ve görüş alanımızın temiz olmasına yardımcı olur. Aspiratör ucunda koter uygulanması da bazı küçük çaplı kanmaların kontrolünde bize yardımcı olabilir. Koter kullanırken sol paratrakealda oluşabilecek kanamalarda kullanılmasından kaçınılması önerilir. Çünkü sol reccürens sinirin hasara uğraması riski yüksektir. Mediastinokopiyle keşif zamanı mavi gri renkli venöz yapılar antrakoid lenf nodugörünüme benzerdir. Pulsasyonları az olduğundan vena cava superior ve azigos venin tespit edilmesi güç olabilir. Eğer yapımda solid veya herhangi vasküler şüphe varsa aspiratör altında uzun bir aspiratör iğnesi ile aspirasyon yapılabilir. Gelen içerik bize vasküler mi yoksa solid lezyon olduğunu gösterir. Mediastinoskopi içinden yapılan künt diseksiyonla lenf nodu serbestleştirilir. Künt diseksiyonda aspiratör, endodisektör veya biyopsi forsepsiyle yapılmaktadır. Serbestleştirilen lenf nodu biyopsi forsepsiyle nazik çekilme ve döndürme vasıtasıyla çıkartılır. Eğer çıkartılma zamanı zorlanıyorsa güç uygulanmaması lazımdır ve daha fazla diseksiyon uygulanması lazımdır.

Trakeabronşial açıdan örneklemesi yapılırken sağ tarafta azigos ven, anterior pulmoner venin apikal dalı ve sol da rekkuren laringela sinire dikkat edilmesi lazımdır. Mediastinoskopiyle tanısal işlemin kesin olması için 2, 4 ve 7 nolu istasyonların her birinden en az bir örnek alınması lazımdır.

Mediastinoskopi işlemi, zamanı minör kanamalarda gazlı bez kullanılarak bir süre tampon edildikten sonra kanamaların durur ama büyük kanamalarda mediastineskop olduğu yerde bırakılır ve 10-30 dakika boyunca rulo gazlı bez ile tampon edilir. Minör kanamalarda bazen koter kullanılabilir. Subkarinal alanda olan kanamalarda bronşial arter kanamaları daha çoktur. Burada klips kullanılabilir.

Mediastinoskopi sonra hastalar 3 saatlik takip süresinden sonra kontrol akciğer filmi ile taburcu olabilir.

Komplikasyonları

Mediastinoskopinin komplikasyonları aşağıdaki şekilde sıralanmıştır;

1.Vasküler Yaralanmalar

Mediastinoskopi zamanı en sık kanama sebebi eksize edilen lenf nodundan oluşan kanama olup, kolaylıkla ya kendilerinden ya da kısa bir süre rulo gazlı bezle tampon edildikten sonra dururlar. Özellikle subkarinal lenf nodlarında kanama daha sık rastlanır. Sağ trakeobronşial açıda v.azigos lenf nodunu taklit edebilir. Biyopsi alırken dikkatli olmak lazımdır.

Bifurkasyon seviyesinde diseksiyon zamanı sağ bronşial arter yaralanması riski yüksektir.

Pretrakeal fasiya üzerinde yapılan diseksiyonda ise v.brachiocephalika ve trunkus brochichephalikanın yaralanma riski vardır. Mediastinoskopi zamanı en sıkı yaralanan damarlar v.azigos, pulmoner arterin sağ üst lob dalı ve v.brachiocephalika'dır.

V.brachiocephalika ve pulmoner arter yaralanmalarında orta hat sternotomileriyle onarılabilirken, torakotomiyle kontrol altına alınan kanamalar pulmoner arterin sağ üst loba ayrılan dalı ve v. Azigosdan oluşan kanamalardır(103).

b.)Reccüren Sinir Yaralanmaları

Sık görülen mediastinoskopi yaralanmalarından biri de reccüren sinir yaralanmasıdır. En çok sol trakeobronşial köşede lenf nodu diseksiyonu zamanı sol n.reccurens zarar görür. Bu sinirin fonksyonu kaybetmesi sonucu vokal kord paralizi, ses kısıklığı, hafif öksürük postop dönemde pulmoner enfeksiyon riskini de artırır(103, 104). Yaralanma bazen mediastinoskopun basısına bağlı olabilir ve buna bağlı parezi 6-8 hafta içinde spontane olarak kendiliğinden geçip gidebilir. İki taraflı sinir yaralanmalarında ise solunum sıkıntısı gelişebilir ve hasta trakeostomiye ihtiyaç duyabilir.

c.)Perikard Yaralanması

Subkarinal lenf nodlarının diseksiyonu zamanı perikard yaralanması mümkündür ve diseksiyon alanında berrak sıvı görülmesi perikardiyal maye olduğunun belirtisidir. Sıvı aspire edilebilir ve herhangi komplikasyona yol açmaz.

d.)Plevra Zedelenmesi

Sıklıkla sağ trakeobronşail alanda diseksiyon yaparken pnömotorask gelişme riski yüksektir(104).Anestezi uygulandığı ventilasyon zamanı çoğu zaman bulgu vermez ama post op dönemde çekilen akciğer filminde kendini gösteririr.

e.)Özafagus Yaralanmaları

Sol trakeobronşial ve ya subkarinal lenf nodlarda diseksiyon zamanı özafagus da yaralanma ihtimali vardır(103,104). Yaralanma küçükse ve işlem sırasında fark edilirse nazogastrik sondayla drenaj, oral kapalı, antibiyotik tedavisiyle birkaç gün takip edilerek sekonder iyileşme mümkündür. Büyük yaralanmalarda mediastene serbest drenaj varsa sağ torakotomi veya VATS ile özefagus onarımı gereklidir.

f.)Şilotoraks

Nadir olarak yaygın mediastinal tutumlu olan hastalarda ductus thoracus yaralanması zamanı meydana gelir. Mediastinoskopiden birkaç gün sonra akciğer filminde plevral sıvıyla kendini gösterir. Ponksiyonla tanı konur. Yağsız diyetle bir süre tedaviden sonra iyileşme mümkündür.

2. 8. 2. Video Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi

Video yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi ilk olarak 2002 yılında Hürtger ve arkadaşları tarafından tanımlandı(105). Videomediastinoskopiyle üst ve alt paratrakeal lenf nodlarıyla subkarinal lenf nodlarının tamamına yakın çıkarılabilen mediastinoskopik yöntemi bir üst seviyeye çıkaran yöntemdir. Yanlış negatiflik oranı çok düşüktür. Bu yöntem ile subkarinal bölgede olan posterior subkarinal kısım dâhil tüm lenf nodlarına ulaşabilmekdir. Sağ ve sol ana bronş etrafında olan 10R ve 10L numaralı lenf nodlarından ve gerekirse paraözafageal (8 nolu) lenf nodlarından da biyopsi alınabilmektedir(106).

Video yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomide standart mediastinoskopiyle kıyasla daha çok lenf nodu çıkarılmaktadır ve komplikasyon oranı daha düşüktür. Doğruluk ve negatif prediktif değerleri de mediastinoskopi yöntemine göre üstündür(107). Ortalama işlem süresi

45 dakikadır. Komplikasyon sıklığında öğrenme sürecinde disfonide artış görülmektedir. Standart mediastinoskopiyle kıyasla görüş alanı daha iyi olduğu için komplikasyonlarda artış görülmez. Eğer minör kanamalar mevcut olursa endoklips ve ya selüöz içeren yamalar kullanılabilir.

2. 8. 3. Transservikal İlerletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi

Transservikal ilerletilmiş mediastinal lenfadenektomi ise ilk olarak Kudzal ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(108). Mediastinoskopiden ve video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomiden farklı olarak daha geniş insizyonla yapılan ve video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi gibi lenf nodlarının biyopsisi yerine tamamının çıkarılmasını amaçlayan, iki taraflı tüm mediastinal lenf nodlarının çıkarılabildiği bir yöntemdir. Yanlış negatiflik oranı %1 altına düşmektedir. Transservikal ilerletilmiş mediastinal lenfadenektomi ile pulmoner ligaman (9 nolu)'da olan lenf nodu dışında tüm mediastinal lenf nodları ve çevresel yağ dokusu çıkarılabilir. Operasyonda 5-8 cm arası collar kesisiyle başlar ve operasyon esnasında her iki larigeal sinirlerin görülmesi zorunludur(109).

2. 8. 4. Extended Servikal Mediastinoskopi

Ginsberg ve arkadaşları standart servikal mediastinoskopinin yetersiz kaldığı 5 (subaortik) ve 6 (paraaortik) numaralı lenf nodlarından biyopsi almak için aynı servikal kesiden yapılabilen extended servikal mediastinoskopi denilen alternatif bir yöntem geliştirildi(110). Bu metod en çok standart servikal mediastinoskopiyle tanı konulamayan sol üst lob tümörlerinde tercih edilir(111). Extended servikal mediastinoskopinin kontrendikasyonları arasında arqus aortada dilatasyon, kalsifiye olmuş aqus aorta, daha önce kardiak operasyon nedeniyle geçirilmiş sternotomi ve konjenital damar anomalisi durumlarında kontrendikasyondur.

Extended mediastinoskopiye özel komplikasyon hastanın postop stroke (felç) olması durumudur. Sebebi aterosklerotik embolizasyon veya aort arkı veya bronşiyolo arter kompresyonuna bağlı serebral hipoperfüzyonla alakalıdır.

Cerrahi teknik olarak Ginsbergin tanımladığı prevasküler ya da Lopez'in tanımladığı suprasternal olmak üzere 2 ayrı yoldan yapılabilir(112).

2. 8. 5. Anterior Mediastinotomi

Anterior mediastinal kitleler ve sol üst lob tümörleri anterior mediastinotominin en sık endikasyonlarıdır(113, 114). Anterior mediastinal kitlelerde geniş örnekleme ihtiyaç lazımdır. İnvaziv timoma, germ hücreli tümörler ve malign lenfoma gibi anterior mediastinal kitlelerin tanısında önemli anterior mediastentomi önemli yer tutuyor(115). Bu yöntem soldan 2. kaburga hizasında parasternal olarak 2-3 cm kesiyle ön mediastene ulaşılır. PET BT’de izlenen 1 cm ve büyük lenf nodlarını ve yüksek FDG tutulumu mevcut olan sol üst lob tümörlerinden örnek alınmasında yapılması önerilir. Kontrendikasyon olarak sol internal mamariyan arter by pss grefti varlığında yapılmamalıdır. Sternotomi öyküsü olanlarda dikkatli olunması lazımdır. Komplikasyon çok azdır. Aorta, pulmoner arter, superior pulmoner ven hasarı olabilir ve şiddetli kanama olabilir(113). İnternal mamarian arter kanaması daha sıktır ve kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Nadiren diyafram paralizi frenik sinir paralizi ve ses kısıklığı reccürens hasarına bağlı olabilir. Plevra zedelenmesine bağlı pnömotoraks da sık karşılaşılan komplikasyondur(114, 115).

2. 8. 6. Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

Video yardımcı toraks cerrahisi tüm plevral boşluğun direkt olarak izlenmesi ve değerlendirilmesini sağlar. Mediastinal yüzey ve göğüs yan duvarı da buraya dâhildir. Sağ taraftan yapılan Video yardımcı toraks cerrahisi ile iki taraflı üst mediastinal 2R ve 2L alt paratrakeal 4R ve 4L anterior ve posterior prevasküler 3Ave 3P, subkarinal, paraözafageal ve inferior mediastinal lenf nodlarına ulaşılabilir. Gerekli durumlarda 10 ve 11 nolu lenf nodlarından da biyopsi alınabilir(116, 117). Sol taraftan yapılan Video yardımcı toraks cerrahisi işleminde 2R, 2L ve 4R’den biyopsi alınması teknik olarak çok zordur. Sol alt paratrakeal 4L lenf nodundan teknik olarak zor olmasına karşın gerektiği durumda biyopsi alınabilir. Aortikopulmoner 5 nolu ve 6 nolu lenf nodlarından gerekli durumlarda(sol üst lob tümörlerinde) biyopsi alınabilir.

