



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU
NEDENİYLE LOBEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE NÖTROFİL
LENFOSİT VE PLATELET LENFOSİT ORANININ
SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elerki AKSARAY

Antalya,2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU
NEDENİYLE LOBEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE NÖTROFİL
LENFOSİT VE PLATELET LENFOSİT ORANININ
SAĞKALIMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elerki AKSARAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alpay SARPER

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya,2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgi ve becerilerini paylaşarak bize yol gösteren ve her zaman minnettar kalacağım çok değerli hocalarım Prof. Dr. Alpay Sarper'e, Prof. Dr. Levent Dertsiz'e, Prof. Dr. Abdullah Erdoğan'a, Prof. Dr. Makbule Ergin'e ve Doç. Dr. Hakan Keskin'e;

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, bölümümüzün kıymetlileri Nedim Cengiz ve Ali Murat Tuzcu'ya;

Asistanlık boyunca sevinci, heyecanı, üzüntüyü birlikte yaşadığımız, her zorluğu beraber aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma;

Ameliyathanedeki ilk günümünden son günüme kadar her zaman yanımda olan, tecrübelerini benimle paylaşan hemşiremiz, canım ablam Hacer Karagül'e, personelimiz Hakan Öner'e;

Poliklinikte her işimize koşan, yardımını hiç esirgemeyen biricik sekreterimiz Ayşe Yılmaz'a;

Servis, ameliyathane, yoğun bakım ve poliklinikte beraber çalıştığım tüm doktor, hemşire, sekreter ve personellere;

Doğduğum günden bugüne en büyük destekçilerim, beni özveri ile büyüten canım annem Yasemin Kalkan ve canım babam Erkan Kalkan'a;

Sevgisini, desteğini her daim hissettiğim, yanımdayken hayata umutla bakabildiğim, birlikte yürümekten keyif aldığım yol arkadaşım, eşim Dr. Eren Erdi Aksaray'a;

Ve beni ben yapan, varlığı ile anlamlandığım, sonsuz sevginin bendeki karşılığı, oğlum Demir Aksaray'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	3
2.1.1. Diğer Risk faktörleri	4
2.2. Akciğer Kanseri Tarama Yöntemleri	6
2.2.1. Semptom ve Bulgular	6
2.2.2. Radyolojik Değerlendirme	7
2.2.3. Örneklemeler.....	7
2.3. Akciğer Kanseri Sınıflaması ve Sitolojik Özellikleri	8
2.4. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri ve Alt Tipleri	10
2.4.1. Adenokarsinom	10
2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	11
2.4.3. Büyük Hücreli Karsinom.....	11
2.4.4. Adenoskuamöz Karsinom.....	11
2.4.5. Nöroendokrin Tümörler.....	11
a. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi Seçenekleri.....	12
b. Cerrahi Tedavi.....	13
i. Segmentektomi.....	13
ii. Lobektomi	14
iii. Pnöminektomi	14
c. Prognostik Faktörler.....	15
i. KHDAK TNM Evrelemesi	15
ii. Genetik ve Moleküler Belirteçler.....	18

iii. Hasta ile ilgili diğer faktörler	19
d. KHDAK’de Cerrahi Tedavi Sonrası Sağkalım	20
e. Enflamasyonun Kanser Gelişimindeki Rolü	21
f. Hematolojik Parametreler ve Prognostik Değerleri.....	22
3. MATERYAL METOD	24
3.1. Çalışmaya Alma Kriterleri.....	24
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	24
3.2.1. Verilerin Analizi	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR	61
7. ÖZET.....	64
8. ABSTRACT	65
9. KAYNAKLAR.....	66
10. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-1. Etik Kurul Onayı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
NLR	Nötrofil/lenfosit oranı
PLR	Platelet/lenfosit oranı
VATS	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz
TKI	Tirozin kinaz inhibitörleri
LCNEC	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
NOS	Tanımlanmamış Hastalık
LCNEM	Nöroendokrin morfolojili büyük hücreli karsinom
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
IASLC	Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği
ATC	Amerikan Toraks Derneği
ERS	Avrupa Solunum Derneği
PD-L1	Programlanmış hücre ölümü ligandı-1
PS	Performans durumu
DM	Diyabetes mellitus
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KAH	Koroner arter hastalığı
IL-6	İnterlökin-6
TNF-α	Tümör nekroz faktörü-alfa
IL-1β	İnterlökin-1 beta
RDW	Kırmızı hücre dağılım genişliği
CI	Güven aralığı

SE	Standart hata
LMR	Lenfosit monosit oranı
NO₂	Nitrojen Dioksit
STAS	Hava boşlukları içinde yayılım



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Trakea, bronş ve akciğer kanseri mutlak insidansı 2022.....	4
Şekil 2.2.	TNM evrelemesi.....	17
Şekil 2.3.	Hasta akış şeması	25
Şekil 3.1.	Tüm hastaların sağ kalım tablosu.....	33
Şekil 3.2.	Kümülatif Sağ kalım Kaplan-Meier eğrisi	33
Şekil 3.3.	Cinsiyetlere göre sağkalım eğrileri	34
Şekil 3.4.	Yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri	35
Şekil 3.5.	Sigara içme durumuna göre sağ kalım eğrileri.....	36
Şekil 3.6.	Hipertansiyon varlığına göre sağkalım eğrileri.....	37
Şekil 3.7.	KAH/ kalp yetmezliği ile sağkalım eğrileri	38
Şekil 3.8.	Kronik böbrek hastalığı varlığına göre sağkalım eğrileri.....	39
Şekil 3.9.	Patolojik lenf nodu varlığına göre sağkalım eğrileri.....	41
Şekil 3.10.	Tümör lokalizasyonuna göre sağkalım eğrileri.....	42
Şekil 3.11.	Patolojik tanıya göre sağkalım eğrileri.....	43
Şekil 3.12.	TNM evresine göre sağkalım eğrileri.....	44
Şekil 3.13.	Evreye göre sağkalım eğrileri	45
Şekil 3.14.	Hemoglobin değerlerine göre sağkalım eğrileri.....	48
Şekil 3.15.	NLR değerlerine göre sağkalım eğrileri.....	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Akciğer Kanserinde Doku Tanısı Yöntemleri	8
Çizelge 2.2.	Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması	9
Çizelge 3.1.	Hastaların özellikleri	28
Çizelge 3.2.	Post-op birinci ayda komplikasyonlar	29
Çizelge 3.3.	Cerrahiye ve tümör özelliklerine yönelik veriler.....	30
Çizelge 3.4.	Tümör evresi ve patoloji sonuçlarına yönelik bilgiler.....	31
Çizelge 3.5.	Hematolojik parametreler ve NLR, PLR oranları	32
Çizelge 3.6.	Cinsiyetlere göre Kaplan-Meier analizi ve cox regresyon analizi.	34
Çizelge 3.7.	Yaş grupları Kaplan-Meier analizi ve yaşı cox regresyon analizi	35
Çizelge 3.8.	Sigara içme durumu Kaplan-Meier analizi.....	36
Çizelge 3.9.	Hipertansiyona göre göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi	37
Çizelge 3.10.	KAH/kalp yetmezliği ve Kaplan-Meier ve regresyon analizi	38
Çizelge 3.11.	Kronik böbrek hastalığı- Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi	39
Çizelge 3.12.	Sağkalım açısından farklılık görülmeyenler.....	40
Çizelge 3.13.	Patolojik lenf noduna göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi	41
Çizelge 3.14.	Tümör lokalizasyonuna göre Kaplan-Meier analizi	42
Çizelge 3.15.	Cerrahi tekniğe göre Kaplan-Meier ve Log-rank testi	43
Çizelge 3.16.	Patolojik tanıya göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi	44
Çizelge 3.17.	TNM evresine göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi	45
Çizelge 3.18.	Evreye göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi	46
Çizelge 3.19.	Hematolojik değerlerin sağkalım üzerine etkisi	46
Çizelge 3.20.	Tespit edilen faktörlerin sağ kalım üzerine etkisi.....	47
Çizelge 3.21.	Hemoglobin değerlerine göre Kaplan-Meier analizi.....	49
Çizelge 3.22.	NLR değerlerine göre Kaplan-Meier analizi.....	50

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) 2021 yılı verilerine göre dünyada en sık görülen kanser türüdür ve kanser ile ilişkili ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir (1,2).

Akciğer kanseri, histolojik alt tiplerine göre sınıflandırılmakta olup; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmakta ve tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi veya kombine tedaviler bulunmaktadır (3–6).

Cerrahi tedavi, uygun evredeki KHDAK hastalarında tercih edilen tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Bu tedavi genellikle akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonunu içermektedir. Cerrahi tedavi sonrasında hastaların prognozu ve sağkalım süreleri çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu faktörlerin başında hastalığın evresi, tümörün patolojik özellikleri, hastanın genel sağlık durumu ve inflamatuvar yanıt göstergeleri gelmektedir (7,8).

Son yıllarda inflamasyon ve immün yanıtın kanser prognozundaki rolü üzerine çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıt göstergeleri olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi biyobelirteçler, çeşitli kanser türlerinde prognozu öngörmeye önemli göstergeler olarak kabul edilmeye başlanmıştır (9–12). NLR ve PLR, hematolojik parametreler olup basit ve maliyeti düşük testler ile kolayca ölçülebilmektedir (13).

Ülkemizde ve dünyada akciğer kanseri tanılı hastaların tedavi başarısını, komplikasyonlarını, mortalitesini, sağkalımını öngören parametreleri göstermeye yönelik benzer şekilde çeşitli çalışmalar mevcuttur (14–22).

Bu çalışmayı yapma nedenimiz KHDAK hastalarının beklenen yaşam sürelerini öngörebilecek farklı parametrelerin tespit edilmesi ile hastaların

takiplerinde seçilen tedavi yöntemlerinin ve takip süreçlerinin kalitesinin arttırılmasına duyulan ihtiyacın devam etmesidir.

Çalışmanın amacı, KHDAK hastalarının cerrahi tedavi sonrası sağkalımına yönelik öngörücü parametreleri tespit etmek, varsa birbirine üstünlüklerini analiz etmek ve literatüre katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

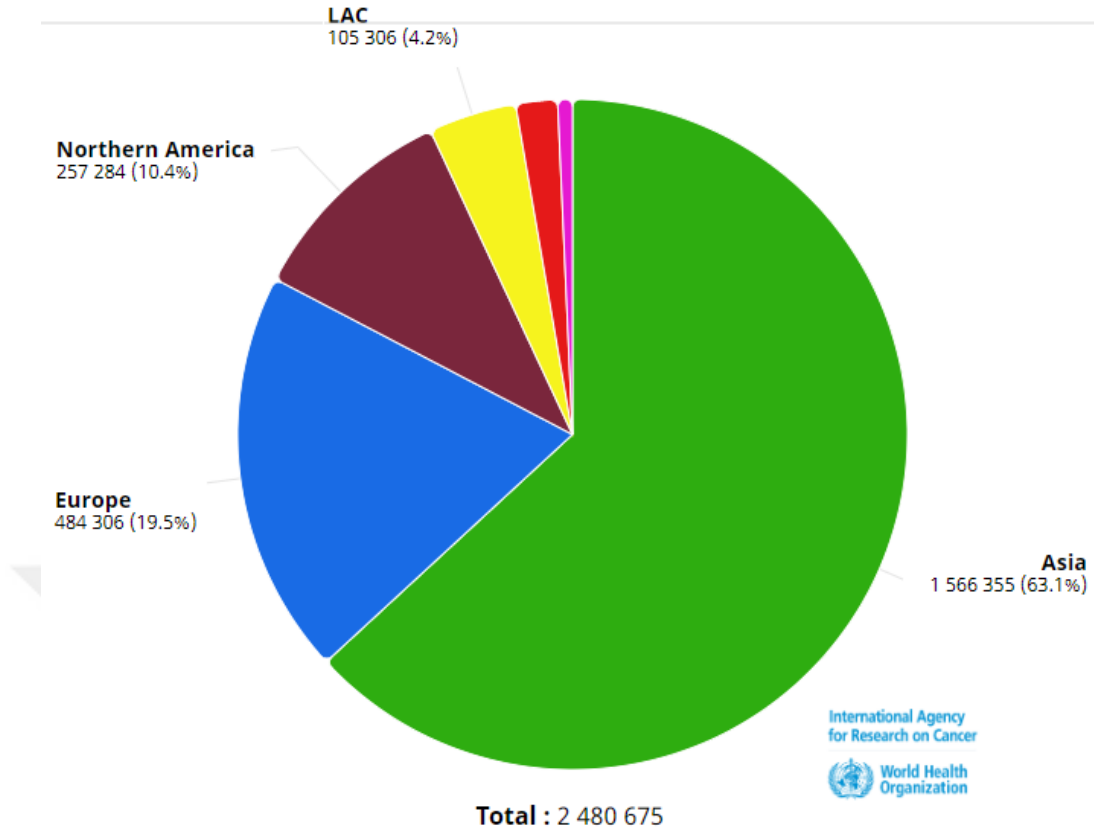
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akciğer kanseri dünya genelinde en fazla tanı konulan kanser türlerinden biri olup, kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Her yıl yaklaşık 2,4 milyon yeni vaka teşhis edilmekte ve akciğer kanseri nedeniyle yılda yaklaşık 1,8 milyon kişi hayatını kaybetmektedir (2). Türkiye’de akciğer kanseri insidansı erkeklerde daha yüksektir ve yıllık insidans oranı erkeklerde 66/100.000, kadınlarda ise 8,1/100.000’dir (23).

Akciğer kanseri vakalarının çoğunluğu ileri evrede tanı almaktadır. Beş yıllık sağkalım oranı genel olarak %15 civarındadır ancak erken evrede tanı alan hastalarda bu oran daha yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa ülkelerinde sigara karşıtı kampanyalar yapılması sonucunda akciğer kanseri insidansı erkeklerde azalma eğilimindeyken, kadınlarda sigara kullanımındaki artış nedeniyle insidansının arttığı görülmektedir (24).

Akciğer kanseri, erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Erkeklerde akciğer kanseri insidansı tütün tüketimindeki farklılıklar nedeniyle kadınlara göre iki kat daha fazladır. Ortalama tanı yaşı 70’tir ve akciğer kanseri tanısı alan kişilerin büyük çoğunluğu 55-74 yaş aralığındadır (1,25).

Dünya Sağlık Örgütü Kanser Araştırma Ajansı tarafından 2022’de tahmini akciğer kanseri prevalansının 19,5’inin Avrupa, %63,1’inin Asya, %10,4’ünün Kuzey Amerika kıtasında olduğu gösterilmiştir. 2022 yılı verilerine göre akciğer kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı Afrika kıtasında 6,3/100,000, Latin Amerika 12,1/100,000, Kuzey Amerika 31,9/100,00, Avrupa 28,8/100,000, Okyanusya 23,4/100,000, Asya 25,2/100,000 olarak görülmüştür (26). Mutlak insidans oranları **Şekil 2.1**’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Trakea, bronş ve akciğer kanseri mutlak insidansı 2022

Kaynak: <https://gco.iarc.who.int>

Asya kıtasında akciğer kanseri oldukça yaygın olup hem insidans hem prevalansta en yüksek bölge olduğu görülmektedir.

Akciğer kanserinin gelişiminde çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. En önemli risk faktörü sigara içimidir. Sigaranın, akciğer kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %85'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (27). Sigara dumanında bulunan çeşitli karsinogenik maddeler bronş epitelyum hücrelerinde DNA hasarına yol açarak kanser gelişimini tetiklemektedir. Pasif sigara içiciliği de akciğer kanseri riskini artırmaktadır (28,29).

2.1.1. Diğer Risk faktörleri

Diğer önemli risk faktörleri arasında asbest maruziyeti, radon gazı, hava kirliliği, mesleki kimyasal maruziyetler, kronik akciğer hastalıkları, diyet ve genetik yatkınlık bulunmaktadır (30,31).

- ***Asbest Maruziyeti***

Asbest, inşaat ve otomotiv endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir mineraldir ve uzun süreli maruziyet akciğer kanseri riskini önemli ölçüde artırmaktadır (32). Asbest lifleri solunduğunda, akciğer dokusunda birikerek inflamasyon ve hücresel hasara yol açar ve bu da zamanla kanser gelişimini tetikler (32). Asbest ve sigaranın birlikteliği kanser gelişmesi üzerine sinerjistik etki yaratmaktadır.

- ***Genetik Yatkınlık***

Ailede akciğer kanseri öyküsü olan bireylerde hastalık riski daha yüksek görülmektedir. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan kişilerde riskin 2-4 kat artışı gösterilmiştir (33). Genetik yatkınlık ise bazı DNA tamir genlerindeki mutasyonlar veya diğer genetik anormalliklerle ilişkilendirilmektedir. Genç hastalarda görülen akciğer kanserinin daha çok genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (34–36).

- ***Hava Kirliliği***

Hava kirliliği, özellikle ince partikül maddeler ve nitrojen dioksit gibi kirleticiler akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Endüstriyel bölgelerde ve büyük şehirlerde yaşayan bireyler daha fazla hava kirliliğine maruz kaldıkları için akciğer kanseri riski de artmaktadır (37).

- ***Mesleki Kimyasal Maruziyetler***

Madencilik, inşaat, metal işleme ve kimya endüstrisinde çalışanlar bu tür kanserojen kimyasallara daha fazla maruz kalmaktadır. Bu kimyasallar arasında arsenik, krom, nikel ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bulunmaktadır (38).

- ***Kronik Akciğer Hastalıkları***

Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan erkeklerde akciğer kanseri riski artmıştır. Diğer hastalıkları arasında; idiyopatik pulmoner fibrozis, alfa 1 antitripsin eksikliği, skleroderma ilişkili akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalıkları gelmektedir.

2.2. Akciğer Kanserinde Tarama Yöntemleri

2.2.1. Semptom ve Bulgular

Hastaların çoğu semptomatiktir ve bu semptomlar tümörün kendisinden, uzak metastazından veya paraneoplastik sendromundan kaynaklanabilir. Kocher ve ark.nın yaptığı çalışmada en sık görülen şikayet öksürüktür (%54.7). Öksürüğün sebebi olarak bronşial iritasyon veya tümör obstrüksiyonuna sekonder gelişen pnömoni sayılabilir. Bunu sırasıyla nefes darlığı (%45.3), ağrı (%37.8) ve kilo kaybı (%35.9) izler. Daha düşük oranlarda da hemoptizi, disfaji, wheezing, stridor, kemik ağrısı, vena cava superior sendromu ve ateş görülebilir.

Göğüs ağrısının olması, tümörün parietel plevraya veya göğüs duvarına invaze olduğunu gösterebilir. Superior sulcus tümörlerinde, brakial pleksus tutulumuna bağlı olarak omuz ağrısı, elin tenar kaslarında parestezi, parezi, atrofi, myozis, ptosis, anhidrozis görülebilmektedir.

Frenik sinir tutulumu varsa, o taraf diafragmada elevasyon, paralizi ve dispne; rekürren laringeal sinir tutulumu varsa da ses kısıklığı, öksürük olabilir. Mediastene yakın lezyonlarda venöz yapıların invazyonuna sekonder, superior vena cava sendromu gelişebilir.

Akciğer kanseri en sık karaciğer, kemik, adrenal bez, plevra, beyin olmak üzere çeşitli bölgelere metastaz yapabilir. Hastalarda metastaz varlığında da metastazın lokalizasyonuna göre çeşitli semptomlar görülür.

Baş ağrısı, bulantı, kusma, görme kaybı, ekstremitelerde güçsüzlük, his kaybı, nöbet öyküsü gibi durumlarda santral sinir sistemi metastazı araştırılmalıdır.

Karaciğer metastazları genelde asemptomatiktir; karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. Adrenal bez metastazı da genelde asemptomatik olmakla birlikte karın veya sırt ağrısı görülebilir.

Kemik metastazlarında ise yaygın vücut ağrısı, kan değerlerinde alkalin fosfataz ve kalsiyumda artış görülebilir.

Paraneoplastik sendromlar, tümörden veya metastazından bağımsız olarak, salgılanan sitokinlere, hormonlara, mediatörlere bağlı görülen sistemik belirtilerdir. En sık olarak akciğer kanseri ile ilişkilidir. Uygunsuz ADH salınımı, hiperkalsemi, hipoglisemi, hipertiroidizm, cushing sendromu, laktik asidoz, hipoürisemi, çomak parmak, IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, anemi, trombositoz, hipereozinofili, trombositopenik purpura, dissemine intravasküler koagülopati, polimiyozit, ateş, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon gibi örnekleri vardır.

2.2.2. Radyolojik Değerlendirme

Akciğer kanseri tanısında ve tedavi takibinde radyolojik görünütlemeler önemli bir yer tutar. İlk olarak düşük maliyet, kolay ulaşım, radyasyon dozunun az olması sebebiyle akciğer grafisi tercih edilir.

Röntgende şüpheli bir lezyon görülmesi halinde veya anamnez fizik muayenede akciğer kanserinden şüphelenilmesi halinde direkt olarak, kontrendike değilse kontrastlı toraks tomografisi istenir. Kontrastlı tomografi tümörün lokalizasyonu, çevre dokular ile ilişkisi, eşlik eden atelektazi veya plevral efüzyon varlığı ve mediastinal lenf nodları hakkında daha detaylı bilgi vermektedir.

Hastalığın tanı, evreleme, tedaviye yanıt ve takibinde ise yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntem ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)'dir. PET'in dezavantajı; enfeksiyon, travma gibi durumlarda yanlış pozitif; düşük dereceli tümörlerde ise yanlış negatif sonuçlar vermesidir.

Manyetik Rezonans (MR), tanı ve takipte çok sık kullanılmamakla birlikte göğüs duvarına invazyon, vasküler, nöral invazyon gibi lokal invazyon durumlarında veya uzak organ metastazlarının araştırılmasında önemli yer tutmaktadır.

2.2.3. Örneklem

Hastanın tümör lokalizasyonu, mediastinal lenf nodlarının varlığı, metastaz durumu, yaşı, eşlik eden komorbiditeleri gibi pek çok durum analiz edildikten sonra hasta için en az invaziv ve en uygun yöntem ile doku tanısına gidilmelidir. Bunun için birçok yöntem bulunmaktadır;

Çizelge 2.1. Akciğer Kanseri Doku Tanısı Yöntemleri

Tanısal Yöntem	Yorum
Balgam sitolojisi	İlk istenecek, noninvaziv tetkik. Santral lezyonlarda tanı olasılığı daha yüksek. En az üç kez istenilmeli.
Bronkoskopi ile fırçalama, lavaj, forceps biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyonu	Santral lezyonlarda tanı oranı yüksek, en az beş adet biyopsi alınması önerilmekte.
Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)	Santral lezyonlarda ve mediastinal/hiler lenf nodu değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.
Torasentez (Plevral sıvı sitolojisi)	En az 20-50 ml örnek alınacak şekilde, tanısal olmaması halinde en az iki kez yapılmalı.
Biyopsi/İnce iğne aspirasyon biyopsisi	Palpabl lenf nodlarında kullanılır.
Görüntüleme Eşliğinde Transtorasik Biyopsi	Periferik lezyonda etkili, BT eşliğinde tanısal başarısı periferik malign lezyonlarda %75-100 iken benign lezyonlarda %25-90 arasındadır.
Mediastinoskopi	Mediastinal lenf nodlarının örneklenmesinde altın standart
Video yardımcı torakoskopik cerrahi/torakotomi	Diğer tanısal işlemler ile tanı konulamadığında veya tanı ve tedavi amaçlı

2.3. Akciğer Kanseri Sınıflaması ve Sitolojik Özellikleri

Akciğer kanser sınıflaması 2021 yılında WHO tarafından yenilenmiştir. (Çizelge 2.2). Yeni sınıflamada STAS'ın (hava boşlukları içinde yayılım) önemi, adenokarsinomda hücrelerin histolojik yüzdelerinin önemi ve moleküler testlerin tanıdaki yeri vurgulanmıştır.

Çizelge 2.2. Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması (WHO 2021)

Epitelyal Tümörler
a. Adenokarsinom Preinvaziv lezyonlar -Atipik adenomatöz hiperplazi -Adenokarsinoma in situ (Müsinöz, nonmüsinöz) Minimal invaziv adenokarsinom (Müsinöz, nonmüsinöz) İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid) İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik tip adenokarsinom
b. Skuamöz hücreli karsinom Skuamöz hücreli karsinoma in situ Keratinize skuamöz hücreli karsinom Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom Bazaloid tip skuamöz hücreli karsinom
c. Büyük hücreli karsinom
d. Adenoskuamöz karsinom
e. Nöroendokrin neoplazmlar * Prekürsör lezyonlar; diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi * Nöroendokrin tümörler; tipik karsinoid tümör, atipik karsinoid tümör * Nöroendokrin karsinom; küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom
f. Sarkomatoid karsinomlar Pleomorfik karsinom (İğsi hücreli, dev hücreli karsinom) Karsinosarkom Pulmoner blastom
g. Diğer Epitelyal Tümörler Torasik SMARCA4 eksikliği olan farklılaşmamış tümör NUT karsinom
h. Tükrük bezi tipi tümörler Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Hyalinize şeffaf hücreli karsinom

2.4. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri ve Alt Tipleri

KHDAK, akciğer kanserinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır ve KHAK'dan histolojik, klinik ve genetik özellikleri bakımından farklılık göstermektedir. KHDAK yavaş büyüme eğiliminde olup genellikle daha lokalize kalmakta ve tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Histolojik olarak üç ana alt tipe ayrılır: adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom (3,39).

2.4.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom, KHDAK alt tipleri arasında en sık görülen histopatolojik tiptir ve tüm KHDAK vakalarının yaklaşık %40-50'sini oluşturur. Genellikle akciğer periferinde yer alır ve sigara içmeyenlerde de yaygın olarak görülür (39,40). Adenokarsinomlar, bronko-alveolar karsinom gibi daha yavaş seyirli alt tiplere ayrılmaktadır (41).

Adenokarsinomlar bronko-alveolar hücrelerden kaynaklanır ve genellikle sigara içmeyen kadınlarda daha sık görülür. Mikroskopik olarak bez yapıları, asiner yapılar, papiller yapılar veya solid büyüme paternleri göstermektedir. Mûsin üretimi adenokarsinomlar için tipik bir özelliktir. Genel olarak lepidik baskın tümörler, asiner veya papiller baskın adenokarsinomdan daha iyi bir prognoza sahiptir; mikropapiller ve solid ağırlıklı tümörler en kötü prognoza sahiptir. TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktörü-1) pozitifliği gibi immünohistokimyasal belirteçler ile EGFR mutasyonları, ALK re-aranjmanları gibi moleküler özellikler görülmektedir (42).

Spread through air spaces (STAS), ana tümörün sınırındaki hava boşluklarından yayılan tümör hücrelerini tanımlamak için kullanılan, yeni bir invazyon paternidir (43–45). Tümör hücrelerinin rastgele dizilmiş kenarlarının tümör-normal doku sınırında yerleşmesi STAS'ı destekleyebilmektedir (44,45). STAS, lobektomi yapılan hastalara göre sınırlı rezeksiyon yapılan hastalarda daha sık görülmekte olup daha kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur (43,45).

2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, KHDAK'ın ikinci en sık görülen alt tipidir ve genellikle büyük bronşlarda ve daha santral bölgelerde görülmektedir. Sigara içimi ile güçlü bir ilişkisi vardır (46,47). Bu tümör tipi, keratinizasyon ve interselüler köprüler gibi belirgin histolojik özelliklere sahiptir (48). Skuamöz hücreli karsinomda, klinik olarak p53 mutasyonları ve FGFR1 amplifikasyonları gibi moleküler değişiklikler görülmektedir (42).

2.4.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom kötü diferansiye bir tümör tipidir ve büyük, pleomorfik hücreler içerir. Genellikle periferik akciğer dokusunda yer alır ve hızlı büyüme eğilimindedir. Büyük hücreli karsinomlar, erken metastaz yapma potansiyeline sahiptir ve diğer alt tiplere göre daha agresif seyir göstermektedir (49,50). Bu tümör tipi, immünohistokimyasal olarak TTF-1 negatif ve p40 negatif olabilir ve dışlama tanısı ile cerrahi örnekten tanıya gidilir (51).

2.4.4. Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinom hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom özelliklerini taşıyan nadir bir tümör tipidir. Genellikle daha agresif seyreder ve tedaviye yanıtı diğer alt tiplere göre daha az görülmektedir. Bu tümörler hem TTF-1 hem de p40 pozitif olabilmekte hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom tedavisi uygulanmaktadır (52).

2.4.5. Nöroendokrin Tümörler

Akciğerin bronkopulmoner epitelindeki nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır. Küçük hücreli karsinomlar ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar hızlı ilerleyen, kötü prognozlu ve yüksek dereceli tümörler iken, tipik karsinoid tümörler ve atipik karsinoid tümörler daha iyi prognozlu, düşük ve orta dereceli tümörlerdir. Tipik karsinoid tümörler genellikle yavaş büyür ve cerrahi sonrası tam kür sağlanabilmektedir. Atipik karsinoid tümörler ise tipik karsinoid tümörlere göre daha agresif davranış gösterir ve metastaz yapma olasılıkları daha yüksektir(53).

a. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavi Seçenekleri

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde bulunduğu evreye göre farklı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Tedavi seçenekleri; cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içermektedir. Hastanın genel durumu, kanserin evresi ve moleküler özelliklerine göre tedavi planı belirlenmektedir.

Evre I ve II KHDAK vakalarında, cerrahi müdahale temel yaklaşımdır. Erken evre KHDAK hastalarında optimal prosedür olarak lobektomi uygulanmaktadır. Video yardımcı torakoskopik cerrahi de torakotomiye alternatif olarak uygulanmakta olup, minimal invaziv olması, daha az postoperatif ağrı ve daha hızlı iyileşme süreci ile ilişkili olması sebebiyle tercih edilmektedir (54,55).

Evre III KHDAK heterojen bir grup olup, tedavide kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahale ve kombinasyonları kullanılmaktadır. Lokal ileri evre (evre 3) N0-N1 pozitif hastalarda tedavi genellikle primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır (6). Preoperatif lenf nodu değerlendirilirken non-bulky N2 lenf nodu tespit edilirse bu hastalar potansiyel rezektabl kabul edilebilir, eş zamanlı kemoradyoterapi verilebilir veya neoadjuvan kemoterapi uygulanabilir (56).