Lenf ganglionlarından biyopsi sonucu neqatif gelmesi halinde pozisyon değişmeden video yardımcı toraks cerrahisi ya da torakotomiyle rezeksiyona geçinilebilir. Video yardımcı toraks cerrahisi alınan sentinel lenf ndolarının neqatif gelmesi hastayı N0 olarak kabul edilebilir. Video yardımcı toraks cerrahisi işleminde kozmetik olarak daha uygun olup ve aynı portallerden radoterapi için kullanıma uygundur. Plevra metastazların tanısında da vats kullanılabilir ve büyük fayda sağlar. Torasentezle yapılan sıvı örneklemesinde sitoloji negatif kullanılabilir(118, 119, 120, 121). Diffuz akciğer hastalıklarının tanı konulmasında Video

yardımlı toraks cerrahisi kullanılır. Mediastinoskopi, mediastinotomi ve BT eşliğinde iğne ince biyopsisi ile tanı gelmeyen mediastinal kitlenin tanısında da video yardımlı toraks cerrahisi kullanılabilir(122, 123, 124). Posterior yerleşimli mediastinal kitlelerde özellikle nörojenik tümörlerin tanısında ve tedavisinde video yardımlı toraks cerrahisi kullanılmaktadır(125, 126). Toraks travmalarında hemotoraksa neden olan kanama odağının saptanması, travmatik pnömotorakslarda eksplorasyon amaçlı kullanılmaktadır(127). Operabilitenin tartışmalı olduğu hiler yerleşimli bronş karsinomlarında video yardımlı toraks cerrahisi, hastanın gereksiz torakotomi yapılmasından korur. Spontan pnömotorakslı hastaların primer teröpotik tedavisinde, bül ligasyonunda da video yardımlı toraks cerrahisi kullanımı daha yaygındır(128, 129).

Evre 1 akciğer kanserlerinde radikal rezeksiyon (lobektomi, pnömektomi) video yardımlı toraks cerrahisi ile yapılabilir. Yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılması konusunda bazı tartışmalar mevcuttur(130, 131).

Özafagusun bazı benign hastalıklarında da divertikül, akalazya, leiomyomlarda bazı merkezlerde video yardımlı toraks cerrahisi kullanımı ile operasyon yapılır(132, 133,).

Dorsal sempatektominin başlıca endikasyonları arasında olan hiperhidrozis, raynaud hastalığı ve sendromu, reflex sempatik distrofi gibi hastalıklarda stellat gangliyon altında olan torasik sempatik gangliyonların 4. torasik gangliyona kadar eksize edilmesi de video yardımlı toraks cerrahisi işlemi ile yapılır(134).

Cerrahi Teknik

Anterior mediastinal kısmı daha iyi görüntülemek için hasta posteriora doğru çevrilir. Giriş delikleri 2-3 interkostal aralık midaksiller hattın ve 5-6 interkostal aralık midaksiller aralıktan stratejik olarak yerleştirilir. Hastanın posteriora rotasyonu ileride akciğerin posteriora düşmesine izin verir ve anterior mediastinal yapıların görülebilirliğini artırır.

2. 8. 7. Skalen Biyopsi

Rutinde kullanılan bir yöntem değildir. İlk defa 1949 yılında Daniels intratorasik hastalıkları tanısında skalen yağ yastığı içindeki lenf nodlarının eksizyonu yapılmasını önerdi(135). 1996 yılında Lee ve Ginsberg mediastinoskopiyle N2 tanısı almış hastalara eş zamanlı skalen biyopsi, yapılmış ve %10 kısmında pozitif çıktığını gördükten sonra gizli metastaz varlığı için önermişlerdir(136). Ama bu öneri çok popüler olmamıştır ve büyümüş lenf nodlarına yapıldı.

2. 9. MEDİASİNAL LENF NODU DİSEKSİYONU

Mediastinal lenf nodu diseksiyonu ilk defa 1940 yılında Alisson ve Brock pnömonektomiyle birlikte lenf nodu diseksiyonu yapmıştır. 1951 yılında ise Cahan pnömonektomiyle birlikte radikal lenf nodu diseksiyonu yaptı(137). Akciğer kanseri ameliyatlarında lenf nodu diseksiyonu önemli olmasına rağmen yapılan ameliyatların %57,2'sinde lenf nodu diseksiyonu yapılır(138).

Torakotomi sırasında lenf bezinin örneklemesini aşağıdaki şekilde gösterilir;

1.Lenf Bezi Örneklemesi: İntraoperatif anormal görünümlü lenf bezlerinin çıkarılmasıdır.

2.Seçilen lenf Bezi Öneklemesi: Preoperatif olarak seçilen lenf bezlerine uygulanır. Bu yöntemde hastanın preoperatif lenf nodları seçilmekte ve evreleme amacıyla lenf nodu biyopsisi yapılmaktadır.

3.Total (komplet) Lenf Nodu Diseksiyonu: Bu yöntem rezeksiyon uygulanan hemitoraksda yer alan tüm lenf nodlarının yağ dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır. Bu yöntem de sol taraf tümörleri için üst ve alt paratrakeal lenf nodları da örnekleme lazımdır. Gerek duyulursa ligamentum arteriozum disseke edilerek cerrahın görüş alanı arttırılmalıdır. Bu yöntemle argus aortanın mobilizasyonu da sağlanır. Komplet lenf nodu biyopsisinde en az 3 mediastinal lenf nodu olmak üzere en az 6 lenf nodu çıkarılması gereklidir. Subkarinal lenf nodu her zaman alınmalıdır.

4.Extended Lenf Nodu Diseksiyonu: Servikal ve mediastinal lenf nodlarının tamamının median sternotomi veya servikal kesi ile alınmasıdır. Bu yöntem ile N3 lenf nodları disseke edilebilmektedir.

5.Lob Spesifik Sistemik Lenf Nodu Diseksiyonu: Tmörün lobar yerleşimine göre lenf bezi diseksiyonudur. Naruke 1999'da önerdiği yaklaşımda 4 cm'den küçük periferik tümörlerde kullanılabilecek bir yöntem olduğu söyledi(139). 1997'de Oldstar ise bir tanesi subkarinal olmak üzere, diğer ikisi lobun drenaj yolu üzerinde olan en az 3 adet lenf bezi diseksiyonu yapılmasını söyledi(140). Hali hazırda akciğer rezeksiyonu sırasında hiler (10) ve interlobar (11) lenf nodlarının frozen sonucu negatif gelse loba spesifik lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Loba spesifik lenf nodu diseksiyonunda sağ üst ve orta lob da 2R, 4R, 7 nolu lenf nodları, sağ alt lob için 4R, 7, 8 ve 9 nolu lenf nodları, sol üst lob için 5, 6 ve 7 nolu lenf nodları, sol alt lob için 7, 8 ve 9 nolu lenf nodlarının mutlaka örneklenmesi gereklidir.

2. 10. MEDİASTİNAL LENF NODU DİSEKSİYONUNUN SAĞKALIMA ETKİSİ

Lenf nodu diseksiyonu ile ilgili üç kontrollü klinik çalışma mevcuttur.

İzbicki Kliniği'nin 182 hasta üzerinde yaptığı çalışmada N1 ve N2 hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve yüzde olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak N2 pozitif hastalarda kötü prognoz nedeniyle lenf nodu diseksiyonu önermektedir(141).

Keller ve arkadaşlarının randomize olmayan bir çalışmasında 3590 hasta üzerinde yaptığı lenf nodu diseksiyonu ve lenf nodu örnekleme yapıldı. Bu çalışmada 187 hastaya lenf nodu örnekleme, 222 hastaya lenf nodu örnekleme yapıldı. Ortalama yaşam süreleri lenf nodu diseksiyonunda -57,5 ay, lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda -29,2 ay olarak saptandı(142).

American College of Surgery Oncology Group (ACOSOG), 2011 yılında yaptığı çalışmada 1111 KHDAK vakası üzerinde yaptığı çalışma da lenf nodu diseksiyon ile survey karşılaştırıldı. Bu çalışmada 498 hastaya lenf nodu örnekleme, 525 hastaya tam lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Operasyon mortalitesi lenf nodu diseksiyonunda %2, lenf nodu örneklemeinde %0.76 olarak raporlandı. 2 grub arasında anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Araştırma sonrasında hiler ve mediastinal lenf nodları negatif olan erken evre KHDAK hastalarda mediastinal lenf nodu diseksiyonun sağ kalımını arttırmadığını saptandı(143).

Rezeksiyon Şeklinin Sağkalıma Etkisi

Akciğer kanseri cerrahisinde sağkalımı etkileyen 2 önemli faktör vardır. Komplet rezeksiyon ve lenfatik invazyon durumu, N2 cerrahisinde surveye en büyük etkisinin komplet rezeksiyon olduğu birçok otorite tarafından uzlaşmaya varıldı(144).

Komplet Rezeksiyon: Tümöral lezyonun, visseral plevrayı aşmamış, cerrahi sınırlarda invazyon saptanmamış, komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup, hiçbir lenf nodunda tutulum saptanmamış oluşudur.

Relativ Komplet Rezeksiyon: Cerrahi sınırlarda invazyon saptanmamakla birlikte viseeral plevra aşılmış, komplet lenf nodu diseksiyon yapılmış olmakla birlikte, herhangi bir lenf nodunda tutulum saptanmış olmasıdır.

İnkomplet Rezeksiyon: Rezidü tümör bırakılmış veya mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olmasıdır.

Komplet rezeksiyon oranı klinik evre 1'de %95'dir. Martini(145) mediastinoskopi yapmadığı hastalarda rezektabilitesi %83, komplet rezeksiyon oranını %30 olarak bildirmişlerdir. Watanabe(146) komplet rezeksiyon oranını klinik olarak N2 düşününlerde %46, klinik olarak N2 düşünölmeyenlerde ise %65 olarak bildirildi. Komplet rezeksiyon sonrası sağkalımlar, inkomplet rezeksiyon sonrası elde edilenlerden bariz şekilde iyidir. Akciğer rezeksiyonunun genişliğinin sağkalımla etkilenmediğini birçok makalede bildirildi.



3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, akciğer kanseri tanısı ile akciğer rezeksiyonu yapılan hastalar, retrospektif taranarak içlerinden hiler lenf nodu negatif N2 pozitif 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Yine aynı süreçte Ocak 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında N1 pozitif N2 pozitif olmak üzere 90 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu 90 hasta grubunun genel sağkalıma bakılıp çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların dijital ortamdaki verileri ve arşiv dosyaları incelenerek, demografik özellikleri, lenf nodlarında bulunan metastaz sıklığı, primer tümörün lokalizasyonuna, tümörün hücre tiplerine, yapılan cerrahi işleme, tümör çapına, lenf nodlarında metastaz durumu, hücre tiplerine göre sağkalım ortalamalarının dağılımı, primer tümörün lokalizasyonuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı, tümörün yerleşim yeri, mediastinal lenf nodlarında metastaz durumuna göre sağ kalım sürelerinin dağılımı ve yapılan cerrahi işleme göre sağkalım değerleri tespit edildi. Tüm hastalarda intraoperatif subkarinal ve inferior mediastinal lenf nodları, sağ üst lob tümörlü hastalarda süperior mediastinal lenf nodları, sol üst lob tümörlü hastalarda aorta pulmoner pencere ve süperior mediastinal lenf nodları örnekledi. Çalışmamızda evre 4 tümör hastalar, karsinoid tümörü olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Verilerin tespit edilmesinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi MIA-MED sistemi ve ölüm tarihlerinin tespit edilmesinde ise Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildiri Sistemi kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics 26.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Genel sağkalım sürelerinin incelenmesinde Kaplan-Meier analizi altında Log- Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM SPSS Statistics Version 26.0

4. BULGULAR

Bu bölümde çalışmaya dâhil edilen hastalara ait tanımlayıcı istatistikler ve hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre elde edilen sağkalım analizi sonuçları sunulmuştur.