Bulky N2 ve N3 pozitif düşünülen hastalar unrezektabl kabul edilir ve genellikle tedavi seçenekleri eş zamanlı kemoradyoterapidir. Kemoterapi genellikle platin bazlı olup sisplatin ve etoposid kombinasyonu sıkça tercih edilir (57,58)

Evre IV KHDAK'de tedavinin amacı, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve tedavinin yan etkilerini minimize ederek yaşam süresini uzatmaktır. Bu evrede, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Kemoterapi, genellikle platin bazlı rejimler (sisplatin veya karboplatin ile birlikte paklitaksel, docetaksel veya pemetrexed) ile uygulanır (59). PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab) gibi immünoterapötik ajanlar, özellikle yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda etkinlik göstermektedir (60).

Cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedaviler, geride kalan kanser hücrelerini yok etmek amacıyla kullanılmaktadır. Platin bazlı kemoterapi protokolleri yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Neoadjuvan tedaviler ise cerrahi öncesi uygulanarak genellikle tümörün boyutunu küçültmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu tedavi

yaklaşımları, hastaların genel durumu ve kanserin moleküler durumuna göre seçilmektedir (62,63).

KHDAK tedavisinde, moleküler hedeflere yönelik tedaviler günümüzde önemli bir yer tutmaktadır. EGFR, ALK ve ROS1 gibi moleküler hedefler üzerinde etkili olan tedaviler, özellikle bu genetik mutasyonları taşıyan hastalarda kullanılır. EGFR mutasyonu pozitif hastalarda, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI; gefitinib, erlotinib, afatinib) kullanılırken, ALK pozitif hastalarda ALK inhibitörleri (crizotinib, ceritinib, alectinib) tercih edilmektedir. Bu tedaviler, kemoterapiye kıyasla daha spesifik olup kanser hücrelerini doğrudan hedef alarak sağlam hücrelere zarar verme olasılığını azaltmaktadır (64–66).

KHDAK tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenir. Genellikle tıbbi onkoloji, göğüs cerrahisi, göğüs hastalıkları, radyasyon onkolojisi, patoloji ve diğer uzmanlık alanları hastaya özgü en uygun tedaviye birlikte karar vermektedir. Multidisipliner ekip tedavi planını hastanın genel durumu, tümörün moleküler profili ve evresine göre çok yönlü ve detaylı değerlendirerek düzenlemektedir (67,68).

b. Cerrahi Tedavi

KHDAK’da cerrahi tedavi özellikle erken evrelerde (Evre I ve II) en etkili tedavi yöntemidir. Anatomik rezeksiyonlar tümörün bulunduğu lobun veya segmentin çıkarılmasını ve mediastinal lenf nodlarının örneklenmesini içerir. Küratif cerrahi tedavi seçenekleri arasında segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi bulunmaktadır.

i. Segmentektomi

Segmentektomi, bir veya birden fazla akciğer segmentinin anatomik olarak çıkarılmasıdır. Akciğer parankimi mümkün olduğunca korunur. Solunum rezervleri kısıtlı olan veya eşlik eden komorbid hastalıkları nedeniyle lobektomiye tolere edemeyecek hastalarda veya tümör boyutu küçük olan erken evre hastalarda tercih edilebilir.

ii. Lobektomi

Lobektomi, akciğerin bir lobunun cerrahi olarak çıkarılmasıdır ve KHDAK'nin cerrahi tedavisinde en sık uygulanan prosedürlerden biridir (69).

Genellikle erken evre hastalarda endikedir. Lobektomi kararı verilirken tümörün boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu olup olmaması gibi faktörler değerlendirilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan veya seçilmiş N2 pozitifliği olan evre III KHDAK hastalarında da lobektomi uygulanabilmektedir, bu durumda genellikle cerrahi öncesi veya sonrası ek tedaviler (neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi/radyoterapi) gerekmektedir (70,71).

Açık cerrahi, geleneksel yöntem olup, torakotomi adı verilen bir insizyonla yapılmaktadır. Direkt görüş ve erişim sağlar ancak postoperatif ağrı daha fazla ve iyileşme süresi daha uzundur. VATS ise minimal invaziv bir yöntemdir ve genelde birkaç küçük insizyon ile gerçekleştirilmektedir. Postoperatif ağrı ve komplikasyonlar daha az olup, iyileşme süresi daha hızlıdır. VATS, erken evre KHDAK tedavisinde giderek daha fazla tercih edilmektedir (72).

Lobektomi yüksek başarı oranına sahiptir. Tümörün tamamen çıkarılması, hastalığın relaps riskini azaltmakta ve uzun dönem sağkalımı arttırmaktadır. Ancak cerrahi işlem; ileri yaş veya ek hastalıklara sahip olan hastalarda daha çok olmak üzere kanama, enfeksiyon ve solunum problemleri gibi komplikasyonların görülme riskini arttırmaktadır (72–74).

iii. Pnömonektomi

Pnömonektomi, sağ veya sol ana pulmoner arter, ven ve ana bronşun kesilerek o taraftaki akciğer dokusunun tamamen çıkarılmasıdır. Genellikle santral yerleşimli veya fissür tutulumu olan tümörlerde uygulanır. Ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilir ancak günümüzde gelişen, iyileşen yoğun bakım uygulamaları ve artan tarama yöntemleri sayesinde erken tanı ve tedavi olanakları sebebiyle mortalite ve komplikasyon oranları azalmıştır. Post operatif komplikasyonlar genellikle akciğer ve kardiyak kökenlidir. İleri yaş, ek hastalıklar, neoadjuvan kemoterapi verilmesi gibi çeşitli etkenler komplikasyon riskini arttırmaktadır.

c. Prognostik Faktörler

i. KHDAK TNM Evrelemesi

TNM evrelemesi, tümörün boyutu (T), nodal (N) ve metastatik (M) yayılımına dayanmaktadır (75,76). Thoracic Oncology dergisinde “The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer” başlığı ile dokuzuncu TNM sınıflaması 2024 Mart ayında yayınlanmıştır (75).

- ***T Kategorisi (Tümör)***

TX: Primer tümör değerlendirilemez.

T0: Primer tümör yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: Ana bronş tutulumu olmadan, akciğer veya viseral plevra ile çevrili olan, 3 cm veya daha küçük tümör

T1a: Tümör 1 cm veya daha küçük.

T1b: Tümör 1-2 cm arasında.

T1c: Tümör 2-3 cm arasında.

T2: Tümör 3-5 cm arasında veya 5 cm ve altında olup karinayı invaze etmeden karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör veya viseral plevrayı invaze eden veya hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.

T2a: Tümör 3-4 cm arasında.

T2b: Tümör 4-5 cm arasında.

T3: Tümör 5 cm’den büyük ama 7 cm’den küçük veya doğrudan göğüs duvarına invazyon (superior sulcus tümörleri) veya frenik sinire, pariyetal plevraya, parietal perikarda invazyon veya primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller.

T4: Tümör 7 cm’den büyük veya doğrudan diafragma, mediastinum, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra cisimlerine yayılmış.

- ***N Kategorisi (Nodal)***

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: İpsilateral peribronşial, hiler veya intrapulmoner lenf nodu metastazı.

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı.

N2a: Tek bir N2 istasyonunda metastaz.

N2b: Birden fazla N2 istasyonunda metastaz.

N3: Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalene veya supraklaviküler lenf nodu metastazı.

- ***M Kategorisi (Metastaz)***

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

M1a: Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon.

M1b: Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz.

M1c: Birden fazla uzak metastatik odak var.

M1c1: Tek bir organ sisteminde birden fazla ekstratorasik metastaz var.

M1c2: Birden fazla organ sisteminde birden fazla ekstratorasik metastaz var.

KHDAK evrelemesi;

Evre I: Tümör küçük (T1 veya T2), lenf nodu metastazı yok (N0), metastaz yok (M0).

Evre IA: T1a veya T1b veya T1c, N0, M0.

Evre IB: T2a veya T2b, N0, M0.

Evre II: Tümör büyük ve yakındaki yapıları içerebilir (T2 veya T3), N1 olabilir, metastaz yok (M0).

Evre IIA: T2b, N0, M0.

Evre IIB: T1 veya T2, N1, M0 veya T3, N0, M0.

Evre III: Tümör büyük veya yayılmış (T3 veya T4), N2 veya N3 olabilir, metastaz yok (M0).

Evre IIIA: T1 veya T2 veya T3, N2a, M0.

Evre IIIB: T2a veya T2b veya T3, N2b, M0.

Evre IIIC: T4, N3, M0.

Evre IV: Uzak metastaz var (M1).

Evre IVA: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1a veya M1b.

Evre IVB: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1c1 veya M1c2 (Şekil 2.2) (75).

TABLE TNM stage grouping according to the proposed 9 th edition of the TNM classification of lung cancers						
T/M	Label	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural, pericardial effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extra-thoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple extra-thoracic lesions in a single organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple extra-thoracic lesions in multiple organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Şekil 2.2. TNM evrelemesi

Kaynak: Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024

ii. Genetik ve Moleküler Belirteçler

KHDAK için prognoz ve sağkalımı belirlemek üzere çeşitli genetik ve moleküler belirteçler kullanılmaktadır.

- ***Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Mutasyonları***

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) mutasyonları KHDAK'nin özellikle adenokarsinom alt tipinde sıkça görülmektedir. Bu mutasyonlar, hücre proliferasyonu ve survival yollarını aktive etmektedir. EGFR mutasyonları taşıyan hastalar EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) karşı iyi yanıt verirler, bu da sağkalımı artırabilir (77,78).

- ***Anaplastik Lenfoma Kinaz Re-aranjmanları***

Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) pozitif tümörler, ALK inhibitörleri ile tedavi edilmektedir. Genellikle genç, sigara içmeyen hastalarda görülmektedir (65,79).

- ***ROS1 Re-aranjmanları***

ROS1 re-aranjmanları, KHDAK hastalarının küçük bir grubunda görülmektedir. Bu genetik değişiklik, ROS1 inhibitörleri ile tedavi edilmektedir. ROS1 pozitif tümörler, genellikle genç ve sigara içmeyen hastalarda görülür ve bu hastalar hedefe yönelik tedavilere iyi yanıt vermektedir (80,81).

- ***Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (PD-L1) Ekspresyonu***

PD-L1 bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini öngörmede kullanılan önemli bir belirteçtir. KHDAK hastalarında yüksek PD-L1 ekspresyonu, immünoterapilere daha iyi yanıt ile ilişkilidir. Bu hastaların pembrolizumab ve nivolumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edildiğinde daha uzun sağkalım sürelerine sahip olabileceği gösterilmiştir (60,82).

- ***KRAS Mutasyonları***

KRAS mutasyonları, KHDAK'de yaygın olarak görülen genetik değişikliklerdir ve genellikle sigara içen hastalarda bulunur. KRAS mutasyonları tedaviye direnci artırabilir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. KRAS mutasyonlarına yönelik spesifik inhibitörler geliştirilmektedir (83,84).

- ***BRAF Mutasyonları***

BRAF mutasyonları, KHK'de nadir görülen mutasyonlardır ancak bu mutasyonları taşıyan hastalar için hedefe yönelik tedaviler mevcuttur. BRAF inhibitörleri ile yapılan tedaviler bu hastalarda yaşam süresini uzatabilmekte ve hastalığın kontrolünü sağlayabilmektedir (85,86).

iii. Hasta ile ilgili diğer faktörler

- ***Yaş***

Prognozda önemli bir faktördür. Genç hastalar genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir; yaşlı hastalarda ek sağlık sorunları daha yaygındır ve tedaviye yanıt daha kötüdür. Yaşlı hastalar aynı zamanda cerrahi ve diğer invaziv tedavilere karşı daha az toleranslı olmaktadır (87).

- ***Cinsiyet***

Kadın hastaların genel olarak erkek hastalara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonal ve genetik farklılıklar olduğu düşünülmektedir (88–91).

- ***Performans Durumu (PS)***

Hastanın performans durumu, bazı sınıflandırmalar (ECOG gibi) kullanılarak değerlendirilmekte ve prognozda önem arz etmektedir (93). İyi performans durumu olan hastalar (örneğin, ECOG 0-1) genellikle daha agresif tedaviler alabilmekte ve daha iyi yanıt verebilmektedir. Kötü performans durumu olan hastalar (ECOG 2-4) için ise daha sınırlı tedavi seçenekleri mevcuttur ve daha az sağkalım süreleri öngörülmektedir (92–94).

ECOG – WHO PERFORMANS SKALASI (PS)

Tam aktif, bütün aktivitelerini kısıtlama olmadan yapabilen hasta	0
Zorlu fiziksel durumlar kısıtlı, ancak ayakta ve hafif aktiviteleri yapabilen hasta	1
Ayakta ve öz bakımını yapabilen ancak herhangi bir işte çalışamayan ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebilen hasta	2
Öz bakımını yapmakta zorlanan, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatan veya sandalyede oturan hasta 3	3
Öz bakımını yapamayan, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı hasta	4

- **Komorbiditeler**

Hastanın sahip olduğu diğer sağlık sorunları da KHDAK prognozunu etkilemektedir. Örneğin, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabetes mellitus gibi durumlar prognozu ve sağkalım durumunu etkilemektedir (95,96) .

- **Sigara Kullanımı**

Sigara kullanımı hem KHDAK gelişiminde hem de prognozunda belirleyici bir faktördür. Sigara içmeye devam eden hastalar sigara içmeyenlere göre genellikle daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca sigaranın bırakılması tedavi sürecinde ve genel sağkalım üzerinde olumlu etki yapabilmektedir (97,98).

d. KHDAK’de Cerrahi Tedavi Sonrası Sağkalım

KHDAK’de cerrahi tedavi sonrası sağkalım oranları tümörün evresine, hastanın genel sağlık durumuna ve yapılan cerrahinin türüne bağlı olarak değişmektedir (99). Evre I ve II’de uygulanan cerrahi tedavi sonrası sağkalım oranları oldukça yüksektir. Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %60-80 arasında değişirken, Evre II hastalarda bu oran %40-50’lere düşmektedir (8,54).

Lobektomi yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %70-80 arasında değişmektedir. Pnömonektomi daha ileri evrelerde veya santral tümörlerde uygulanmakta olup daha yüksek komplikasyon riskine sahiptir ve sağkalım oranları lobektomiye göre daha düşüktür (100).

Lenf nodu tutulumu, cerrahi tedavi sonrası sağkalımı önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda sağkalım oranları oldukça yüksekken, N1 veya N2 lenf nodu tutulumu olan hastalarda bu oranlar düşmektedir. N0'da 5 yıllık sağkalım oranı %70-80, N1'de 5 yıllık sağkalım oranı %50-60, N2'de 5 yıllık sağkalım oranı %30-40 olarak gösterilmiştir (100–102).

Cerrahi tedavi sonrası komplikasyon gelişmesi, sağkalımı etkileyen bir diğer önemli faktördür. Komplikasyonların yönetimi, hastanın genel iyileşme sürecini ve uzun dönem sağkalımını doğrudan etkilemektedir (103,104).

Cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapi veya radyoterapi, özellikle lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalım oranlarını artırmada önemli bir rol oynamaktadır. Adjuvan tedavi mikrometastazların ortadan kaldırılmasına yardımcı olarak hastalığın nüks riskini azaltmakta ve uzun dönem sağkalım oranlarını iyileştirmektedir (63,105)

e. Enflamasyonun Kanser Gelişimindeki Rolü

Enflamasyonun kanser gelişimindeki rolü malignitelerde önemli bir araştırma konusudur. Kronik enflamasyon, akut enflamasyonun aksine sürekli hücre hasarı, mutasyonlar ve proliferasyon ile ilişkilendirilmekte ve kanser gelişimine yol açabilmektedir (106,107).