1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet değişkenine göre araştırma grubundaki 45 hastanın 11'i kadın, 34'ü erkektir. Yaş değişkenine göre araştırma grubunun 50 yaş altındaki hasta sayısı 14, 50-65 yaş arası hasta sayısı 15 ve 65 yaş üstü hasta sayısı 16'dır.

Lenf nodlarında olan metastaz sıklıklarına göre bakıldığında 1 adet lenf nodunda metastaz olan hasta sayısı 29'dur ve hastaların %64,4 kısmını oluşturmaktadır. 2 adet lenf nodunda metastaz 10 hastada, 3 ve daha çok lenf nodunda metastaz ise 6 hastada görülmektedir.

Tümörün primer lokalizasyon değişkenine göre; araştırma grubunun sağ üst lobunda tümörün primer lokalizasyonu 13 hastada ve yüzde değeri %28,9, sağ orta lobda tümörün primer lokalizasyonu 5 hastada ve yüzde değeri %11,1, sağ alt lobda tümörün primer lokalizasyonu 6 hastada ve yüzde değeri %13,3, sol üst lobda tümörün primer lokalizasyonu 14 hastada ve yüzde değeri %31,1 ve sol alt lobda tümörün primer lokalizasyonu 7 hastada ve yüzde değeri %15,6 olmak üzere toplam 45 hastada tümör lokalizasyonun en çok görüldüğü lob sol üst lob olarak görülmektedir.

Histolojik tiplerine göre değerlendirilmede en çok görülen tümörün histolojik tipi skuamöz hücreli karsinomdur. 26 hastada görüldü. 14 hastada adenokarsinom ve 5 hastada diğer hücre tipleri görüldü.

Yapılan rezeksiyon tiplerine göre bakıldığında 45 hastada lobektomi yapılan hasta sayısı 23'tür ve %51,1 ile en çok yapılan cerrahi işlemdir. Diğer cerrahi işlemler 3 hastada bilobektomi, 11 hastada pnömoektomi ve 8 hastada da wedge rezeksiyon yapıldı.

Araştırma grubumuzda yapılan ameliyatın wedge rezeksiyon aşamasında kalmasına sebep; hastaların solunum kapasitelerinin düşük olması, kardiyoloji açısından majör rezeksiyonu tolere edebilmeyeceği, intraoperatif hastanın anstabil olması gibi sebepler hastaya yapılan cerrahi işlemin wedge rezeksiyon aşamasında kalmasına sebep oldu.

Tüm hastalarda kullanılan insizyon şekli torakotomidir ve video yardımcı torakoskopik cerrahi kullanılmamasının nedeni yeterli ekipmanın olamaması, cerrahi olarak deneyimsizlik olarak gösterilmektedir.

Tümör çapı değişkenine göre araştırma grubunun tümör çapının T1'e göre dağılımının frekans değeri n=15 ve yüzde değeri %33,3, T2'ye göre dağılımının frekans değeri n=12 ve yüzde değeri %26,7, T3'e göre dağılımının frekans değeri n=8 ve yüzde değeri %17,8 ve T4'e göre dağılımının frekans değeri n=10 ve yüzde değeri %22,2'dir.

Ameliyattan sonra alınan adjuvan tedavi şekline göre; 37 hasta kemoterapi tedavisi almıştır. 8 hasta ise kemoterapi almamıştır ve buna sebep hastaların kendi isteğiyle tedaviden vazgeçtiği öğrenilmiştir.

Aşağıdaki Tablo 6'ya göre araştırma grubunun frekans ve yüzde değerleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Araştırma Grubunun Frekans ve Yüzde Değerleri

Hasta Özellikleri	Alt Gruplar	n	%
Cinsiyet	Kadın	11	24,4
	Erkek	34	75,6
Yaş	<50	14	31,1
	50-65	15	33,3
	>65	16	35,6
Metastaz sıklığı (adet)	1 Adet	29	64,4
	2 Adet	10	22,2
	3 Adet	6	13,3
Primer lokalizasyon	Sağ Üst Lob	13	28,9
	Sağ Orta Lob	5	11,1
	Sağ Alt Lob	6	13,3
	Sol Üst Lob	14	31,1
	Sol Alt Lob	7	15,6
Hücre tipi	Skvamöz	26	60,0
	Adenokarsinom	15	33,3
	Diğer	3	6,7

Tablo 6. Araştırma Grubunun Frekans ve Yüzde Değerleri (devam)

Hasta özellikleri	Alt Gruplar	n	%
Cerrahi işlem	Lobektomi	23	51,1
	Bilobektomi	3	6,7
	Pnönonektomi	11	24,4
	Wedge rezeksiyonu	8	17,8
Tümör boyutuna göre evre	T1	15	33,3
	T2	12	26,7
	T3	8	17,8
	T4	10	22,2
Adjuvan tedavi	KT alanlar	37	82,2
	KT almayanlar	8	17,8

Tablo 7'ye göre; araştırma grubunda lenf nodlarının metastaz durumunun, istasyonlara göre pozitifliği gösterilmiştir. Bu tabloya göre en çok metastaz saptanan lenf nodu 5 numaralı lenf nodu istasyonudur. İkinci en çok metastaz saptanan lenf nodu istasyonu ise 7 numaralı lenf nodudur.

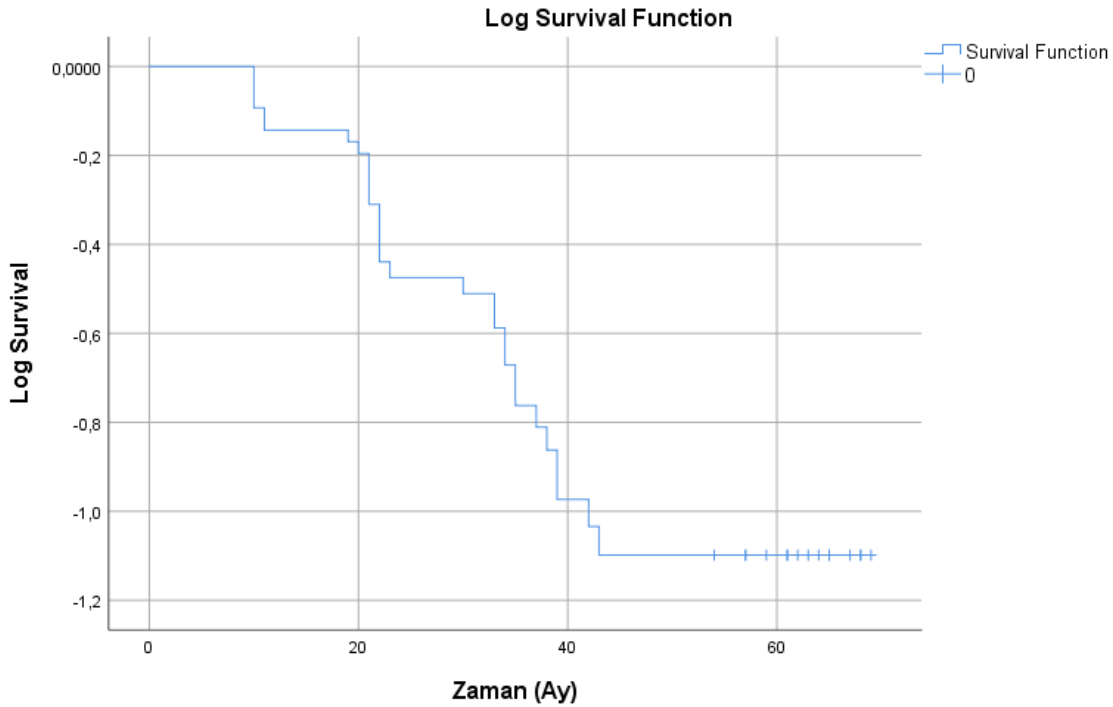
Tablo 7. Araştırma Grubunun Lenf Nodlarındaki İstasyonlara Göre Metastaz Durumu

Lenf Nodları	Metastaz	n	%
2 Numaralı Lenf	Pozitif	6	13,3
3 Numaralı Lenf	Pozitif	3	6,6
4 Numaralı Lenf	Pozitif	8	17,7
5 Numaralı Lenf	Pozitif	16	35,5
6 Numaralı Lenf	Pozitif	10	22,2
7 Numaralı Lenf	Pozitif	13	28,8
8 Numaralı Lenf	Pozitif	8	17,7
9 Numaralı Lenf	Pozitif	7	15,5

2. Hastaların sağkalım analizi sonuçları

Şekil 3’de çalışmaya katılan hastaların genel sağkalım oranları gösterilmiştir. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %34,5 olarak bulundu. Tüm hastalarda medyan sağkalım süresi 35,59 ay (%95 GA: 29,04-42,96) olarak hesaplandı.

Şekil 3. Genel sağkalım eğrisi



Tablo 8’de hastaların demografik özelliklerine göre yapılan sağkalım analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda, erkeklerin medyan sağkalım süresi 35,97 ay (%95 GA: 27,67-44,32) ve kadınların 35,99 ay (%95 GA: 23,49-48,50) olarak hesaplandı. Erkeklerde 5 yıllık sağkalım oranı %32,4 ve kadınlarda %36,4 bulundu. Cinsiyete göre sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,803$).

Yaşa göre sağkalım sonuçları incelendiğinde, yaşı 50’den küçük olan hastaların medyan sağkalım süresinin 23,99 ay (%95 GA: 17,78-30,21), 50-65 yaş arası olanların 35,95 (%GA:

29,20-42,79) ve 65 yaş üstü olanların 35,99 (%95 GA: 29,20-42,79) olduğu görüldü. 50 yaş altı hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %21,4, 50-65 yaş arası hastaların %53,3 ve 65 yaş üstü hastaların %25'ti. 50-65 yaş arası hastaların sağkalım oranları daha yüksek olmakla birlikte bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,122).

Tablo 8. Hastaların demografik özelliklerine göre sağkalım analizi

	Medyan sağkalım, Ay (%95 GA)	5 yıllık sağkalım, %	p
Cinsiyet			
Erkek	35,97(27,67-44,32)	32,4	0,803
Kadın	35,99(23,49-48,50)	36,4	
Yaş			
<50	23,99(17,78-30,21)	21,4	0,122
50-65	35,95(29,20-42,79)	53,3	
>65	35,99(29,20-42,79)	25	

Log-rank test.

Tablo 9'da hastaların klinik özelliklerine göre yapılan sağkalım analizi sonuçları verilmiştir. Lenf nodlarında 1 adet metastaz bulunan hastaların medyan sağkalım süresi 34,99 ay (%95 GA: 25,96-46,03), 2 adet metastaz bulunan hastaların 35,99 ay (%95 GA: 25,96-46,03) ve 3 adet metastaz bulunan hastaların 35,99 ay (%95 GA: 26,98-45,04) olarak hesaplandı.

Primer tümörü sağ üst lobda olan hastaların medyan sağkalım süresi 35,92 ay (%95 GA: 24,81-47,18), sağ orta lobda olan hastaların 35,99 ay (%95 GA: 23,11-48,88), sağ alt lobda olan hastaların 26,4 ay (%95 GA: 0-52,8), sol üst lobda olan hastaların 36,01 ay (%95 GA: 21,48-50,52), sol alt lobda olan hastaların 35,93 ay (%95 GA:20,60-51,39) bulundu.

Skumöz hücreli hastaların medyan sağkalım süresi 35,62 ay (%95 GA: 29,02-42,97) ve adenokarsinom hücreli hastaların 35,65 ay (%95 GA: 29,22-42,77) bulundu. Diğer hücre tipli hastaların medyan sağkalım süresi 35,99 ay (%95 GA: 28,20-43,79), bulundu.

Lobektomi uygulanan hastaların medyan sağkalım süresi 35,90 ay (%95 GA: 28,32-43,68), Bilobektomi yapılan hastaların medyan sağkalım süresi 35,79 ay (%95 GA: 28,64-42,67) pnömonektomi uygulanan hastaların 35,99 ay (%95 GA: 23,49-48,50) ve 5 yıllık sağkalım oranı %41,7 ve Wedge rezeksiyonu uygulanan hastaların 23,99 ay (%95 GA: 7,36-40,63) bulundu.

T1 evreli hastaların medyan sağkalım süresi 23,99 ay (%95 GA: 11,01-36,98) ve 5 yıllık sağkalım oranı %33,3, T2 evreli hastaların medyan sağkalım süresi 35,40 ay (%95 GA: 22,60-49,39) ve 5 yıllık sağkalım oranı %41,7, T3 evreli hastaların medyan sağkalım süresi 35,55 ay (%95 GA: 19,89-52,10) ve 5 yıllık sağkalım oranı %25 ve T4 evreli hastaların medyan sağkalım süresi 35,99 ay (%95 GA: 26,89-45,10) ve 5 yıllık sağkalım oranı %30'du. Hastaların tümör çapına göre belirlenen evreleri ile sağkalım oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,867).

Kemoterapi alan hastaların medyan sağkalım süresinin 35,70 ay (%95 GA:28,41-43,58) ve almayanların 35,20 ay (%95 GA:19,36-52,63) olduğu görüldü. Kemoterapi alan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %35,1'dir. Kemoterapi almayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %25'dir.

Tümörün santralde bulunan hastaların medyan sağkalım süresi 35,99 ay (%95 GA: 27,97-44,02) ve periferikte bulunanların 23,99 ay (%95 GA: 4,8-43,2) bulundu. Periferikte tümör yerleşimi izlenen hastaların 5 yıllık sağkalım oranı daha düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmadı (%16,7 ve %35,9; p=0,223).

N1 Negatif N2 Pozitif Hastalar

N1 negatif-N2 pozitif olan hastaların medyan sağkalım süresi 35,63 ay (%95 GA: 27,21-44,78) ve N1 ve N2 pozitif olan hastaların 35,22 ay (%95 GA: 24,61-47,38) olarak belirlendi. N1 negatif-N2 pozitif olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %34,5 ve N1 ve N2 pozitif olan hastaların %31,3'tü. Bu hasta grupları arasında sağkalım yönünden anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 9. Hastaların klinik özelliklerine göre sağkalım analizi

Değişkenler	Medyan sağkalım, Yıl (%95 GA)	5 yıllık sağkalım, %	P
Metastaz sıklığı (adet)			
1 adet	34,99(25,96-46,03)	31	0,545
2 adet	35,99(25,96-46,03)	50	
3 adet	36,01(26,98-45,04)	16,7	
Primer lokalizasyon			
Sağ üst lob	35,92(24,81-47,18)	30,8	0,954
Sağ orta lob	35,99(23,11-48,88)	40	
Sağ alt lob	26,4(0-52,8)	33,3	
Sol üst lob	36,01(21,48-50,52)	35,7	
Sol alt lob	35,93(20,60-51,39)	28,6	
Hücre tipi			
Skvamöz	35,62(29,02-42,97)	22,2	0,253
Adenokarsinom	35,65(29,22-42,77)	46,7	
Diğer	35,99(28,20-43,79)	66,7	
Cerrahi işlem			
Lobektomi	35,90(28,32-43,68)	30,4	0,870
Bilobektomi	35,79(28,64-42,67)	66,7	
Pnönonektomi	35,99(23,49-48,50)	27,3	
Wedge rezeksiyonu	23,99(7,36-40,63)	37,5	

Tablo 9. Hastaların klinik özelliklerine göre sağkalım analizi (devam)

Değişkenler	Medyan sağkalım, Yıl (%95 GA)	5 yıllık sağkalım, %	P
Tümör evre			
T1	23,99(11,01-36,98)	33,3	0,867
T2	35,40(22,60-49,39)	41,7	
T3	35,55(19,89-52,10)	25	
T4	35,99(26,89-45,10)	30	
Adjuvan tedavi			
KT alanlar	35,70(28,41-43,58)	35,1	0,937
KT almayanlar	35,20(19,36-52,63)	25	
Tümörün yerleşim yeri			
Santral	35,99(27,97-44,02)	35,9	0,223
Periferik	23,99(4,8-43,2)	16,7	
Skip metastazı			
N1 negatif-N2 pozitif	35,63(27,21-44,78)	34,5	0,900
N1 ve N2 pozitif	35,22(24,61-47,38)	31,3	

Log-rank test.

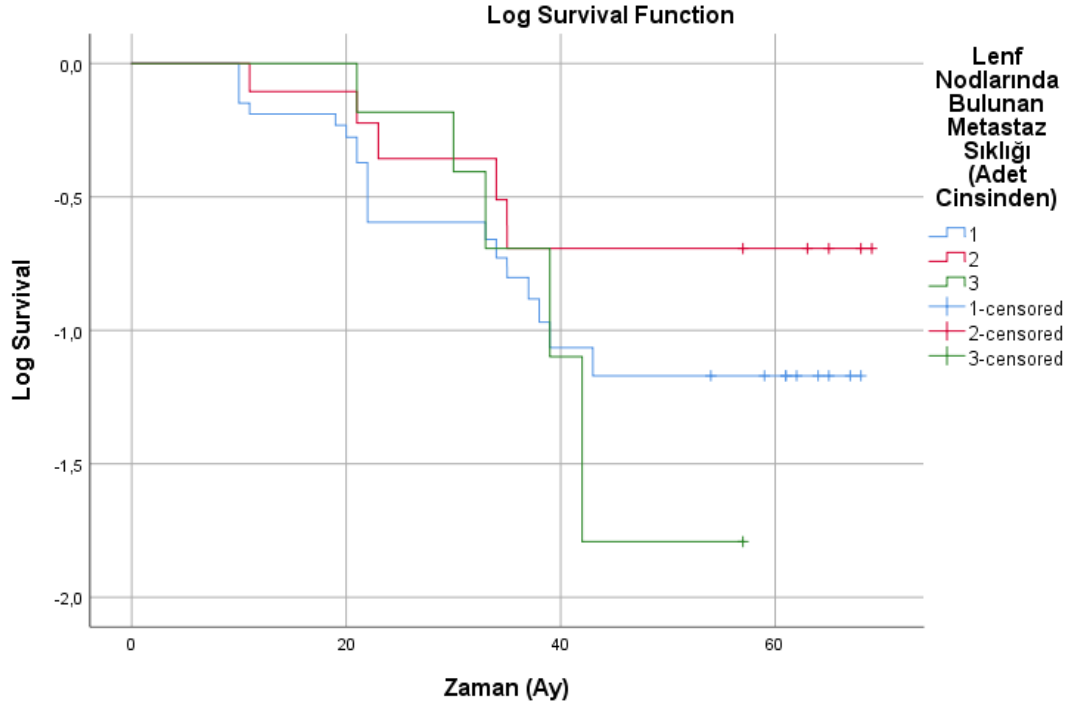
Tablo 10. Araştırma Grubunun Lenf Nodlarında Metastaz Durumuna Göre Sağ Kalım Sürelerinin Dağılımı

Lenf Nodları	Metastaz	N	$\bar{X}$	S	P
2 Numaralı Lenf	Pozitif	6	3,50	1,378	0,433
	Negatif	39	3,03	1,367	
3 Numaralı Lenf	Pozitif	3	3,00	1,000	0,262
	Negatif	42	3,10	1,394	
4 Numaralı Lenf	Pozitif	8	3,38	1,408	0,519
	Negatif	37	3,03	1,364	
5 Numaralı Lenf	Pozitif	16	2,56	1,263	0,053
	Negatif	29	3,38	1,347	
6 Numaralı Lenf	Pozitif	10	3,30	1,494	0,058
	Negatif	35	3,03	1,339	
7 Numaralı Lenf	Pozitif	13	3,77	1,092	0,031
	Negatif	32	2,81	1,378	
8 Numaralı Lenf	Pozitif	8	3,25	1,282	0,717
	Negatif	37	3,05	1,393	
9 Numaralı Lenf	Pozitif	7	2,71	0,756	0,435
	Negatif	38	3,16	1,443	

Tablo 10'a göre; araştırma grubunun anlamlılık düzeyine baktığımızda 7 numaralı lenf nodu ($p=0,031$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. 7 numaralı lenf nodunun medyan sağkalım süresi 40,82 ay olarak hesaplandı. Diğer lenf nodlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Şekil 4'de lenf nodlarında bulunan metastaz sıklığına göre hastaların sağkalım oranları gösterilmiştir. 1, 2 ve 3 adet metastaz bulunan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %31, %50 ve %36,4'tü. Lenf nodlarında bulunan metastaz sıklığına göre sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,545$).

Şekil 4. Lenf nodlarında bulunan metastaz sıklığına göre sağkalım eğrisi

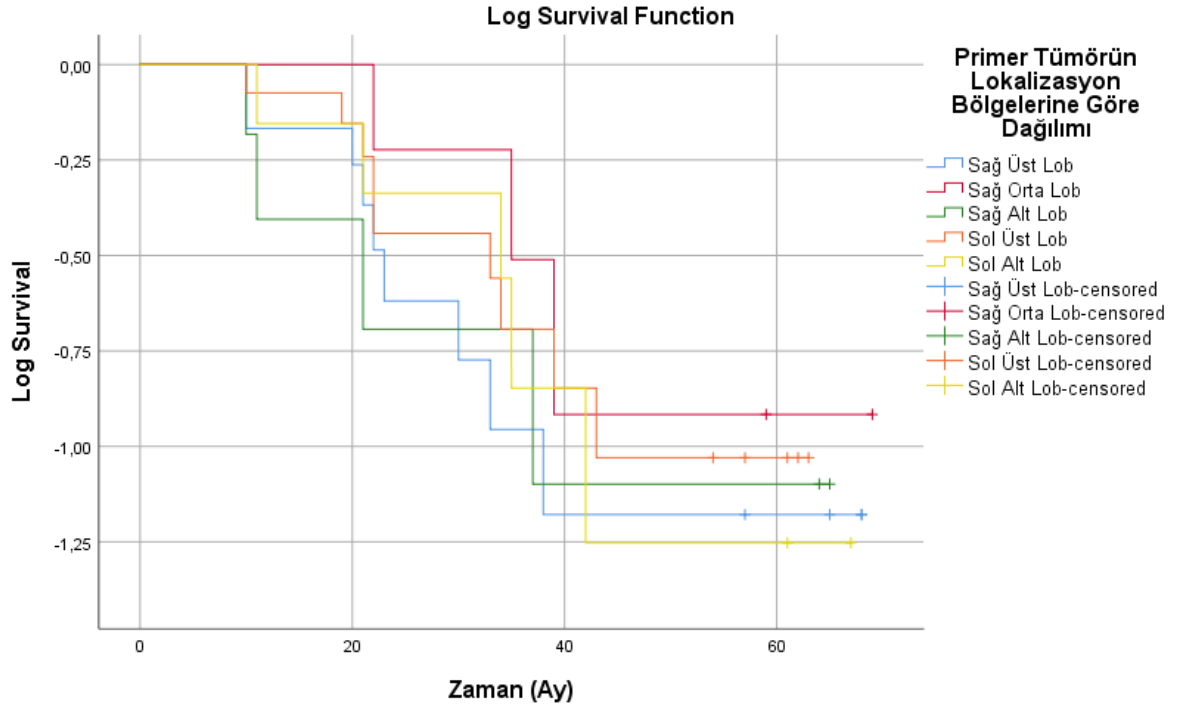


Log-rank; p=0,545

Primer tümör lokalizasyonuna göre hastaların sağkalım oranları Şekil 5’de sunulmuştur.

Primer tümörü sağ üst lobda olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %30,8, sağ orta lobda olan hastaların %40, sağ alt lobda olan hastaların %33,3, sol üst lobda olan hastaların %35,7 ve sol alt lobda olan hastaların %28,6 bulundu. Primer tümör lokalizasyonu ile sağkalım oranları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (p=0,954).