Kronik enflamasyon sırasında üretilen çeşitli sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri tümör mikroçevresinde immün hücrelerin, fibroblastların ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırarak kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. Özellikle interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi pro-enflamatuar sitokinler kanser hücrelerinin proliferasyonuna, hayatta kalmasına ve metastazına zemin hazırlamaktadır (108,109).

Kronik enflamasyon, sürekli olarak serbest radikallerin ve diğer reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olarak DNA hasarı ile genetik mutasyonlara ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açmaktadır. Ayrıca, inflamatuvar hücreler tarafından salınan proteazlar ve diğer enzimler, hücre dışı matriksin

parçalanmasına ve tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneklerinin artmasına katkıda bulunmaktadır (110–112).

Kronik enflamasyon, immünsupresif bir mikroçevre oluşturarak T hücre yanıtlarını baskılayabilmekte ve tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına zemin hazırlayabilmektedir. İmmünoterapiler inflamatuvar yanıtı düzenleyerek ve bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı aktivasyonunu artırarak tedavi etkinliğini arttırmaya yönelik yapılmaktadır (113,114).

f. Hematolojik Parametreler ve Prognostik Değerleri

- ***Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)***

NLR, kan dolaşımındaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen bir hematolojik parametredir.

NLR, sistemik enflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, sepsis ve KOAH gibi hastalıklarda yüksek NLR değerlerinin, hastalığın şiddetini ve kötüleşmesini öngörebildiğini gösterilen çalışmalar mevcuttur. Çeşitli kanser türlerinde prognoz belirleyici bir faktör olarak kullanılmaktadır. Yüksek NLR, kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. KHDAK'da yüksek NLR'nin tümör mikroçevresinde inflamatuvar aktiviteyi ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu artırarak metastazı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (9,11,115–118).

- ***Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)***

PLR kanser prognozunda önemli bir diğer hematolojik parametredir. Plateletler, tümör hücrelerinin büyümesini ve metastazını artıran büyüme faktörleri ve sitokinler salgılamaktadır. Yüksek PLR genellikle artmış platelet ve azalmış lenfosit sayıları ile ortaya çıkmaktadır, daha düşük sağ kalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilen çalışmalar mevcuttur (119–123)

- ***Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (RDW)***

RDW eritrositlerin hacimsel dağılımını gösteren bir parametredir. Kanser hastalarında yüksek RDW, kronik enflamasyonun bir göstergesi olabilir ve bu durum, hastalığın ilerlemesi ve düşük sağkalım oranları ile bağlantılıdır (124).

- ***Hemoglobin ve Anemi***

Kanser hastalarında düşük hemoglobin seviyeleri, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt konusunda olumsuz bir gösterge olabilir. Anemi, kanser hastalarında yaşam kalitesini düşürebilir ve tedaviye yanıtı azaltabilir. Hemoglobin seviyelerinin izlenmesi, özellikle kemoterapi alan hastalarda önemli bir prognostik faktördür (125,126)

- ***Lökosit ve Alt Grupları***

Lökositler ve alt grupları, immün yanıtın önemli bir göstergesidir. Yüksek lökosit sayısı ve belirli lökosit alt gruplarının (örneğin, monositler ve eozinofiller) artışı, kötü prognoz ve kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin monositler makrofajlara dönüşerek tümör progresyonunu destekleyen çeşitli faktörler salgırlar ve bu da kötü prognoza katkıda bulunabilir (127,128).

- ***Ferritin ve Demir Metabolizması***

Ferritin, vücuttaki demir depolarını gösteren bir protein olup yüksek serum ferritin seviyeleri bazı kanser türlerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ferritin ve diğer demir metabolizması parametrelerinin kanser hücrelerinin büyümesi üzerine etkisinin olabileceği gösterilmiştir (129).

3. MATERİYAL METOD

Bu retrospektif kohort çalışması; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak planlandı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.02.2024 tarih ve TBAEK-101 sayılı kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınarak gerçekleştirildi (Ek-1).

3.1. Çalışmaya Alma Kriterleri

1. On sekiz yaş üzeri hastalar,
2. Patoloji sonuçları küçük hücre dışı akciğer kanseri olanlar,
3. Pre-op ve post-op dönemde hemogram sonuçları mevcut olanlar,
4. Post-op birinci ayda klinik durumlarına ulaşılabilmiş olanlar.

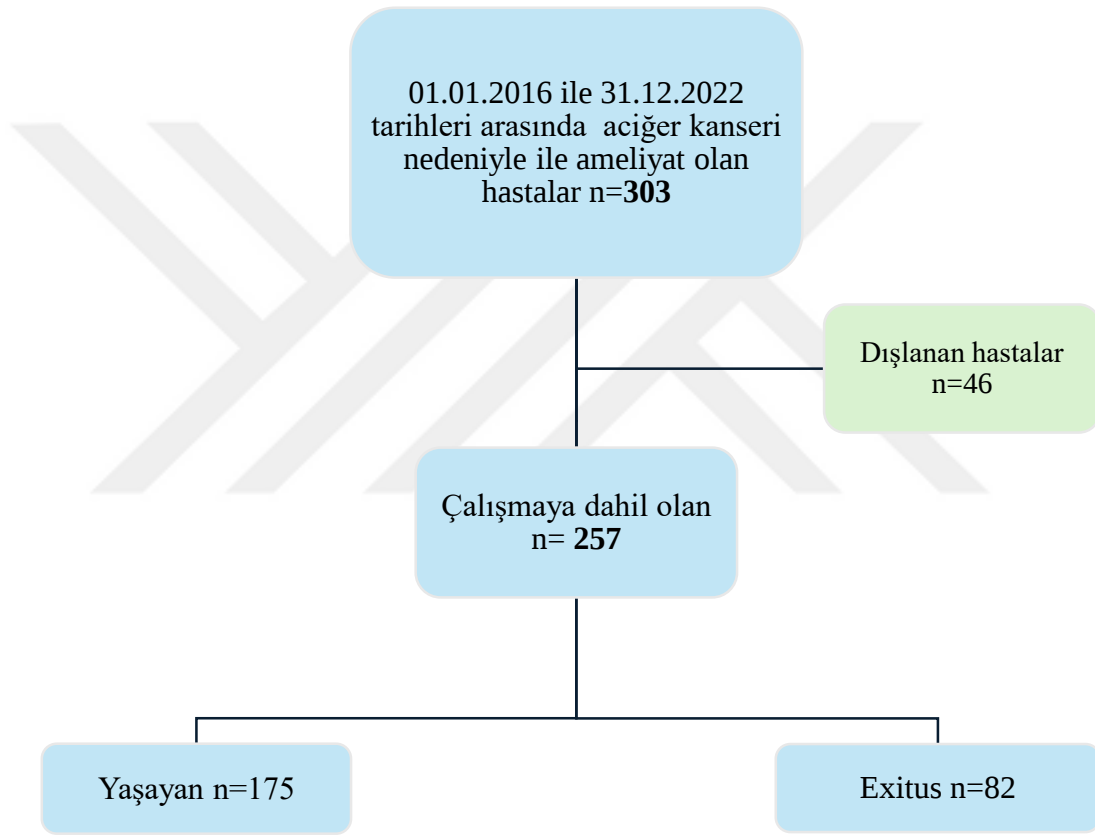
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. On sekiz yaşından küçük olanlar,
2. Klinik izlemleri yetersiz olanlar,
3. Sağ kalım durumları hakkında bilgi edinilemeyen hastalar,
4. Post-op en az bir yıl geçen hastalar,
5. Eksik, yetersiz veya hatalı bilgi ve dokümantasyon hatası olanlar,
6. Çalışmaya alma kriterlerini karşılamayan hastalar.

Nicel veriler Hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından (MiaMed®) alınmış olup; 01.01.2016 ile 31.12.2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde akciğer karsinomu tanısı ile ameliyat edilen 303 hasta incelendi. Çalışmaya alma ve dışlama kriterlerine göre 257 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta akış şeması Şekil 2.3'de gösterilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mortalite durumu, yaşam süreleri, sigara içme durumu, komorbiditeleri, pre-op hemogram tetkiklerindeki hemoglobin, trombosit, lenfosit ve nötrofil miktarları, post-op ikinci günde alınan hemogram

tetkiklerindeki hemoglobin, trombosit, lenfosit ve nötrofil miktarları, ameliyat tarihleri ile ameliyatta kullanılan cerrahi teknik, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör patolojisi, evresi, cerrahi sınır pozitifliği, patolojik lenf nodu varlığı retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ölüm tarihleri hastane sisteminden ve iletişim bilgileri ile doğrudan kişilere veya yakınlarına ulaşılarak elde edildi. Elde edilen verilerle nötrofil/lenfosit (NLR) , platelet/lenfosit (PLR) oranları ve post-op yaşam süreleri hesaplandı.



Şekil 2.3. Hasta akış şeması

3.2.1. Verilerin Analizi

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) ve Python programlama dili kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Python 3.12.3, Python Software Foundation, ABD). Python’da zaman bağımlı ROC analizi ve Cox regresyon analizi için

lifelines, numpy, pandas, scipy, matplotlib ve scikit-survival kütüphaneleri kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları incelendi. Verilerin basıklık ve çarpıklık değerlerinin +1,5 ile -1,5 arasında olması normal dağılım için yeterli kabul edildi (130–132).

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzdelere (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerleri ve ortanca olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Ki-Kare testi, normal dağılım özelliği gösteren veriler ile bağımsız iki grup için T testi; normal dağılım özelliği göstermeyen iki grupta Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım özelliği gösteren bağımlı gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen bağımlı gruplarda Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılım özelliği ve homojenite gösteren ikiden fazla grubun değerlendirilmesinde ANOVA testi; normal dağılım özelliği göstermeyen ikiden fazla grupta Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arası ANOVA ve Kruskal Wallis H testinde Bonferroni ve Tukey düzeltmeleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle ve basıklık çarpıklık durumu gerekli yöntemlerle incelendi. Normal dağılıma uyan varyansların homojenliği Levene değeri ile değerlendirildi. Korelasyon değerlendirmesi için çift yönlü Pearson veya Spearman katsayısı kullanıldı. Ki-kare testinde beklenen sıklıkların %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher's Exact testi kullanıldı.

Sağ kalım durumu Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasında sağ kalım düzeyi karşılaştırmaları Log-Rank testi ile değerlendirildi. Verilerin sağ kalım üzerine etkisi Cox regresyon analizi ile Hazard ratio, p değeri ve güven aralığı gibi parametrelerle değerlendirildi. Tespit edilen faktörlere doğruluk analizleri zaman bağımlı ROC analizi ile gösterildi ve Youden indeksine göre eşik değerler tespit edildi. Tespit edilen eşik değere göre kategoriler oluşturularak sağ kalım analizleri yorumlandı. %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde KHDAK tanısı ile ameliyat edilen 257 hasta dahil edildi.

Hastaların %75,5'inin erkek (n=194), %24,5'inin kadın olduğu (n=63), yaşlarının 21 ile 81 arasında değiştiği; yaş ortalamasının $62,85 \pm 9,97$ ve ortanca yaşın 64 olduğu görüldü.

Hastaların cinsiyeti, komorbid hastalıkları ve sigara kullanımı gibi sosyodemografik verileri ile mortalite durumu ve yaşam sürelerine yönelik veriler Çizelge 3.1' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Hastaların özellikleri

Hastalar (n=257)		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	63	24,5
	Erkek	194	75,5
Komorbiditeler	Hipertansiyon	73	28,4
	Diabetes mellitus	45	17,5
	Koroner arter hastalığı/ Kalp yetmezliği	44	17,1
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları	38	14,8
	Tiroid bezi hastalıkları	24	9,3
	Hiperlipidemi	20	7,8
	Kronik böbrek hastalığı	6	2,3
	Romatolojik hastalıklar	6	2,3
	Serebrovasküler-dejeneratif hastalıklar	5	1,9
	Diğer maligniteler	2	0,8
Sigara	İçiyor	105	40,9
	Bırakmış	54	21
	İçmiyor	98	38,1
Mortalite	Yaşıyor	175	68,1
	Eksitus	82	31,9
Post-op 1. Ay komplikasyon		42	16,3
Ort±SS		Medyan	Min-Maks
Yaş (n=257)	62,85±9,974	64	21-81
Yaşam süresi/gün (n=82)	779,62±487,895	845	4-1887

Hastaların post-op birinci ayda yaşadıkları komplikasyonlar Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2. Post-op birinci ayda komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ampiyem	6	2,3
Kanama	6	2,3
Atelektazi	5	1,9
Pnömoni	5	1,9
Parankimden hava kaçağı	4	1,5
PDS suture açılması	3	1,2
Pnömotoraks	2	0,8
Kesi yeri hematoma	2	0,8
Bronkoplevral fistül	2	0,8
Pulmoner emboli	1	0,4
Trakeostomi ihtiyacı	1	0,4
Üst lob bronş obstrüksiyonu	1	0,4
Hemoptizi	1	0,4
Ateş	1	0,4
İleus	1	0,4
Eksitus	1	0,4

Uygulanan cerrahiye ve tümör özelliklerine yönelik veriler Çizelge 3.3'te belirtilmiştir.