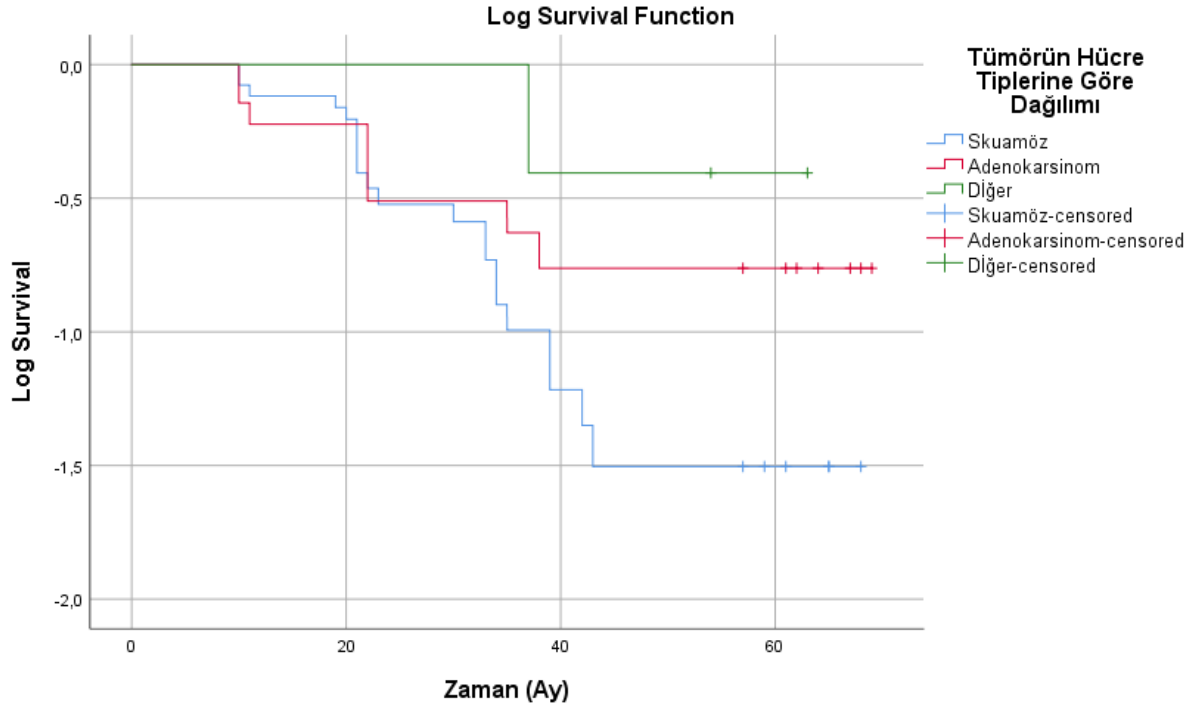
Şekil 5. Primer tümör lokalizasyonuna göre sağkalım eğrisi



Log-rank; $p=0,954$

Şekil 6’da hücre tiplerine göre hastaların sağkalım oranları gösterilmiştir. Skuamöz hücreli, adeokarsinom hücreli ve siğir hücre tipli hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %22,2, %46,7 ve %66,7 olarak belirlendi. Diğer hücre tipli hastalaların 5 yıllık sağkalım oranı en yüksek ve skuamöz hücreli hastaların en düşük olup anlamlı bulunmadı ($p=0,253$).

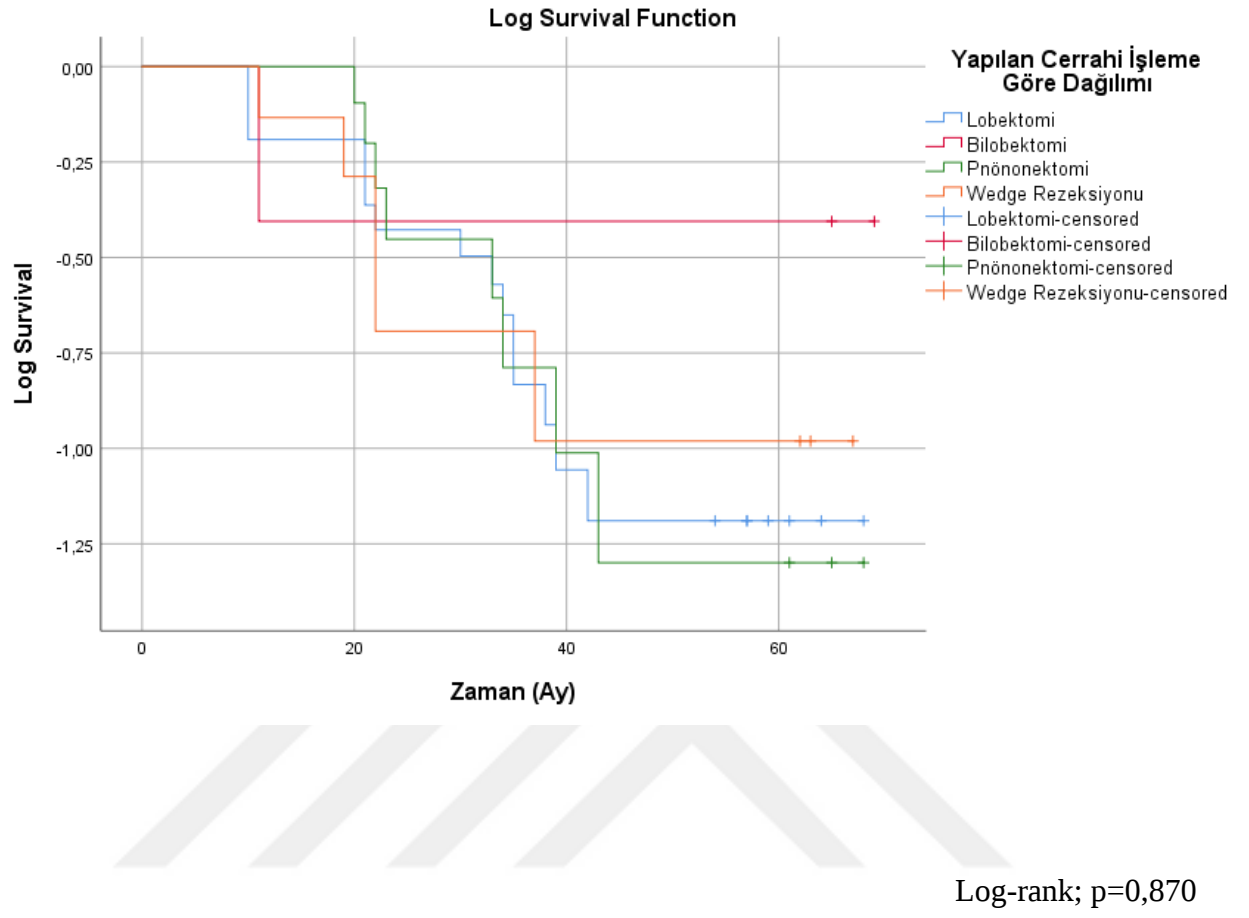
Şekil 6. Hücre tiplerine göre sağkalım eğrisi



Log-rank; $p=0,253$

Yapılan cerrahi işleme göre hastaların sağkalım oranları Şekil 7’de sunulmuştur. Lobektomi uygulanan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %30,4, bilobektomi uygulananların %66,7, pnönonektomi uygulananların %27,3 ve Wedge rezeksiyonu uygulananların %37,5’ti. Yapılan cerrahi işleme göre hastaların sağkalım oranları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,870$).

Şekil 7. Yapılan cerrahi işleme göre sağkalım eğrisi



5. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde akciğer kanseri nedeniyle opere olan hastaların %10'unda N2 pozitifliği saptanıldı ve bu en önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Bu hastaların 5 yıl genel sağkalım oranları %20-25'dir(147). KHDAK'den opere olan hastaların prognozunda mediastinal lenf nodu diseksiyonunun sonucu hastaların postoperatif dönemde tedavi ve takip anlamında önemli faktördür.

Lenf nodu diseksiyonu ilk defa 1960 yılında Cahan tarafında yapıldı. Lenf nodu diseksiyonu yapılması, gizli N2 hastalığı saptanmasına yardımcı oldu. Bu akciğer kanserli hastaların daha iyi evrelendirmesine sebep oldu.

Akciğer kanserinde lenf nodu metastazı hiler, intralober ve mediastinal lenf nodu tutulumuna bağlı olarak N1 ve N2 şeklinde sınıflandırıldı. N2 bölgesine metastaz aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı: 1.)tek sayıda (1 N2 istasyonuna metastaz) metastaz 2.)çoklu sayıda (2 ve daha fazla N2 istasyonunda metastaz) metastaz 3.)skip (N1 bölgesine metastaz yok) metastaz 4.) non-skip (N1 bölgesine metastaz var) metastaz 5.) lokalize metastaz 6.) yaygın metastaz şeklinde ayrıldı.

1971 yılında Kirsh ve arkadaşları N2 bölgesinde metastaz olan hastalarda N1 lenf nodlarında metastaz olmadığını belirtti.1986 yılında Libshitz ve arkadaşları bu çalışma üzerinden yeni bir araştırma yaptı. Bu araştırma sonucunda N2 hastaların %29,2'sinde N1 tutulumunun olmadığını görüldü. N2 hastalarının bu alt grubu skip metastaz olarak adlandırıldı. Riquet ve arkadaşları başka bir çalışmada skip metastazlı hastaların sağkalımını % 20,7 olarak belirtti.

Pulmoner rezeksiyonla eş zamanlı intraoperatif mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılan ve N2 pozitif sonuçlanan hastaların %13-42'sinde skip metastazı saptanmıştır(148).

Mediastinal lenf nodu pozitifliği (N2) kötü prognostik faktördür(149). Pulmoner ve hiler lenf nodu tutulumu olmayıp mediastinal lenf tutulumu pozitif olan hastalara skip metastazı olarak bilinir. N2 pozitif olan hastaların bu alt grubu nisbeten iyi prognoz gösterir. Bizim çalışmamızda hastaların demografik özelliklerinin, yapılan ameliyat (Lobektomi, Bilobektomi, Pnömoektomi) tümörün histopatolojik tipi (Skvamöz, Adenokarsinom), tümörün çapı, mediastinal lenf nodun sıklığının hangi lenf nodu istasyonunda metastaz olmasıyla sağkalım arasında ilişkisinde farklılığa bakıldı.

Skip metastazların altında yatan neden tam olarak açıklanmamıştır. Riquet ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada mediastene doğrudan bağlanabilen spesifik subplevral lenfatik drenaj

yollarının varlığını kanıtladı (162). Akciğer kanserli hastaların %23,6'sında mediastene giden direkt lenf nodu drenaj yollarının olduğu bazı çalışmalarda görülmüştür (163). İmay ve ekibi, indosiyanin yeşili kullanarak mediastene subplevral lenfatik akışı araştırdı ve mediastene doğrudan lenfatik akış oranının %21,4 olduğunu doğruladı. Bu kısa yolların alt loblara nazaran üst loblarda meydana gelmesi daha çoktur. Bu araştırma skip metastazların, tümörün primer lokalizasyonun üst loblarda olması ile ilişkilendirildi. Bizim çalışmamızda da hastaların %61'inde tümörün lokalizasyonu üst loblarda görüldü.

Skip metastazların tanımlanmasında kapsamlı şekilde intrapulmoner lenf nodlarının diseksiyonu gereklidir. Yapılan bazı araştırmalarda intraoperatif intrapulmoner lenf nodlarının alınmaması skip metastazların tanısının atlanmasına sebep olmaktadır(164). N2 pozitif hastalarda çoğu zaman intrapulmoner lenf nodlarının alınmaması patolojik evrelemeyi değiştirmedeği düşünülse de skip metastazlarla ilgili çalışmalarda sağkalım sonuçlarını bozabilir ve çalışmalar arasında önemli bir farklılığa sebep olabilir.