Çizelge 3.3. Cerrahiye ve tümör özelliklerine yönelik veriler

Hastalar (n=257)		Ort±SS	Medyan	Min-Maks
Tümör boyutu/milimetre		35,29±20,482	30	4-125
			Sayı (n)	Yüzde (%)
Cerrahi sınır pozitifliği			8	3,1
Patolojik lenf nodu		Yok	182	70,8
		N1	69	26,8
		N2	6	2,3
Tümör lokalizasyonu	Sağ	Üst lob	87	33,9
		Üst ve orta lob	10	3,9
		Orta lob	13	5,1
		Orta ve alt lob	5	1,9
		Alt lob	62	24,1
	Sol	Üst lob	49	19,1
		Alt lob	31	21,1
Cerrahi teknik	Sağ	Üst lobektomi	77	30
		Orta lobektomi	13	5,1
		Alt lobektomi	60	23,3
	Sol	Üst lobektomi	49	19,1
		Alt lobektomi	31	12,1
	Bilobektomi	Superior	19	7,4
		İnferior	8	3,1

Tümör evresi ve patoloji sonuçlarına yönelik bilgiler Çizelge 3.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. Tümör evresi ve patoloji sonuçlarına yönelik bilgiler

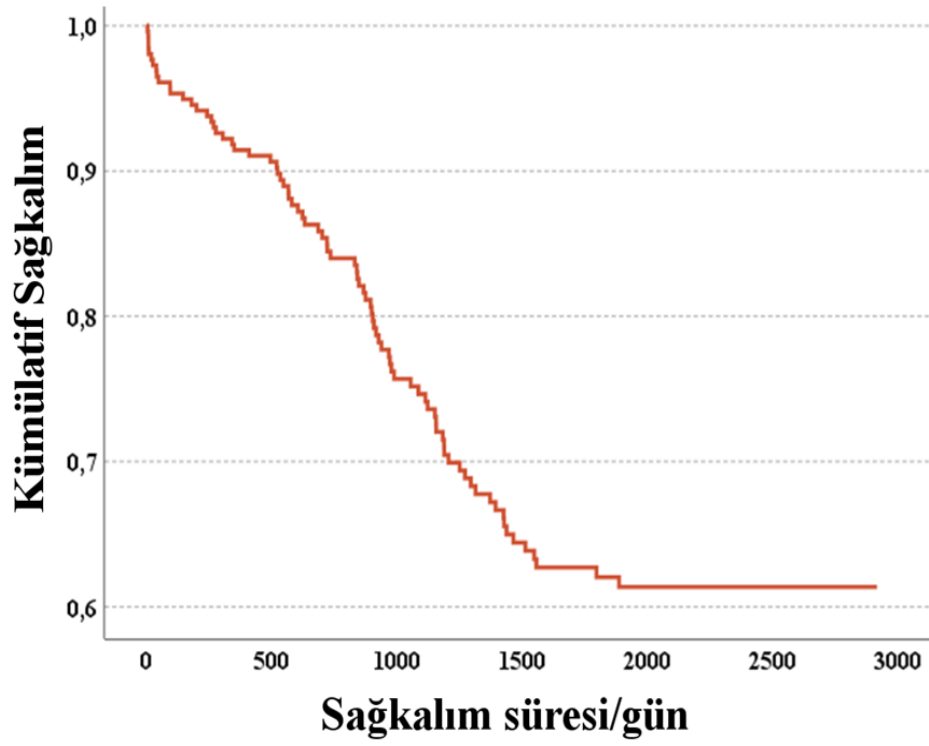
Hastalar (n=257)		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Erken evre (n=224)	TNM evre I	IA1	12	4,7
		IA2	46	17,9
		IA3	37	14,4
		B	36	14
	TNM evre II	IIA	44	17,1
		IIB	49	19,1
İleri evre (n=33)	TNM evre III	IIIA	29	11,3
		IIIB	2	0,8
	TNM evre IV	IVA	2	0,8
Patoloji sonucu	Adenokarsinom		137	53,3
	Yassı hücreli karsinom		80	31,1
	Büyük hücreli karsinom		10	3,9
	Tipik karsinoid tümör		12	4,7
	Atipik karsinoid tümör		5	1,9
	Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom		2	0,8
	Pleomorfik karsinom		2	0,8
	Dev hücreli karsinom		2	0,8
	Leiomyosarkom		1	0,4
	Lenfoepiteliyoma benzeri karsinom		1	0,4
	Adenoskuamöz karsinom		1	0,4
	İğsi hücreli karsinom		1	0,4
	İğsi hücreli + adenokarsinom		1	0,4
	İğsi hücreli+dev hücreli+yassı hücreli karsinom		1	0,4
	Büyük hücreli + yassı hücreli karsinom		1	0,4

Hastalardan pre-op ve post-op ikinci gün alınmış hemogram örneklerinden elde edilen lenfosit, trombosit, hemoglobin, nötrofil sayıları ve bu sayılardan elde edilmiş NLR, PLR değerleri Çizelge 3.5’te gösterilmiştir.

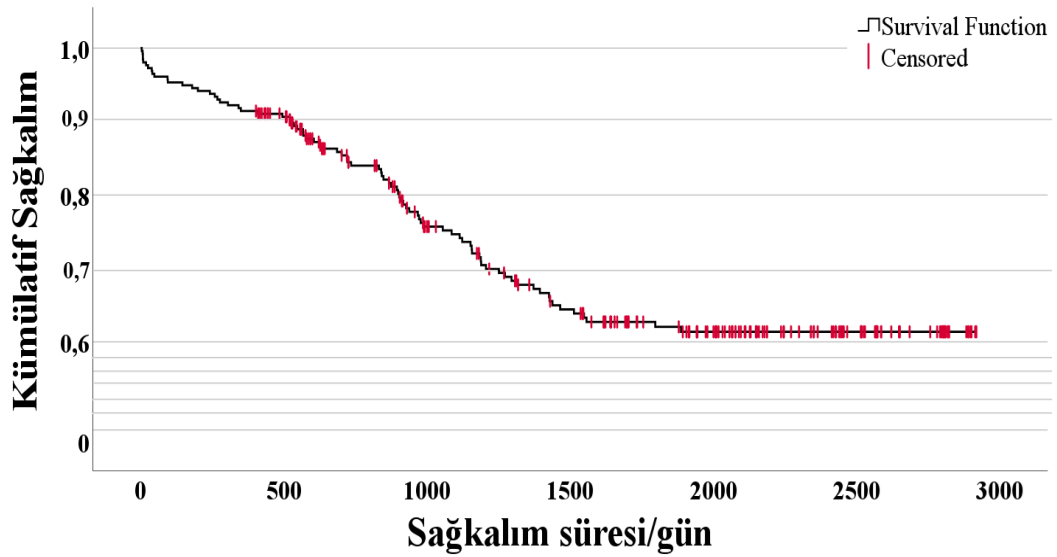
Çizelge 3.5. Hematolojik parametreler ve NLR, PLR oranları

Hastalar (n=257)	Ort±SS	Medyan	Min-Maks
Pre-op lenfosit sayısı	1959,3±743,5	1900	200-6000
Post-op lenfosit sayısı	1435,4±673,6	1300	200-5200
Pre-op trombosit sayısı	273,34± 94,81 bin	255bin	69-668 bin
Post-op trombosit sayısı	225,80±75,42 bin	211bin	76-589 bin
Pre-op nötrofil sayısı	5059,9±1647,98	4800	1500-13500
Post-op nötrofil sayısı	8186,5±3173,35	7400	2000-21500
Pre-op hemoglobin sayısı	13,26±1,64	13,2	8,7-17,9
Post-op hemoglobin sayısı	10,87±1,44	10,8	5,1-16,1
Pre-op NLR	2,973±1,76	2,56	0,72-15,5
Post-op NLR	7,318±6,375	5,63	1,52-71,67
Pre-op PLR	158,67±93,72	138,89	17,78-1085
Post-op PLR	190,58±121,14	160,83	31,15-925

Çalışmaya katılan hastaların kümülatif sağ kalım tablosu ve Kaplan-Meier eğrisi Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de belirtilmiştir. 257 hastanın %32,9’unun (n=82) 30.12.2023 tarihine kadar öldüğü, yaşayan %68,1’inin sansörlü veri olduğu görüldü.



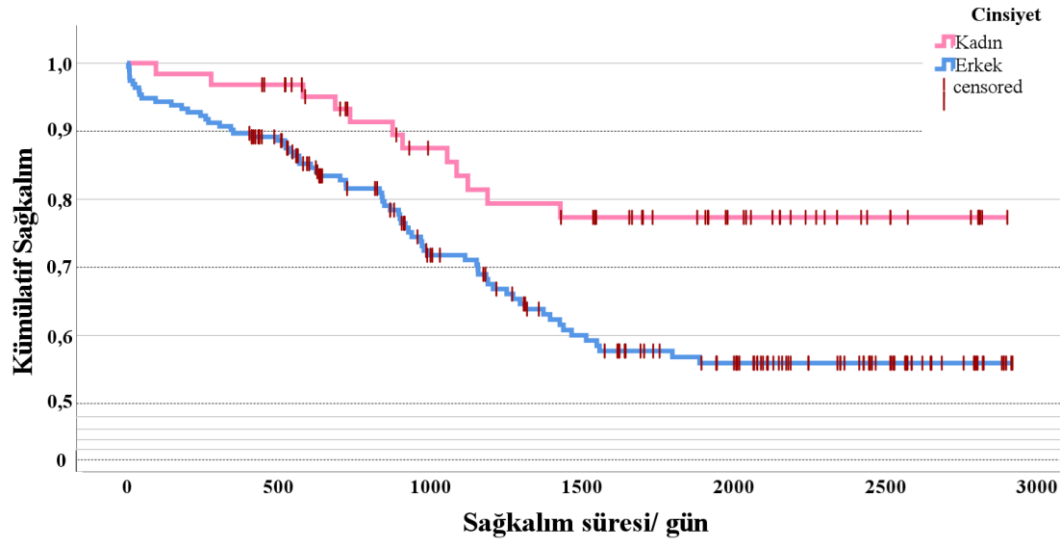
Şekil 3.1. Tüm hastaların sağ kalım tablosu



Şekil 3.2. Kümülatif Sağ kalım Kaplan-Meier eğrisi

Hastaların ortalama sağkalım süresinin 2114,94 gün; yaklaşık olarak 5,8 yıl olduğu görüldü (Std. Error: 71,71, CI:%95; 1974,4-2255,5 gün).

Hastaların cinsiyetlerine göre sağkalım özellikleri Şekil 3.3'te belirtilmiştir.



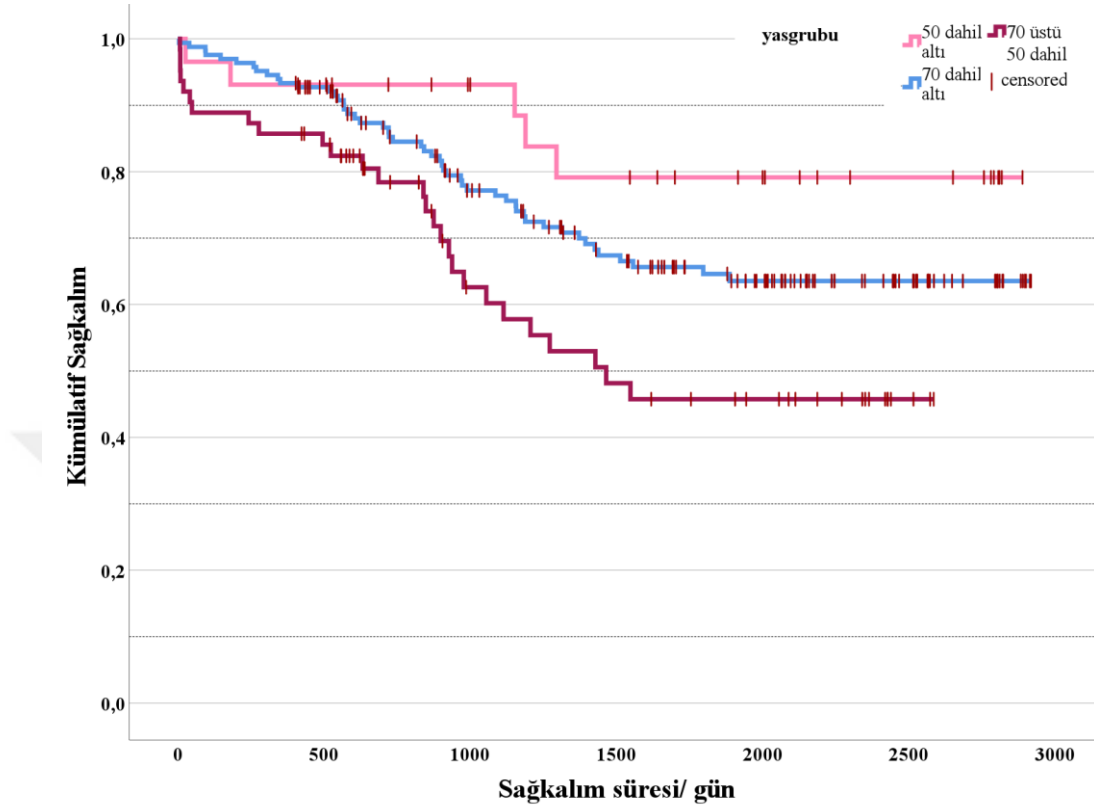
Şekil 3.3. Cinsiyetlere göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.6. Cinsiyetlere göre Kaplan-Meier analizi ve cox regresyon analizi

	Ortalama sağkalım süresi		Standart hata (SE)			%95 CI (güven aralığı)	
Kadın	2440,12 gün (yaklaşık 6,7 yıl)		118,49 gün			2207,88- 2672,36 gün (yaklaşık 6-7,3 yıl)	
Erkek	2001,01 gün (yaklaşık 5,5 yıl)		85,27 gün			1833,87 ile 2168,14 gün (yaklaşık 5-5,9 yıl)	
Log-Rank testi	Ki-kare		df			p	
	7,140		1			0,008	
Cox regresyon analizi	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Cinsiyet	0,813	0,313	6,76	1	0,009	2,255	1,222-4,161

Kadın hastaların erkek hastalardan istatistiksel anlamlı düzeyde daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu (Log Rank $p=0,008$) ve erkek hastaların ölüm riskinin kadın hastaların ölüm riskinin 2,255 katı olduğu görüldü (HR:2,255, $p=0,009$) (Çizelge 3.6).

Hastaların yaş gruplarına (50 ve altı, 50-70, 71 ve üzeri) göre sağkalım özellikleri Şekil 3.4'te belirtilmiştir.



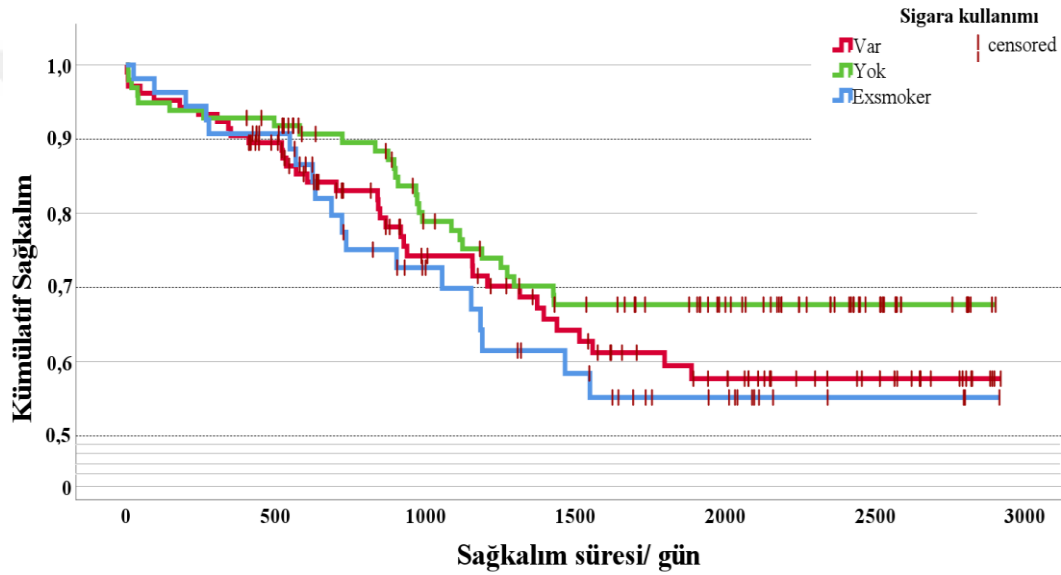
Şekil 3.4. Yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.7. Yaş grupları Kaplan-Meier analizi ve yaştan cox regresyon analizi

	Ortalama sağkalım süresi		Standart hata (SE)			%95 CI (güven aralığı)	
50 ve altı	2462,66 gün (yaklaşık 6,7 yıl)		172,63 gün			2124,31 - 2801,02 gün (yaklaşık 5,8 - 7,7 yıl)	
50-70 yaş	2176,21 gün (yaklaşık 6 yıl)		86,13 gün			2007,40 - 2345,02 gün (yaklaşık 5,5 - 6,4 yıl)	
70 üzeri	1597,64 gün (yaklaşık 4,4 yıl)		136,53 gün			1330,04 - 1865,24 gün (yaklaşık 3,6 - 5,1 yıl)	
Log-Rank testi	Ki-kare		df			p	
	8,264		1			0,004	
Cox regresyon analizi	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Yaş değeri	0,037	0,013	8,303	1	0,004	1,037	1,012-1,064

Yaş üç gruba ayrılarak değerlendirildiğinde, yaşın sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görüldü ($p = 0,010$). Cox regresyon analizine göre, 70 yaş üstü bireylerin ölüm riski, 50 yaş altı bireylere kıyasla 3,412 kat daha yüksek bulundu (HR: 3,412, %95 CI: 1,313 - 8,871, $p = 0,012$). 50-70 yaş aralığındaki bireyler için ise ölüm riskinin anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü (HR: 1,927, %95 CI: 0,768 - 4,833, $p = 0,162$) (Çizelge 3.7).