Yapılan araştırmalarda tek istasyonda N2 pozitifliği olan ve cerrahi operasyon kararı alınarak rezeksiyon yapılan N2 hasta grubunun %17,2-42,7'sinde skip metastazlar görülmektedir(150, 151). Skip metastazlı hastalar, N2 hastalar ile kıyaslandığında daha iyi sağkalım görüldü.

Bizim çalışmamızda skip metastazlı hastaların genel sağkalım oranı %34,5,ortalama medyan sağkalım süresi 35,99 ay olarak hesaplanmıştır. N1 pozitif N2 hastaların genel sağkalımı ise %31,5'dir. Skip metastazlar birçok literatür de belli olduğu gibi iyi prognostik göstericiye sahiptir.

Tümörün histopatolojik türüne göre skip metastazlı hastalarda yapılan bazı araştırmalarda skuamöz hücre tipinin adenokarsinoma göre daha çok atlama metastazı yapıldığı görülsede hücre tipinin sağkalımla ilişkisini gösteren literatür yoktur. Bizim çalışma grubunda da skip metastazlı hastalarda tümörün hücre tipine göre bakıldığında skuamöz hücre tipi %60 oranında olmasına rağmen sağkalımla anlamlı ilişkisi görülmedi.

Riquet ve arkadaşları skip metastazların en çok sol üst lobda tümörü olan hastalarda görüldü. Buna sebep segmental lenf nodlarından mediastinal lenf nodlarına direkt geçiş üst loblarda daha sık olduğu için üst loblarda metastaz atlamanın daha çok olduğu düşünülmektedir(153). Riquetin çalışmasında sağ akciğer segmentlerinin %22,2 de,sol akciğer segmentlerinin %25de subplevral lenfatik damarlardan mediastinal lenf nodlarına direk geçiş olduğunu gösterdi.

Araştırma grubunda tümörün lokalizasyonuna göre bakıldığında en çok sol üst lobdadır. Bununla ilgili bir sebep subplevral lenfatik kanalların en çok üst loblarda olduğu daha önceki çalışmalarda görüldü. Diğer birçok araştırmada da üst loblarda skip metastazlar daha çok olmasına rağmen sağkalımla ilgili herhangi istatistiksel fark görülmedi. (152).

Tek istasyon skip metastazı olan N2 hastaların çok istasyonlu N2 hastalarla karşılaştırıldığında 1 istasyonda lenf nodu pozitif olan hastaların metastaz sıklığının sağkalımla ilişkisinin anlamlı olduğuna ulaşıldı. 5 yıllık bir çalışmada tek istasyonlu N2 skip metastazlı hastalarda ortalama sağ kalım %43 çok istasyonlu hastalarda ise %17 olduğu görülmüştür. Çok istasyonlu N2 tutulumu sağ kalım için kötü prognostik faktördür(156). Araştırma grubunda 1, 2 ve 3 adet metastaz bulunan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %31, %50 ve %36,4'tür. Lenf nodlarında bulunan metastaz sıklığına göre sağkalım oranları açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Okada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üst lob tümörlü hastaların en sık metastazı superior mediastinal lenf nodlarına, alt lob tümörlerinin metastazı ise inferior mediastinal lenf nodlarıdır ve sağkalım proqnozuna etkisi olumludur. Uehara'nın yaptığı çalışmada alt lob tümörlerinden superior mediastinal lenf nodlarına metastazın sağkalımda kötü proqnoz olduğunu gösterdi. Bu durum nüks olma riskini yükseltir. Erken ölümlere sebep olmaktadır. Ito'nun yaptığı çalışmada skip metastazlı hastalarda tümörün lokalizasyonu ile metastatik lenf nodu arasındaki mesafenin önemli olduğunu söyledi. Bizim çalışmada tek lenf nodu sayısının sağkalımı düşüktür. Bunun sebebini tümörün lokalizasyonu ile metastaz saptanan lenf nodu istasyonunun uzak olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalara bakıldığında skip metastazlı hastaların operasyonunda üst lobektomi yapılan hastalarda farklılık görüldü. Sağ üst lob tümörlerinde 2R ve 4R istasyonunda, sol üst lob tümörlerinde 5L ve 6L istasyonlarında skip metastaz meydana gelmiştir. Her iki alt lob tümörlerinde ise 7 nolu lenf nodu istasyonu en sık metastaz saptanan istasyondur. Watanabe ve arkadaşları üst lob tümörlerinde inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz atlama oranının % 8.7 olduğunu bildirdi.

Bizim çalışmamızda da en sık etkilenen mediasten aortapulmoner pencere seviyesidir. Bu çalışma grubunda en sık tümör lokalizasyonu sol üst lobdadır. Bu hastalara akciğer rezeksiyonu yapılırken en çok 5L ve 6L lenf nodu istasyonlarından örnekleme yapıldığı için metastaz atlanma ihtimali düşüktür. Çalışmamızda metastaz sıklığı % 57,7 ile en çok skip metastaz meydana gelen lenf nodu istasyonları 5L ve 6L lenf nodu istasyonlarıdır. Subkarinal lenf nodu

istasyonları tüm rezeksiyonlarda örneklendiği için %28,8 ile 7 nolu lenf nodu istasyonları 2 ci en sık metastaz saptanan istasyondur.

Lenf nodların metastaz durumunun sağkalıma ilişkisine bakıldığında ise; 7 numaraları lenf nodunda anlamlı sonucuna ulaşıldı. Bu hastaların medyan sağkalım süreleri 40,82 aydır. Skip metastazlı hastalarda istasyon 7 lenf nodunda metastaz saptanmasıyla hastaların sağkalımı arasında ilişkili olduğunu Mistos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterildi(154). Bizim çalışmamızda da subkarinal lenf nodu metastazların sağkalıma etki ettiği görüldü.

Riguet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada skip metastazlı hastaların 5 yıllık sağkalım %20,7, N1 ve N2 pozitif hastaların 5 yıllık sağkalımı ise %11,2 olarak bildirmiştir. Bu hastaların %33,2'si kemoradyoterapi almamıştır(155). Bizim yaptığımız çalışmadaki hastaların %82,2'si kemoterapi almış, %17,8'i ise kemoterapi almadı. Hastaların genel sağkalımı ise %34,5 olarak hesaplandı.

Atsuo Gorai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğerin periferinde yerleşen, visseral plevraya ve viseral plevranın altındaki lenfatik kanallara doğru büyüyen ve mediastinal lenf nodlarına metastaz yapan bir kanserin skip metastazların oluşmasında rolü olduğunu gösterdi. Bizim çalışmada periferik yerleşimli tümörün 5 yıllık sağ kalımı %16,7 olarak gösterildi.. Sağkalımın bu kadar düşük olması rezeksiyon tipi olarak bazı hastalara wedge rezeksiyon yapılması ile ilişkilendirildi. Tümörü santralda yerleşen hastalara lobektomi,bilobektomi,pnömoektomi yapıldı. Tümör tam çıkarıldı ve geniş lenf nodu diseksiyonu yapıldı Metastaz atlanma oranı santralda tümörü olan hastalarda düşüktür. Bu hastaların 5 yıllık sağkalımı %35,9'dur.

Misthios ve diğerlerinin yaptığı çalışmada skip metastazlı hastalarda lobektominin pnömonektomiye göre daha çok yapıldığını gösterildi. Bizim çalışmamızda da %51,1 oranıyla lobektomi daha çok yapıldı. Buna sebep olarak diğer loblarda interlobar N1 metastazının olmaması ile açıklandı.

Legras'ın çalışmasında tümörün boyutu ile sağkalım arasında ilişki olmadığını gösterdi. Bizim çalışmada T1 tümör evreli hastalarının sağkalımı düşük olduğu görüldü. Sebep olarak çoğu zaman T1 evreli hastalara rezeksiyon yapılırken tümörün lokalizasyonuna yakın olan lenf nodu istasyonları örneklendirilir. Diğer lenf nodu istasyonları, diseksiyona bağlı komplikasyonlar göz önüne alarak geniş mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmaz. Bu durumda lenf nodlarında olan metastazlar atlanılır ve nüks olma riski yüksek olur. T2 tümör evreli hastalarda tümör boyutu makroskopik olarak büyük olduğu için cerrah tarafından majör

rezeksiyon ve geniş lenf nodu diseksiyonu yapılır. Geniş lenf nodu diseksiyonu metastazların atlanmamasını sağlar. Nüks olma riskini azaltır.

KHDAK nedeniyle ameliyat yapılan evre 3 A hastalarında yaş ile sağ kalım arasında yapılan bir çalışmada ortalama sağ kalım 60 yaş üstü hastalarda 5 yıllık sağ kalım anlamlı derecede düşüktür(157.).

Legras'ın çalışmasında 60 yaştan küçük hastaların daha uzun sürede hayatta sağ kaldığını gösterebilir, Sonobet'in çalışmasında sağkalımla yaşın arasında herhangi bir ilişki bulunamadı(158, 159).

Çalışmamızda skip metastaz saptanan hastaların yaş ile olan sağkalımı arasında bağlantısına bakılmıştır. 60 yaş üzeri hastalar skip metastazlar için anlamlı prognostik değer olmadığı görüldü.

Evre III tümörleri olan hastalarda, en iyi tedavi stratejisinin ne olduğu hala belirsizdir. Neoadjuvan tedaviyi sadece kemoterapi veya kemoterapi ve/veya radyoterapi ile uygulamak, radyoterapi sonrası veya radyoterapisiz ameliyat yapmak gibi farklı tedavi stratejileri vardır. Birçok cerrah, tek istasyonlu N2 tespit edildiğinde ameliyatı tercih eder. Çok düzeyli N2 hastalığı olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %11 iken, tek istasyonlu N2 hastalığı olanlarda bu oran %34'tür. Ameliyat öncesi değerlendirme döneminde N1 veya N2 tanısı konan ancak rezektabl tümörü olan hastalara neoadjuvan tedavi verilir ve tedavi sonrası lenf nodu yeniden değerlendirilir. Bazı hastalar ameliyat için düşünülebilse de bazı hastalar tümörün agresif yapısı veya hastanın tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle ameliyat düşünülemez. Bazı çalışmalarda tek istasyonlu skip N2'lerin 5 yıllık genel sağkalımı N1 pozitif hastaların sağkalımıyla benzerdir ve bu hastalara rezeksiyon yapılması bazı cerrahlar tarafından tedavi şekli olarak kabul görmektedir.