Hastaların sigara içme, içmeme ve sigarayı bırakma (ex smoker) durumuna göre sağkalım özellikleri Şekil 3.5'te belirtilmiştir.



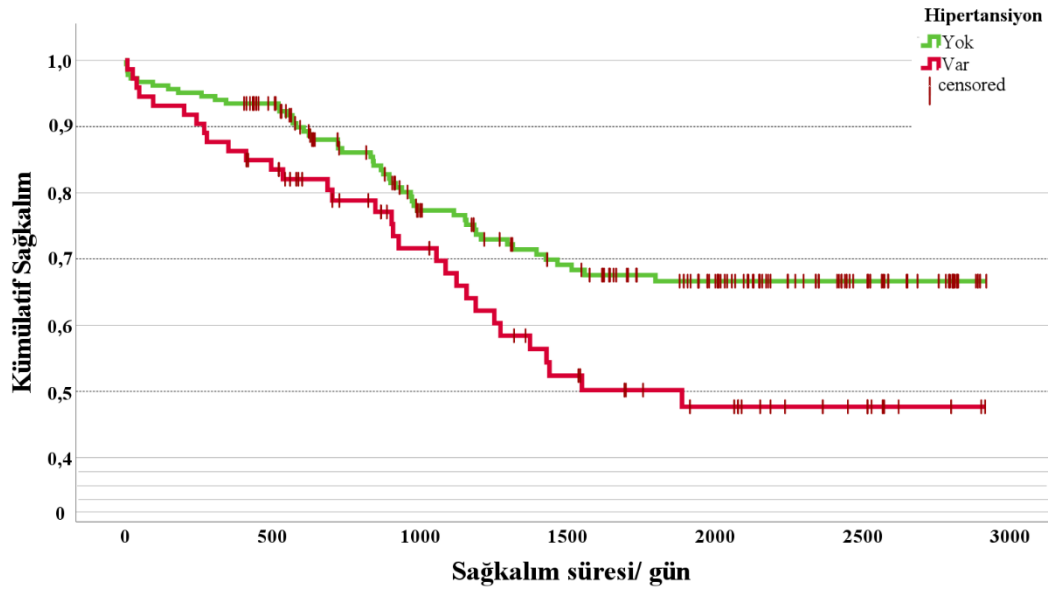
Şekil 3.5. Sigara içme durumuna göre sağ kalım eğrileri

Çizelge 3.8. Sigara içme durumu Kaplan-Meier analizi

	Ortalama sağkalım süresi	Standart hata	%95 CI
Sigara içen	2059,08 gün (yaklaşık 6,7 yıl)	115,095 gün	833,5 - 2284,67 gün (yaklaşık 5,64 yıl)
Sigara içmeyen	2226,9 gün (yaklaşık 6,10 yıl)	107,385 gün	2016,421 - 2437,370 gün (yaklaşık 5,52 - 6,68 yıl)
Ex-smoker	1970,36 gün (yaklaşık 5,40 yıl)	166,627 gün	1643,77 - 2296,94 gün (yaklaşık 5-5,9 yıl)
Log-Rank testi	Ki-kare	df	p
	2,436	2	0,296

En yüksek sağkalım süresinin sigara içmeyenlerde olduğu görüldü ancak sigara içen ve içmeyenler arasında sağ kalım açısından istatistiksel bir fark görülmedi (Log Rank $p=0,0296$). Sigara içme durumunun cox regresyon analizinde sağkalım üzerine etkisi görülmedi ($p=292$). (Çizelge 3.8).

Hastaların hipertansiyon hastalığına sahip olma durumuna göre sağkalım özellikleri Şekil 3.6’da gösterilmiştir.



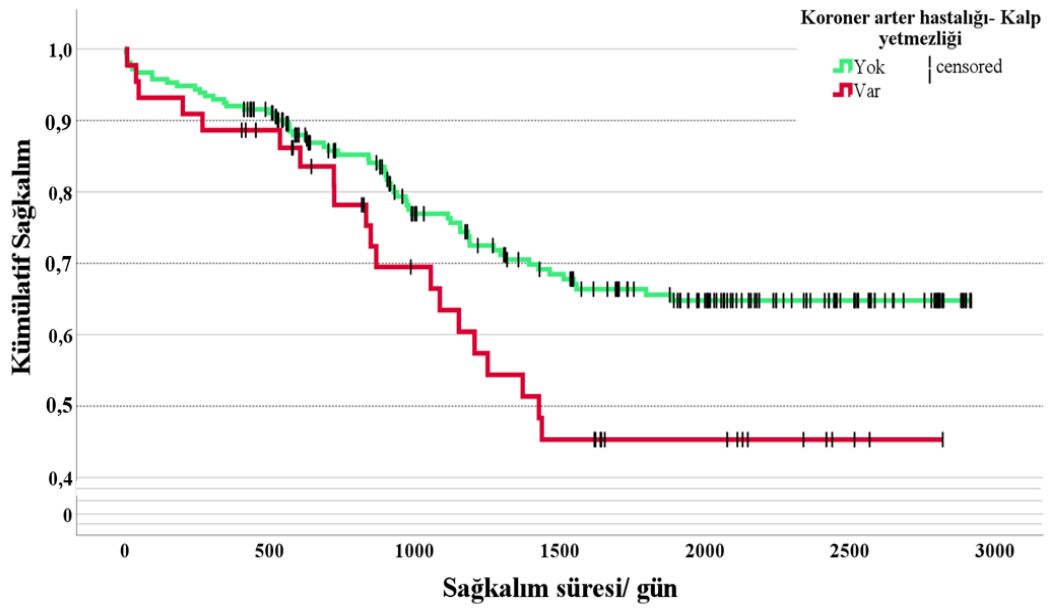
Şekil 3.6. Hipertansiyon varlığına göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.9. Hipertansiyona göre göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi		Standart hata (SE)		%95 CI (güven aralığı)		
Hipertansiyon	Var	1838,16 gün (yaklaşık 5,03 yıl)		140,81 gün		1562,163 - 2114,126 gün (yaklaşık 4,28-5,79 yıl)		
	Yok	2221,86 gün (yaklaşık 6,08 yıl)		81,58 gün		2061,96-2381,75 gün (yaklaşık 5,65-6,52 yıl)		
Log-Rank testi		Ki-kare		df		p		
		6,074		1		0,014		
Cox regresyon analizi		B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Hipertansiyon		0,555	0,228	5,920	1	0,015	1,741	1,114-2,722

Hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu (Log Rank $p=0,014$) ve hipertansiyon olan hastaların ölüm riskinin hipertansiyonu olmayanlara göre 1,741 kat daha fazla olduğu görüldü (HR:1,741, $p=0,015$) (Çizelge 3.9).

Hastaların koroner arter hastalığı (KAH)/kalp yetmezliğine sahip olma durumuna göre sağkalım özellikleri Şekil 3.7’de gösterilmiştir.



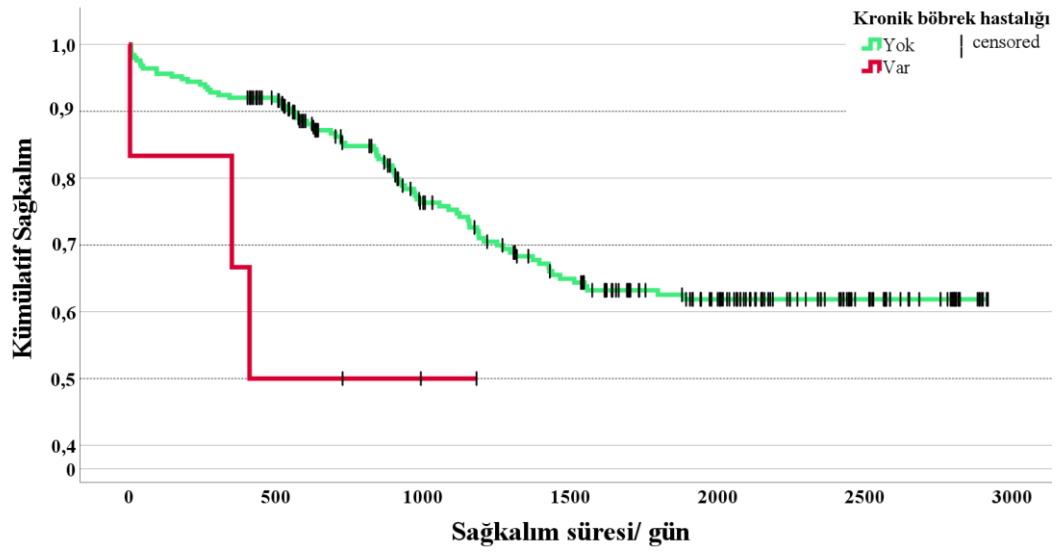
Şekil 3.7. KAH/ kalp yetmezliği ile sağkalım eğrileri

Çizelge 3.10. KAH/kalp yetmezliği ve Kaplan-Meier ve regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi		Standart hata (SE)		%95 CI (güven aralığı)		
Koroner arter hastalığı/ kalp yetmezliği	Var	1734,09 gün (yaklaşık 4,75 yıl)		171,28 gün		1398,38-2069,80 gün (yaklaşık 3,83 yıl -5,67 yıl)		
	Yok	2185,6 gün (yaklaşık 5,98 yıl)		77,1 gün		2034,49-2336,71 gün (yaklaşık 5,57-6,40 yıl)		
Log-Rank testi		Ki-kare		df		p		
		4,928		1		0,026		
Cox regresyon analizi		B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Koroner arter hastalığı/ kalp yetmezliği		0,564	0,257	4,799	1	0,028	1,758	1,061-2,911

KAH/kalp yetmezliği olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu (Log Rank $p=0,026$) ve koroner arter hastalığı/ kalp yetmezliği olanların, koroner arter hastalığı/ kalp yetmezliği olmayanlara göre ölüm riskinin 1,758 kat daha fazla olduğu görüldü (HR:1,758, $p=0,028$) (Çizelge 3.10).

Hastaların kronik böbrek hastalığına sahip olma durumuna göre sağkalım özellikleri Şekil 3.8’de gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Kronik böbrek hastalığı varlığına göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.11. Kronik böbrek hastalığı- Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi		Standart hata (SE)		%95 CI (güven aralığı)	
Kronik böbrek hastalığı	Var	717,83 gün (yaklaşık 1,97 yıl)		196,02 gün		333,64 - 1102,02 gün (yaklaşık 0,91 yıl -3,02 yıl)	
	Yok	2130,91 gün (yaklaşık 5,84 yıl)		71,84 gün		1990,11 - 2271,72 gün (yaklaşık 5,45-6,22 yıl)	
Log-Rank testi		Ki-kare		df		p	
		4,410		1		0,036	
Cox regresyon analizi		B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)
Kronik böbrek hastalığı		1,176	0,593	3,935	1	0,047	3,241
						1,014-10,360	

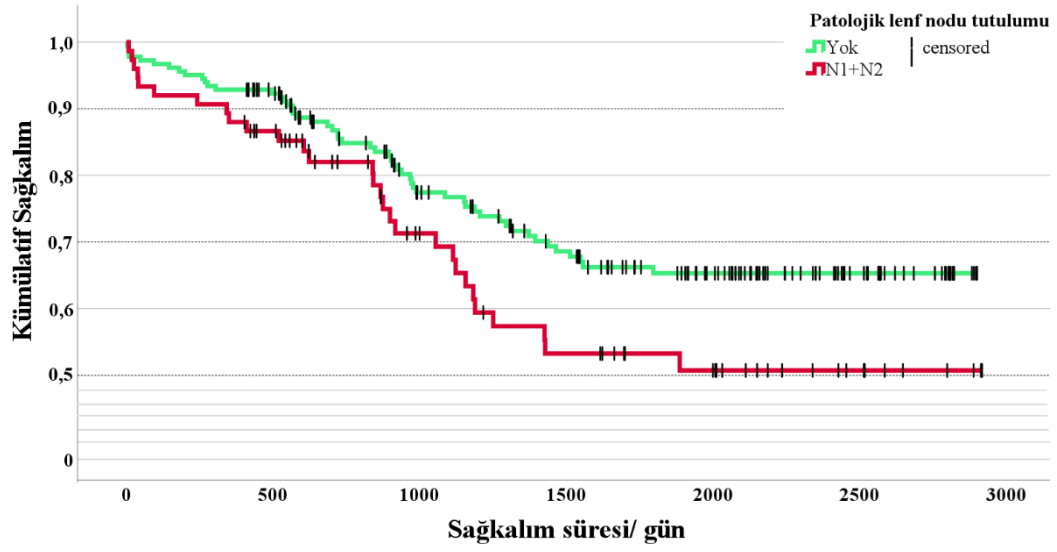
Kronik böbrek hastalığı olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu (Log Rank $p=0,036$) ve kronik böbrek hastalığı olanların, kronik böbrek hastalığı olmayanlara göre ölüm riskinin 3,241 kat daha fazla olduğu görüldü (HR:3,241, $p=0,047$) (Çizelge 3.11).

Cerrahi sınır pozitifliği, DM, KOAH, tiroid bezi hastalıkları, hiperlipidemi, romatolojik hastalık, serebrovasküler ve dejeneratif hastalıklar ile diğer malignitelere sahip olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmedi (Log Rank; $p>0,05$).

Çizelge 3.12. Sağkalım açısından farklılık görülmeyenler

Kororbiditeler Log-Rank testi	Ortalama sağkalım süresi/gün		p
	Var	Yok	
Diabetes mellitus	1674,26	2139,65	0,404
KOAH	2099,88	2114,19	0,945
Tiroid bezi hastalıkları	1769,87	2144,39	0,183
Hiperlipidemi	2304,54	2098,03	0,450
Romatolojik hastalık	1604,63	2128,41	0,128
Serebrovasküler-dejeneratif hastalıklar	1936,4	2117,20	0,784
Cerrahi sınır pozitifliği	1805,17	2124,19	0,398
Diğer malignitelerin varlığı			0,321

Hastaların patolojik lenf noduna sahip olup olmama durumuna göre sağkalım özellikleri Şekil 3.9’da gösterilmiştir.



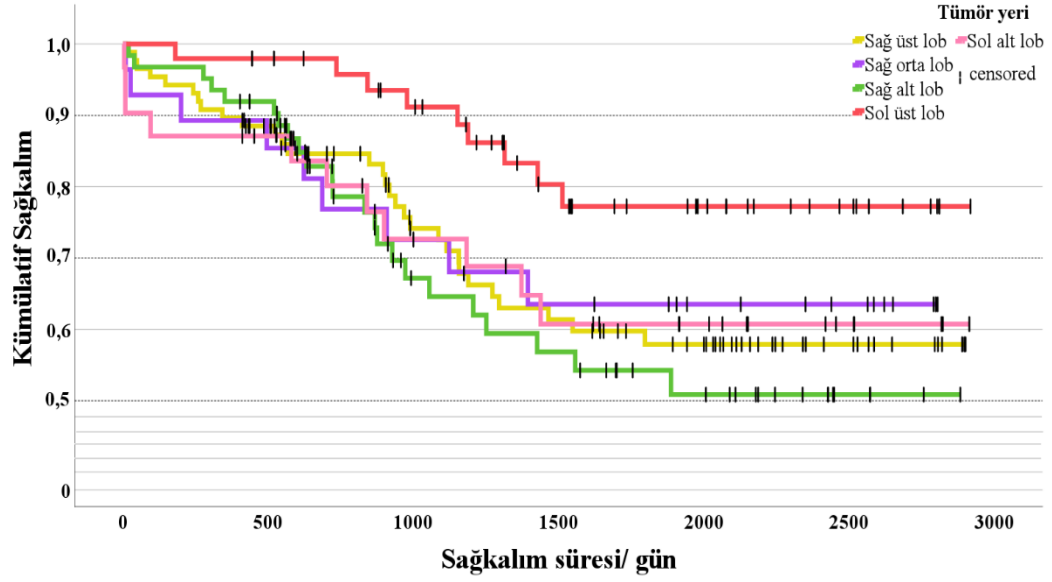
Şekil 3.9. Patolojik lenf nodu varlığına göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.13. Patolojik lenf noduna göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi		Standart hata (SE)		%95 CI (güven aralığı)		
Patolojik lenf nodu (N1,N2)	Var	1889,18 gün (yaklaşık 1,97 yıl)		142,51 gün		1609,86 - 2168,5 gün (yaklaşık 4,41-5,94 yıl)		
	Yok	2188,94 gün (yaklaşık 5,99 yıl)		81,28 gün		2029,63 – 2348,26 gün (yaklaşık 5,56-6,43 yıl)		
Log-Rank testi		Ki-kare		df		p		
		3,899		1		0,048		
Cox regresyon analizi		B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Patolojik lenf nodu (N1,N2)		0,453	0,231	3,833	1	0,050	1,573	1,000-2,476

Patolojik lenf nodu olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu (Log Rank $p=0,048$) ve patolojik lenf nodu olan hastaların ölüm riskinin patolojik lenf nodu olmayanlara göre 1,573 kat daha fazla olduğu görüldü (HR:1,573, $p= 0,050$) (Çizelge 3.13).

Tümör lokalizasyonuna göre sağ kalım eğrileri Şekil 3.10’da belirtilmiştir.



Şekil 3.10. Tümör lokalizasyonuna göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.14. Tümör lokalizasyonuna göre Kaplan-Meier analizi

		Ortalama sağkalım süresi	Standart hata (SE)	%95 CI (güven aralığı)
Tümör lokalizasyonu (lob)	Sağ üst	2023,94 gün (yaklaşık 1,97 yıl)	124,97 gün	1788,01-2277,87 (yaklaşık 4,9-6,24 yıl)
	Sağ orta	2018,19 gün (yaklaşık 5,99 yıl)	214,69 gün	1597,39-2438,99 (yaklaşık 4,38-6,68 yıl)
	Sağ alt	1899,629	153,66 gün	1598,46-2200,80 (yaklaşık 4,38-6,03 yıl)
	Sol üst	2500,79	124,19 gün	2257,52-2744,06 (yaklaşık 6,18-7,51 yıl)
	Sol alt	2042,33	212,15 gün	1974,39-2255,49 (yaklaşık 4,46-6,73 yıl)
Log-Rank testi		Ki-kare	df	p
		7,264	1	0,123

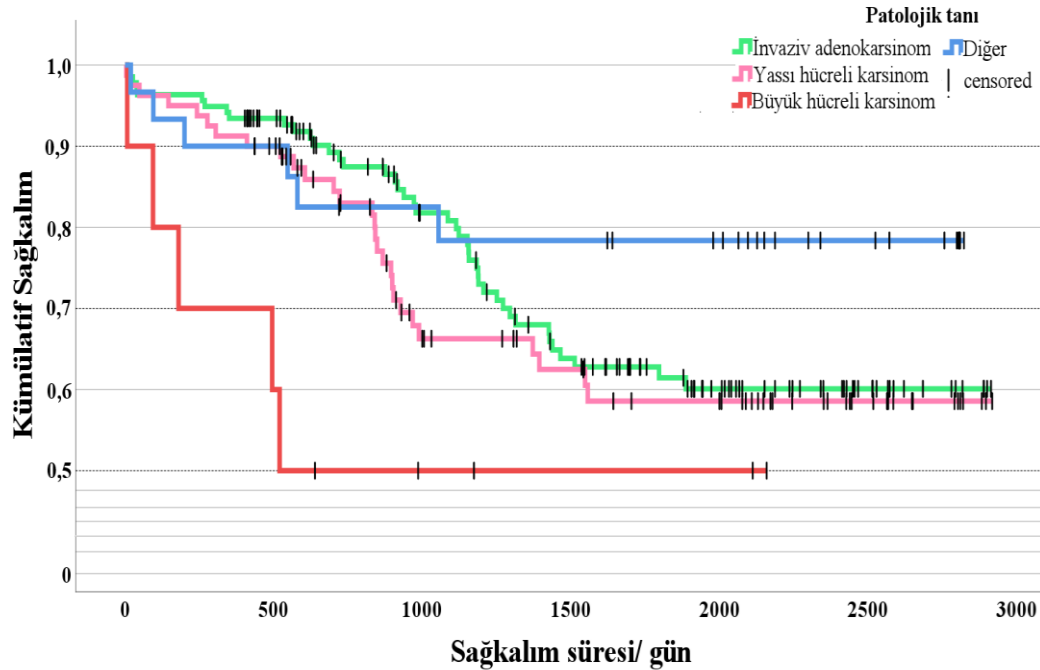
Tümör lokalizasyonları arasında sağ kalım açısından fark görülmedi (Log Rank $p=0,123$). Ancak ikili karşılaştırmalar yapıldığında; sağ alt lobta tümörü olanların sol üst lobta tümörü olanlara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu (Bonferroni düzeltmesi sonrası Log Rank $p=0,050$) görüldü. Tümör lokalizasyonunun cox regresyon analizinde sağkalım üzerine etkisi görülmedi ($p=0,145$) (Çizelge 3.14).

Lobektomi ve bilobektomi uygulanan hastalar arasında sağkalım açısından fark görülmedi (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.15. Cerrahi tekniğe göre Kaplan-Meier ve Log-rank testi

Log-Rank testi	Ki-kare	df	p
	0,707	1	0,400

Tümörlerin patolojik tanılarına göre sağkalım eğrileri Şekil 3.11’de belirtilmiştir.



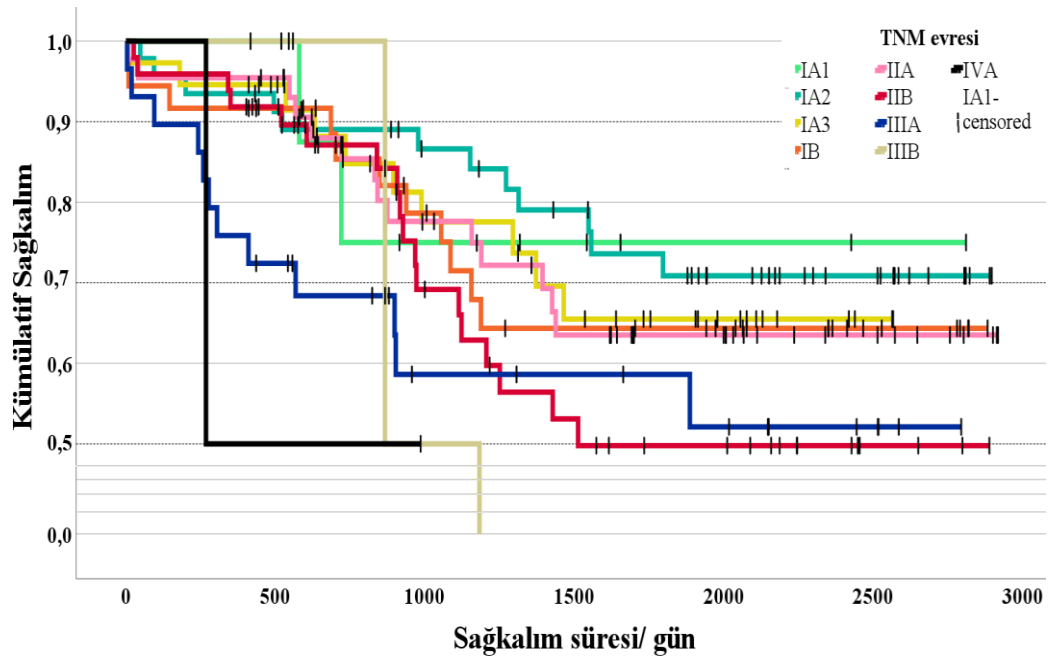
Şekil 3.11. Patolojik tanıya göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.16. Patolojik tanıya göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi	Standart hata	%95 CI (güven aralığı)
Patolojik tanı	İnvaziv adenokarsinom	2142,04 (yaklaşık 5,87 yıl)	94,44	1956,93-2327,15 (yaklaşık 5,36-6,37 yıl)
	Yassı hücreli karsinom	2033,5 (yaklaşık 6,28 yıl)	131,74	1775,3-2291,7 (yaklaşık 4,86-6,28 yıl)
	Büyük hücreli karsinom	1209,1 (yaklaşık 4,94 yıl)	304,04	613,19-1805,01 (yaklaşık 1,68-4,94 yıl)
	Diğer tipler	2308,78 (yaklaşık 7,33 yıl)	187,66	1940,96-2676,59 (yaklaşık 5,31-7,33 yıl)
Log-Rank testi		Ki-kare	df	p
		6,909	3	0,075

En düşük sağ kalım süresinin büyük hücreli karsinom olduğu görüldü ancak patolojik tanılarda istatistiksel açıdan sağkalımda anlamlı farklılık görülmedi (Log Rank $p = 0,075$). İkili karşılaştırmalarda da anlamlı fark görülmedi (Bonferroni düzeltmesi sonrası tüm karşılaştırmalar için $p > 0,05$) (Çizelge 3.16).

Tümörlerin evrelerine göre sağkalım eğrileri Şekil 3.12’te belirtilmiştir.



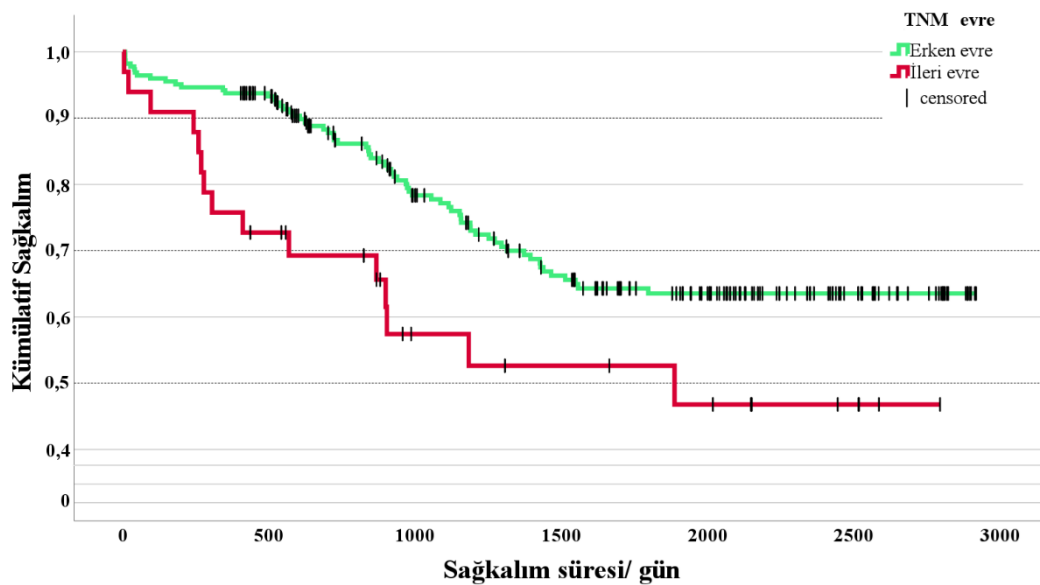
Şekil 3.12. TNM evresine göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.17. TNM evresine göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi/gün	Standart hata	%95 CI (güven aralığı)
Evre	IA1	2270,88 (yaklaşık 6,2 yıl)	330,99	1622,13-2919,62 (yaklaşık 1,3-2,5 yıl)
	IA2	2333,61 (yaklaşık 6,4 yıl)	142,99	2053,36-2613,87 (yaklaşık 5,6-7,2 yıl)
	IA3	2156,19 (yaklaşık 5,9 yıl)	174,83	1813,53-2498,85 (yaklaşık 5-6,8 yıl)
	IB	2111,66 (yaklaşık 5,8 yıl)	189,74	1739,76-2483,55 (yaklaşık 4,8-6,8 yıl)
	IIA	2169,24 (yaklaşık 5,9 yıl)	163,90	1848-2490,47 (yaklaşık 5,1-6,8 yıl)
	IIB	1895,42 (yaklaşık 5,2 yıl)	171,73	1558,84-2232,01 (yaklaşık 4,3-6,1 yıl)
	IIIA	1745,74 (yaklaşık 4,8 yıl)	230,47	1294,02-2197,45 (yaklaşık 3,5-6 yıl)
	IIIB	1025 (yaklaşık 3,4 yıl)	158	715,32-1334,68 (yaklaşık 1,9-3,1 yıl)
	IVA	627 (yaklaşık 1,7 yıl)	253,85	129,45-1124,55 (yaklaşık 3 ay -3,1 yıl)
Log-Rank testi	Ki-kare		df	p
		12,268	8	0,140

TNM'ye göre evre ilerledikçe daha düşük sağ kalım süreleri görüldü ancak evreler arası sağkalımda istatistiksel açıdan farklılık görülmedi (Log Rank $p=0,140$). İkili karşılaştırmalarda da anlamlı fark görülmedi (Bonferroni düzeltmesi sonrası tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$) (Çizelge 3.17).

Erken evre ve ileri evre hastaların sağkalım eğrileri Şekil 3.13'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13. Evreye göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.18. Evreye göre Kaplan-Meier ve cox regresyon analizi

		Ortalama sağkalım süresi			Standart hata		%95 CI (güven aralığı)	
Evre	Erken	2174,18 gün (yaklaşık 1,97 yıl)			74,49 gün		2028,18-2320,18 gün (yaklaşık 5,56-6,36 yıl)	
	İleri	1656,68 gün (yaklaşık 5,99 yıl)			213,54 gün		1238,13–2075,22 gün (yaklaşık 3,39-5,68 yıl)	
Log-Rank testi		Ki-kare			df		p	
		6,044			1		0,014	
Cox regresyon analizi		B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Patolojik lenf nodu (N1+N2)		0,690	0,286	5,810	1	0,016	1,994	1,138-3,494

İleri evre hastaların erken evre hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu (Log Rank p=0,014) görüldü. İleri evre hastalarda ölüm riskinin, erken evre hastalara göre 1,994 kat daha fazla olduğu görüldü (HR:1,994, p=0,016) (Çizelge 3.18 ve Çizelge 3.13).