Akciğer kanserini doğru şekilde evrelendirmek için mediastinal lenf nodu örneklemesi değil, mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması gereklidir. Mediastinal lenf nodu diseksiyonu mikro metastazları saptamada önemlidir(160.). Mikro metastazlar 0,2-2 mm ölçüde olduğu için örneklemeye zamanı görülmeyebilir. Bu akciğer kanserlerinin sonraki dönemlerde nüksüne sebep olabilir. Gu ve arkadaşları (161) akciğer kanserine bağlı yapılan ameliyatlardan sonra mikrometastazların tespit edilememesi sonucu %45 nüks oranı görülmüştür. Skip metastazı olan hastaların zayıf sağ kalımı bazen tespit edilememiş N1 mikrometastazların saptanamaması varlığına bağlı olabilir diye düşünülmektedir. Skip N2 hastalığının özelliklerini değerlendiren çalışmalar değişken olduğundan bu alt sınıflamanın prognostik

etkisi halen tartişmalıdır. Skip N2 metastazlarının N2 hastalığının prognozu üzerindeki etkisini daha fazla aydınlatmak için daha fazla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Evre 3 (N2 pozitif) akciğer kanseri güncellenen mevcut tedavisiyle hedeflenen sağkalım değerlerine henüz ulaşamamıştır. Tek istasyon N2 metastazında ve bunların bir alt grubu olan skip metastazlı hastalarda, cerrahi tedavinin sağkalıma hedeflenen katkısı olmadığından preoperatif olarak mediastinal lenf nodlarının eksiksiz değerlendirilmesi gerekir. Deneyimli merkezlerde morbidite ve mortalite kabul edilebilir düzeyde olması şartıyla bu hastalarda cerrahi tedavi multidisipliner tedavi yaklaşımı ile yapılabilir. Hastaların değerlendirilmesi zamanı toraks BT de ve PET- BT de patolojik boyutta mediastinal lenf nodu olan ve hiler lenf nodunda metabolik aktivite olmayan hastalara invaziv mediastinal işlem uygulanması önerilir. Eksiksiz yapılan invaziv mediastial girişimlere rağmen intaroperatif N2 pozitifliği ile karşılaşma ihtimali yüksektir. N2 pozitif hasta grupları içerisinde alt grupların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir ve bunun için tüm lenf nodlarının komplet rezeksiyon yapılması eğer yapılamıyorsa örneklendirilmesi önerilmektedir. N1 pozitif olan N2 grubuyla skip metastazların (N1 neqatif N2 pozitif) arasında sağkalımda farklılık olduğuna dair birçok araştırma olsa da sonuçlar halen tartışmalı olarak kalmaktadır. Skip metastaz grubu hastalarda metastaz olan lenf nodunun sayısının, hangi lenf nodu istasyonunda metastaz olmasının, yapılan cerrahi işlemin, tümörün histopatolojik tipte olmasının sağkalımla ilişkisinin olmadığı, 7 nolu lenf nodu istasyonunda metaztazın sağkalımla ilişkisinin anlamlı olduğu çalışmamız sonucunda ortaya çıkmıştır ve halen diğer araştırmalarda tartışmalar devam etmektedir. N2 pozitif olan akciğer kanserli hastalarda cerrahi tedavinin yeri hala araştırılmaya değer bir husustur.

7. KAYNAKÇA

1. Köksel O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve karsinogenez. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, eds. Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:73.1029-44.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on. Cancer; 2013.
3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online LibraryErişim tarihi Eylül 2018.
4. The Burden Lung Cancer, canceratlas.cancer.org, The American Cancer Society. . [Çevrimiçi]
5. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. .
6. Türkiye Akciğer Kanseri Raporu
<http://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/754/13112018111030-akcigerkanseriraporu.pdf>. [Çevrimiçi]
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; . WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243 1260.
8. Jhonson DH, Rusch VW, Turrise AT. Scalpels, beams, drugs, and dreams: challenges of stage IIIA-N2

non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99(6) 415-8.

9. Şencan İ, İnce G N, Gültekin M, Boztaş G, Utku E Ş et al. Türkiye Kanseri İstatistikleri. Türkiye Kamu

Halk Sağlığı Kurumu, Ankara (2016).

10. Peter Goldstraw, K. C. P. (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of

the TNM Stage Grouping in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 45.

11. Li H, Hu H, Wang R, Li Y, Shen L, Sun Y, Chen H. Akciğer adenokarsinomu: atlamasızdan farklı atlama N2 metastazlarıdır. J Torak Kardiyovasküler Cerrahi. 2015; 150 (4):790–795. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.03.067.

12. Wang Z, Cheng J, Huang W, Cheng D, Liu Y, Pu Q, et al. Mediastinal lenf düğümünde metastazı atla, N2 akciğer kanseri hastalarında olumlu bir prognostik faktördür: bir meta-analiz. Ann Transl Med. 2021; 9 (3):218. doi: 10.21037/atm-20r

13. Guerrera F, Renaud S, Tabbó F, Voegeli AC, Filosso PL, Legrain M, et al. Epidermal büyüme faktörü reseptörü mutasyonları, rezeke edilmiş küçük hücreli olmayan akciğer kanseri adenokarsinomlarında N2 lenf nodu metastazını atlama ile bağlantılıdır. Eur J Kardiyo-Torasik Cerrahi. (2017) 51:680–8. doi: 10.1093/ejcts/ezw362

14. Prenzel KL, Mönig SP, Sinning JM, Baldus SE, Gutschow CA, Grass G, et al. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf düğümlerine atlama metastazı rolü. J Surg Oncol. (2003) 82:256–60. doi: 10.1002/jso.10219

15. Wang L, Zhan C, Gu J, Xi J, Lin Z, Xue L, et al. Rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda mediastinal lenf nodu metastazını atlamamanın rolü: bir eğilim skoru eşleştirme analizi. Clin Akciğer Kanseri. (2019) 20:e346–e55. doi: 10.1016/j.cllic.2018.12.007

16. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin. 2002;52:23-47.

17. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends- -an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016; 25: 16-27.

18. Türkiye Kanser İstatistikleri. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. Accessed Feb 7, 2020

19.3. Rusch VR, Crowley JJ, Giroux D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-612.

20.4. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. WHO. Part One 6. Cigarette Consumption, 2002:30-1.

21. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke

and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(6):807-17.

22. Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer*

journal for clinicians, 55(2), 74-108.

23. Pesch, B., Kendzia, B., Gustavsson, P., Jöckel, K. H., Johnen, G., Pohlabein, H., & Wichmann, H. E.

(2012). Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies. *International journal of cancer*, 131(5), 1210-1219.

24. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P. Lung cancer attributable to indoor

radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect.* 2006;114(9):1361-66.

25. National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Guidelines for Detection, Prevention and Risk

Reduction, Lung Cancer Screening Guidelines.

26. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 world health

organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. Journal of Thoracic

Oncology. 2015;10(9):1240-1242.

27. Turhan K, Göksel T. <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1222018223118-030035Evreleme8tnm.pdf>. [Çevrimiçi]

28. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11:300-311

29. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015;10:1675-1684

30. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest, 2003; 123: 137S-46S.

31. Ukena D, Hellwig D: Value of FDG PET in the management of NSCLC. Lung Cancer 45:S75- S78, 2004.

32. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2014;9:1618-24.

33. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, 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.

34. Burt M, Martini N, Ginsberg RJ: Surgical treatment of lung carcinoma. In Baue AE (ed): Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Appleton & Lange, Stanford, 6th ed, 421-443.

35. Miller, W. S. The distribution of lymphoid tissue in the lung. Anat. Rec. 1911; 5: 99

36. Rouviere H. Anatomie des Lymphatics de l'Homme. Paris: Masson et Cie, 1932

37. Borrie J: Primary carcinoma of the bronchus: prognosis following surgical resection (Hunterian Lecture). *Ann R Coll Surg Engl* 10:165, 1952.
38. Borrie J: Lung Cancer: Surgery and Survival. New York: Appleton-Century-Crofts, 1965.
39. Puri V, Meyers BF. Mediastinal Anatomy and Mediastinoscopy. In Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, ed. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest*, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010: Chapter 40
40. Burt M, Martini N, Ginsberg RJ: Surgical treatment of lung carcinoma. In Baue AE (ed): *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Appleton & Lange, Stanford, 6th ed, 421-443.
41. Shield TW. *General Thoracic Surgery*. 4th ed. USA: William & Wilkins 1994: 91-111.
42. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-1723.
43. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 2006;130:1791-5
44. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, Lerut TE, Demedts MG. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer* 1998;19:3-13
45. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan D et al Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 19.
46. Riquet M, Hidden G, Debesse B: Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes: An anatomic study of 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 623.
47. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, McNeil BJCT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1991 Mar;178(3):705-13
48. Coughlin M, Deslauriers T, Bealieu M et al: Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 556.

- 49.Tsubota N, Yoshimura M: skip metastasis and hidden N2 disease in lung cancer: How successful is mediastinal dissection. Surg Today 1996; 26: 169.
- 50.Martini N: Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experience. Chest Surg Clin N Am 1995; 5: 189-203.
- 51.Shields TW: Presentation, diagnosis and staging of bronchial carcinoma and of the asymptomatic solitary pulmonary nodule. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields; 1995, Chapter 7, 91-98
- 56.Martini N, flehinger BT, Zaman MB et al: Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Thorac Surg 1983; 198: 386.
- 57.Daly BDT et al: N2 lung cancer. Outcome in patients with false negative chest CT scans. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 904.
- 58.Naidich DP, Müller NL, Zerhouni EA, Webb WR, Krinsky GA, et al.Computed tomography and magnetic resonance of thorac.3rd ed. Philedelphia:Lipincott, Williams&Wilkins;1999;p.343-80.
- 59.Martini N, flehinger BT, Zaman MB et al: Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Thorac Surg 1983; 198: 386.
- 60.Van Klaveren RJ et al: Prognosis of unsuspected but completely resectable N2 nonsmall cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1993; 56: 300.
- 61.Mauntain CF. Revisions inthe international staging system for lung cancer.Chest 1997;111:1710-1717
- 62.Wang KP, Marsh BR, Summer WR, et al. Transbronchial needle aspiration for diagnosis of lung cancer. Chest 1981; 80: 48-50.
- 63.Fein AM, Ost D. The solitary pulmonary nodule: A systemic approach. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 4th Edition. New York: Mc-Graw Hill, 1998: 1815-1830.
- 64.Fraser RS, Colman N, Muller N, Pare P editors. Synopsis of disease of the chest, third edition. Philadelphia: WB Saunders; 2005.
- 65.Hartman TE. Radiologic Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. Radiol Clin N Am 2005;43: 459-465.

- 66.Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135: 1-13.
- 67.Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K et al. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. *Radiology* 2000;214: 73-80.
- 68.Webb WR.,Gatsonis C. Et all.CT and MR imaging in staging nonsmall cell lung carcinoma:Report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group.*Radiology* 1991;178:705-13
- 69.Patterson GA,Ginsberg RJ, Poon OY et al.A prospective evolution of MR and BT and Mediastinoscopy in preoperative assesment of mediastinal lymph node status in bronhogenic carcinoma. *J. Thoracic Cardvasc. Surg.*1987;94:84-679.
- 70.Stephan G, Spiro and Joanna J. Porter. Current advances in staging and non surgical treatment.*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*2002;166:1166-1196
- 71.Naidich DP, Müller NL, Zerhouni EA, Webb WR, Krinsky GA, et al.Computed tomography and magnetic resonance of thorac.3rd ed. Philedelphia:Lipincott, Williams&Wilkins;1999;p.343-80.
- 72.Alavi A, Reivich M. The conception of FDG-PET imaging.*Semin Nucl Med.* 2002; 32:2-5
- 73.Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993;188: 487-490.
- 74.Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187: 1361-1367.
- 75.Adebonojo SA,Bowser AN, et.al.İmpact of revised stage classification of lung cancer on survival.A military experience.*Chest* 1999;115:1507-1513
- 76.Stephan G, Spiro and Joanna J. Porter. Current advances in staging and non surgical treatment.*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*2002;166:1166-1196
- 77.Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al.The noninvasive staging of nonsmall cell lung cancer.*Chest* 2003;123:157-166.

78. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001; 285:914–24
79. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000; 21:129-38
80. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med*. 1994; 35:1771-6.
81. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*. 1997; 202:441-6
82. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body by positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1573-1582.
83. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124:1-10
84. Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 344-7.
85. Caglayan B, Akturk UA, Fidan A, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial malignant lesions. A 3-year experience. *Chest* 2005; 128: 704-8
86. Um SW, Kim HK, Jung SH, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 331-7
87. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy—real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 577-82
88. Harken DE, et al: Simple cervico-mediastinal exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease. *N Engl J Med* 251:1041, 1954.
89. Carls E: Mediastinoscopy. A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 36:343-352, 1959
90. Ricci C, Rendina EA, Venuta F, Pescarmona EO, Di Tolla R, Ruco LP, et al. Surgical approach to isolated mediastinal lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 691-5

91. Abolhoda A, Keller SM. Surgical staging of the mediastinum. In: eds Pass HI, et al; eds. Lung cancer, principles and practise. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
92. Kutluk AC, Sansar D. Mediastinoskopi komplikasyonları ve yönetimi. Köksel MO, editör. Göğüs Cerrahisinde Komplikasyonların İntraoperatif ve Postoperatif Yönetimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.26-32
93. Gliner GM. The mediastinum in non small cell lung cancer, CT-surgical correlation. AJR American J Roentgenol 1984; 142
94. T Funatsu, Y Matsubara, R Hatakenaka, S Kosaba, Y Yasuda, S Ikeda
The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer
J THORAC CARDIOVASC SURG, 104 (1992), pp. 1688-1695
95. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003;123:137S—46S
96. Abolhoda A, Keller SM. Surgical staging of the mediastinum. In: eds Pass HI, et al; eds. Lung cancer, principles and practise. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:628.
97. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic procedures. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB. General Thoracic Surgery. Vol.1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:273-48
98. Jahangiri M, Taggart DP, Goldstraw P. Role of mediastinoscopy in superior vena cava obstruction. Cancer 1993; 71: 3006-3008.
99. Massen W. Intra-Und Postoperative ZwischenfäUe. Band I. Absch 27, Thieme Verlag, Stuttgart, 1981.
100. Cermak J, Fiala P, Hytych V, Mouckova M. Complications of mediastinoscopic examinations. RozhJ Chir 1992; 71 (9). P472-5.
101. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical videoassisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)- technique and first results. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:348-51
102. Leschber G, Sperling D, Klemm W, Merk J. Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? Eur J Cardiothorac Surg 2008;33(2): 289-93

- 103.Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) - a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:192-195.
- 104.Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Urbanik A, Wojciechowski W, Narski M, et al. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2007;31:88-94
- 105.Zieliński M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Szlubowski A, Nabiałek T Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Pneumonol Alergol Pol.* 2011;79(3):196-206
- 106.Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Walters PF, Schomocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-8.
- 107.Metin M, Sayar A, Turna A, Gürses A. Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 250-2.
- 108.Lopez L, Varela A, Freixinet J et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 555-8.
- 109.Ahmad US, Blum MG. Invasive diagnostic procedures. In Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 1, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 301-12.
- 110.Erino A. Rendina, Venuta F, Giacomo T, Ciccone AM, Moretti MS, Coloni F. Biopsy of anterior mediastinal masses under local anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1720-3
- 111.Watanabe M, Takagi K, Aoki T et al. A comparison of biopsy through a parasternal anterior mediastinotomy under local anesthesia and percutaneous needle biopsy for malignant anterior mediastinal tumors. *Jpn J Surg* 1998; 28: 1022-6.
- 112.Toloza Em, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A Review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 157S-66S
- 113.Van Meerbeeck JP. Staging of non-small cell lung cancer: Consensus, controversies and challenges. *Lung cancer* 2001; 34: 95S-107.

- 114.Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11:1204-23
- 115.Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, Crowley J, Donington JS, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11:681-92.
- 116.LoCicero J: Thoracoscopic Malignant Pleural Effusion. Ann Thorac Surg 45: 641-3, 1993.
- 117.LoCicero J: VATS Registry. Thoracoscopic Symposium Royal Brompton Hospital 27-28 September 1993, London.
- 118.Saw EC, Ramachandra SR, Franco M, Tapper DP: The Role of Videothoracoscopy in Undiagnosed Exudative Pleural Effusions. XVII VWorld Congress on Disease of the Chest June 13-18, 1993 Amsterdam, The Netherlands.
- 119.Viallant JR: Thoracoscopy for Pleural Disease. Thoracoscopic Symposium Royal Brompton Hospital 27-28 September 1993, London.
- 120.Ferguson MK: Thoracoscopy for Diagnosis of Diffuse Lung Disease. Ann Thorac Surg 56: 694-6, 1993.
- 121.VWalker WS: Preliminary experience with Thoracoscopic Pulmonary Resection. XVII VWorld Congress of Disease of the Chest June 13-18, 1993 Amsterdam, The Netherlands.
- 122.Vong PS, Goldstraw P, Kaplan D: Early Experience with Video Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy. XVII VWorld Congress on Disease of the Chest June 13-18, 1993, Amsterdam, The Netherlands.
- 123.K, Kazuyuki Y, Yokomise H, Kobayashi J, et al: Treatment for Mediastinal Cyst Under Thoracoscopy. XVII World Congress on Disease of the Chest June 13- 18, 1993 Amsterdam, The Netherlands.
- 124.Sugarbaker DJ: Thoracoscopy in the management of Anterior Mediastinal Masses. Ann Thorac Surg 56: 653-6, 1993.

- 125.Graeber GM, Jones DR: The Role of Thoracoscopy in Thoracic Trauma. *Ann Thorac Surg* 56: 646-8, 1993.
- 126.Takeno Y: Thoracoscopic Treatment of Spontaneous Pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 56: 688, 1993.
- 127.Torre M, Belloni P: ND-YAG Laser Pleurodesis Through Thoracoscopy: Nevv Currative Therapy in Spontaneous Pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 47: 887, 1989.
- 128.Roviaro C, Varoli F, Rebuffat C, Vergani C, D'Hoore A, Scalambra SM, Maciocco M, Grignani F: Mjor Pulmonary Resections: Pneumonectomies and Lobectomies. *Ann Thorac Surg* 56:77%,83, 1993.
- 129.Roviaro G, Varoli F, Rebuffat C, maciocco M, Marianni C, Grignani F: Videohoroscopic Pulmoary Lobectomies. XVII World Congress of Disease of thes Chest June 13-18 1993, Amsterdam, The Netherlands.
- 130.Bardini R, Segalin A, Ruol A, Pavanello, M, Peracchia A: Videothoracoscopic Enucleation of Esophegeal Leiomyoma. *Ann Thorac Surg* 54: 620-3. 1993.
- 131.Dllemagne B, VVeerts, JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R: Laparoscopic Nissen Fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc endosc* 1: 138-43, 1991.
- 132.Peligrini CA, Leichter R, Patti M, Somberg K, Ostroff JW, VVay L: Thoracoscopic Esophageal Myotomy in the Treatment of Achalasia. *Ann Thorac Surg* 5: 680-2, 193.
- 133.Claes G, Drott C, Göthberg G: Thoracoscopy for Autonomic Disorders. *Ann Thorac Surg* 45:715-6, 1993.
- 134.Urschel HC: Drorsal sympathectomy and Manageent of Thoracic Outlet Syndrome vvith VATS? *Ann Thorac Surg* 56: 717-20, 1993.
- 135.Daniels AC. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. *Dis Chest* 1949; 16: 360-8.
- 136Lee JD, Ginsberg RJ,:Lung Cancer staging:The value of ipsilaterel Scalen lymph node biopsy performed at mediastinoscopy.*Ann.Thorac.Surg* 1996 Jul;57(1):62-338.
- 137.Cahan WG, Watson WL, Pool JL. Radical pneumonectomy. *The Journal of thoracic surgery* 1951;22:449.

- 138.Caglar HB, Baldini EH, Othus M, Rabin MS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Outcomes of patients with stage III nonsmall cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer* 2009;115:4156–66.
- 139.Naruke T, et all. Lymph node sampling in lung cancer.How should it be done? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999;16;17-24
- 140.GCCB-S. Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma *Arch.Bronchopneumology.* 2001;37;495-503.
- 141.Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Annals of surgery* 1998;228:771.
- 142.Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *European journal of cardio-thoracic surgery* 1999;16:S17–S24.
- 143.Darling GE, Allen MS, Decker P a, Ballman K, Malthaner R a, Inculet RI, 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*
- 144.Riquet M, Hidden G, Debesse B: Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes: An anatomic study o f 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 623.
- 145.Martini N, Flehinger BT, Zaman MB et al. Prospective study 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 390.
- 146.Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M et al: Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. *Chest* 1990; 97: 1059.

- 146.Mountain CF: Surgery for stage IIIa N2 nonsmall cell lung cancer. Chest 1994; 15: 2589
- 147.Ellis PM, Vandermeer R. Akciğer kanseri tanısında gecikmeler. Thorac Dis 2011; 3: 183–8. 148.Prenzel KL, Baldus SE, Mönig SP, et al. Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunda metastazı atla: N1 lenf düğümlerinde öngörücü belirteçler ve izole tümör hücreleri.
- 149.De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için ameliyat öncesi mediastinal lenf nodu evrelemesi için revize edilmiş ESTS kılavuzları. Eur J Kardiyo Göğüs Cerrahisi 2014; 45: 787-98.
- 150.Li GL, Zhu Y, Zheng W, Guo CH, Chen C. pN(2) küçük hücreli dışı akciğer kanserinde atlamalı lenfatik metastazı etkileyen faktörlerin analizi. Çene J Kanser Arş. (2012) 24:340–5. doi: 10.1007/s11670-012-0273-x
- 151.Sagawa M, Sakurada A, Fujimura S, Sato M, Takahashi S, Usuda K, et al. Rezeke pN2 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olan beş yıllık sağ kalanlar. Kanser. (1999) 85:864–8. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990215)85:4<864::aid-cnrcr13>3.0.co;2-q
- 152.Wang L, Zhan C, Gu J, Lin Z, Xue L, Ge D, Wang Q. Rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda mediastinal lenf nodu metastazını atlamanın rolü: bir eğilim skoru eşleştirme analizi. Clin Akciğer Kanseri. 2019 doi: 10.1016/j.clcc.2018.12.00
- 153 Roquet M, Gizli G, Debesse B. Doğrudan lenfatik akciğer segmentlerinin mediastinal düğümlere drenajı. 260 yetişkin üzerinde anatomik bir çalışma. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:623-32. 154.Misthos P, Sepsas E, Athanassiadi K, et al. Metastazları atla: küçük hücreli dışı akciğer kanserinin IIIA aşamasında klinik önemlerinin ve prognozlarının analizi. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:502-8.
- 155.M. Riquet , et al. Mediastinal lenf nodu metastazını ve akciğer kanserini atlayın: daha iyi prognoza sahip belirli bir N2 alt grubu Anne. toraks. cerrah. , 79 (2005) , s. 225 – 233
- 156.Chinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N et al Tamamen rezeke edilmiş evre IIIA küçük hücreli olmayan akciğer kanseri: primer tümör lokasyonunun ve N2 istasyonunun önemi. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:803–8. 157.Lee JG, Lee CY, Park IK, Kim DJ, Cho SH, Kim KD ve ark. Cerrahi olarak rezeke edilen evre IIIA N2 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda çok istasyonlu N2'nin prognostik önemi. J Korean Med Sci 2008;23: 604–8.

- 158.M. Sonobe , et al. pN2 küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tam rezeksiyonu sonrası prognostik faktörler J. Thorac. Kardiyovasküler cerrah. , 146 (2013) , s. 788 – 795
- 159.A. Legras , et al. Lenfatik yayılma paternine göre pN2 akciğer kanserli hastaların uzun süreli sağkalımı Anne. toraks. cerrah. , 97 (2014) , s. 1156 – 1162
- 160.Lardinois D, Suter H, Hakkı H, et al. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tam rezeksiyondan sonra sistematik örneklemeye karşı mediastinal lenf nodu diseksiyonundan sonra morbidite, hayatta kalma ve nüks yeri. Ann Göğüs Cerrahisi 2005; 80: 268–74; tartışma 274-5
- 161.Gu CD, Osaki T, Oyama T, et al. Tamamen rezeke edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların pN0 lenf düğümlerinde mikromet astatik tümör hücrelerinin tespiti: nüks ve sağkalım üzerindeki etkisi. Ann Surg 2002; 235: 133–9.
162. Riquet M, Gizli G, Debesse B. Akciğer segmentlerinin mediastinal düğümlere doğrudan lenfatik drenajı. 260 yetişkin üzerinde anatomik bir çalışma. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:623-32.
163. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, et al. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların prognozunda tek istasyonlu N2 hastalığının önemi. Ann Thorac Surg 2008;86:1626-30.
164. Wang X, Yan S, Lv C, et al. Lenf Nodu Metastazı Olmayan Akciğer Kanseri Hastalarının Sonuç Değerlendirmesi Üzerinde İntrapulmoner Lenf Nodu Alınmasının İhmal Edilmesinin Etkisi: Bir Eğilim Skoru Eşleştirme Analizi. Klinik Akciğer Kanseri 2017;18:e411-6.