Hastaların pre-op ve post-op alınan hemogram tetkiklerinden elde edilen NLR, PLR ve hemoglobin değerlerinin sağkalım üzerine etkisi Çizelge 3.19’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.19. Hematolojik değerlerin sağkalım üzerine etkisi

Cox regresyon analizi	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio (HR)	%95 CI (HR)
Pre-op NLR	0,122	0,078	2,431	1	0,119	1,130	0,969-1,318
Post-op NLR	0,043	0,018	5,458	1	0,019	1,044	1,007-1,081
Pre-op PLR	-0,001	0,001	,138	1	0,710	0,999	0,997-1,002
Post-op PLR	-0,001	0,001	,196	1	0,658	0,999	0,997-1,002
Pre-op hemoglobin	0,161	0,091	3,131	1	,077	1,175	0,983-1,404
Post-op hemoglobin	-0,288	0,106	7,364	1	,007	0,750	0,609-0,923

Sadece hematolojik değerlerin dahil edildiği cox regresyon modelinde Pre-op NLR, Pre-op PLR, Post-op PLR, Pre-op hemoglobin değerlerinin sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı (her biri için $p>0,05$); post-op NLR ve post-op hemoglobin değerlerinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü (sırası ile $p=0,019$, $p=0,007$) (Çizelge 3.19).

Post-op NLR değeri bir birim arttıkça ölüm riskinin %4,4 arttığı (HR:1,044, $p=0,019$); post-op hemoglobin değeri bir birim arttıkça ölüm riskinin %25 azaldığı görüldü (post-op hemoglobin değeri bir birim azaldıkça ölüm riskinin %33,3 arttığı görüldü) (HR:0,75, $p=0,007$).

Daha önce sağkalım üzerine etkisi olduğu görülmüş olan cinsiyet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı/kalp yetmezliği, patolojik lenf nodu varlığı, tümör evresi, post-op hemoglobin ve post-op NLR değerlerinin sağkalım üzerine bağımsız etkilerini öngörme amacı ile beraber değerlendirildiği cox regresyon analizi Çizelge 3.20’de belirtilmiştir. Örneklem azlığından dolayı kronik böbrek hastalığı ($n=6$) dahil edilmemiştir.

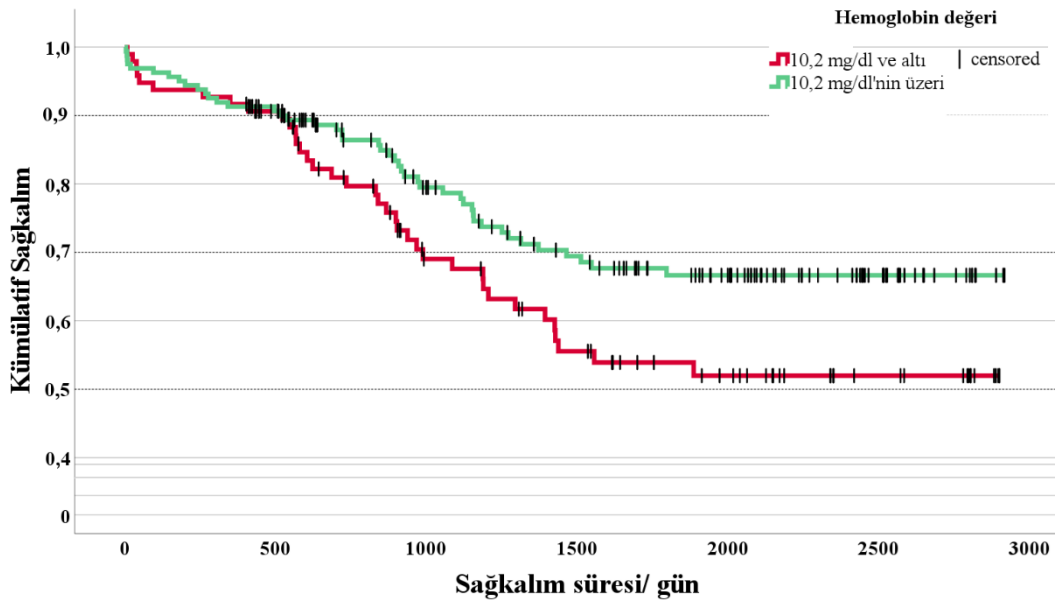
Çizelge 3.20. Tespit edilen faktörlerin sağ kalım üzerine etkisi

Cox regresyon analizi	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio(HR)	%95 CI (HR)
Post-op NLR	0,032	0,012	7,169	1	0,007	1,033	1,009-1,057
Post-op hemoglobin	-0,173	0,082	4,422	1	0,035	0,841	0,716-0,988
Cinsiyet	0,934	0,319	8,577	1	0,003	2,545	1,362-4,755
Hipertansiyon	0,619	0,231	7,207	1	0,007	1,857	1,182-2,917
Koroner arter hastalığı/ kalp yetmezliği	0,37	0,269	1,899	1	0,168	1,448	0,855-2,45
Tümör evresi (erken/ileri)	0,302	0,325	0,868	1	0,351	1,353	0,716-2,556
Patolojik lenf nodu tutulumu (N1+N2)	0,31	0,25	1,538	1	0,215	1,364	0,835-2,227

- Postoperatif NLR'nin bir birim artışı, ölüm riskini %3,3 arttırmaktadır (HR:1,033, p=0,007).
- Postoperatif 2. gün hemoglobin sayısının bir birim artışı, ölüm riskini %15,9 azaltmakta; bir birim azalışı ölüm riskini %18,9 arttırmaktadır (HR:0,841, p=0,035).
- Erkek cinsiyetin ölüm riskini 2,545 kat artırdığı gözlenmiştir (HR:2,545, p=0,003).
- Hipertansiyon varlığının ölüm riskini %85,7 artırdığı gözlenmiştir (HR:1,857, p=0,007).

Cox regresyon analizinde sağ kalım üzerine etkisi olduğu görülen post-op NLR ve post-op hemoglobin değerleri için zaman bağımlı ROC analizi ile optimal risk skorları belirlenerek duyarlılık ve özgüllük değerleri ve optimal eşik değerleri tespit edildi ve eşik değerine göre göre iki gruba ayrılarak sağkalım eğrileri oluşturuldu.

Hemoglobin değerinin 10,2 mg/dl eşik değerinde (10,2 mg/dl dahil) en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerine sahip olduğu -en yüksek Youden indeksi- (zaman bağımlı ROC analizi: duyarlılık %45,12, özgüllük %66,28) görüldü. Eşik değerinin altındaki ve üstündeki değerlere sahip gruplar arasındaki sağkalım özellikleri Şekil 3.14'te gösterildi.



Şekil 3.14. Hemoglobin değerlerine göre sağkalım eğrileri

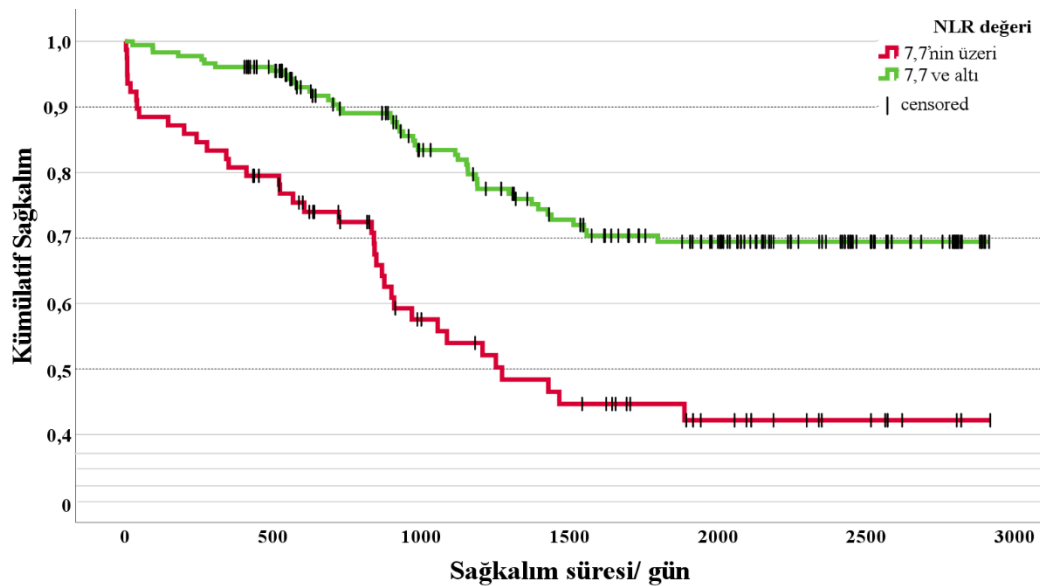
Çizelge 3.21. Hemoglobin değerlerine göre Kaplan-Meier analizi

		Ortalama sağkalım süresi	Standart hata	%95 CI (güven aralığı)
Hemoglobin	10,2 mg/dl ve altı	1921,01	121,32	2158,79-2390,57
	10,2 mg/dl'nin üzeri	2219,49	87,28	1974,39-2255,48
Log-Rank testi		Ki-kare	df	p
		3,868	1	0,049

Hemoglobin değeri 10,2 mg/dl ve altında olan hastaların, bu değer üzerinde olan hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu görüldü (Log Rank $p=0,049$) (Çizelge 3.21).

Post-op NLR'nin 7,77 eşik değerinde en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerine sahip olduğu -en yüksek Youden indeksi- (zamana bağlı ROC analizi: duyarlılık %47,56, özgüllük %76,57) görüldü; altındaki ve üstündeki değerlere sahip gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Eşik değer altındaki ve üstündeki değerlere sahip gruplar arasındaki sağkalım özellikleri Şekil 3.15'te gösterildi.



Şekil 3.15. NLR değerlerine göre sağkalım eğrileri

Çizelge 3.22. NLR değerlerine göre Kaplan-Meier analizi

		Ortalama sağkalım süresi	Standart hata	%95 CI (güven aralığı)
NLR	7,7'nin üzeri	1638,98	142,79	1359,12-1918,84
	7,7 ve altı	2314,084	77,067	2163,032-2465,14
Log-Rank testi		Ki-kare	df	p
		21,094	1	<0,001

NLR değeri 7,7'nin üzerinde olan hastaların, bu değerin altında olan hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu görüldü (Log Rank $p=0,001$) (Çizelge 3.22).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri toplumda sık karşılaşılan, mortalite ve morbiditeye yol açan kanserlerdendir. Toplumsal farkındalığın arttırılması, erken tanı ve risk faktörlerinden uzak durulması, hastaların yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi açısından önem arz etmektedir. Kanser tanısı almak hasta ve yakınlarında ruhsal ve organik sağlık sorunları yaratmaktadır. Evre, patolojik lenf nodu varlığı, uzak organ metastazı gibi durumlara göre tedavi planı çizilmektedir. Daha çok erken evre hastalarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Kliniğimizde uyguladığımız cerrahi prosedürlerden ve hastaların tıbbi kayıtlarından elde edilen bilgiler kullanılarak sağkalım üzerine etkisi olabilecek faktörlere dair yaptığımız bu çalışma bir retrospektif kohort çalışması olup; NLR, PLR, hemoglobin gibi değerlerin, hastaların sosyodemografik verileri ve komorbiditeleri gibi özelliklerinin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir hastane olup, Göğüs Cerrahisi Kliniğinde yılda ortalama 500 hasta ameliyat edilmektedir. Bizim çalışmamıza 01.01.2016 ile 31.12.2022 arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri sebebiyle ameliyat olmuş hastalar alınmış olup; retrospektif olarak incelenmiş ve takip süresince sağkalım özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı 257'dir.

Diem S. ve ark.'ın (134) nivolumab tedavisi alan KHDAK hastalarında NLR ve PLR'nin kullanımına yönelik yaptıkları bir çalışmada; artmış NLR düzeylerinin kümülatif sağkalım ve tedaviye yanıt üzerine kötü yönde etkisi olduğu, NLR ve PLR'nin çalışmadaki daha önceden bilinen prognostik faktörlerle korelasyon göstermediği; tedavi öncesinde artmış NLR ve PLR'nin daha kısa kümülatif sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu, nivolumab tedavisine de daha az yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Platini H. ve ark.'ın (136) immünoterapi alan ileri evre KHDAK'lı hastalarda NLR ve PLR'nin prognostik özelliklerine yönelik yaptığı 1719 hastanın dahil edildiği meta-analizde, hastalıksız sağkalım ve kümülatif sağkalım açısından NLR ve PLR'nin prognostik değeri olduğu; alt grup incelemelerinde NLR'nin 5

eşik değeriinde, PLR'nin 200 eşik değeriinde kayda değeri sonuçlar gösterdiği, yüksek NLR değeriilerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Smith D. ve ark.'ın (137) adjuvan kemoterapi alan KHD AK'lı hastalarda NLR'yi değeriendirildiği çalışmada, pre-op NLR değeriinin; lobektomi yapılan ve sonrasında sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi alan hastalarda prognoz tahmini için güvenilir ve maliyet-etkin araç olabileceği bildirilmiştir.

Chan A. ve ark.'ın (139) NLR'nin nüksü öngörme etkisine yönelik yaptıkları çalışmada, remisyon döneminde iken tespit edilen, 4,08 değeriinin üzerindeki NLR'nin; kötü prognoz, rekürrens ve kötü kümülatif sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Grieshaber L. ve ark.'ın (140) akciğeri kanserli hastalarda NLR düzeyi ile ilgili çalışmasında; akciğeri kanseri açısından yüksek riskli, sigara içen kişilerde, tanı öncesi alınan NLR değeri yüksek olanların düşük olanlara göre %23 artmış mortaliteye sahip olduğu (HR= 1,23, CI: %95) gösterilmiştir. KHAK tanısından ortalama 4,5 yıl öncesinde tespit edilen yüksek NLR'nin, sigara içicilerde kanser tanısı sonrası sağkalım ile ilişkili olduğu; ancak KHD AK'lerde anlamlı ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Drpa G. ve ark. (133)'ın akciğeri kanserli hastaların prognoz öngürücü parametrelerine yönelik yaptıkları çalışmada, tedavi başlangıcından önce saptanan NLR'nin, ileri evre KHAK için prognostik faktör olduğu; PLR, LMR (lenfosit monosit oranı) ve diğer oranların KHAK için öngürücü parametre olmadığı gösterilmiştir.

Mandaliya H. ve ark.'ın (143) evre IV KHD AK'lı hastalarda bazı biyobelirteçlerin prognostik özelliklerine yönelik yaptıkları çalışmada, tedavi öncesi bazal değeriiler değeriendirildiğinde, yüksek NLR, yüksek PLR, düşük LMR'nin kötü kümülatif sağkalım ile ilişkili olduğu; bir kür kemoterapi sonrası tespit edilen yüksek NLR'nin de kötü kümülatif sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NLR ve PLR'deki beş birimlik artışın NLR için %11, PLR için %0,5 ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulguların hastaların yaşı ile ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir.

Abuzallouf S. ve ark.'ın (144) ileri evre KDHAK'lı hastalarda anemiye yönelik yaptığı bir çalışmada; aneminin tüm evrelerde sık görüldüğü ve evre ilerledikçe daha fazla görüldüğü belirtilmiştir.

Garcia Prim J. ve ark.'ın (145) akciğer kanserinde hemoglobinin sağkalım üzerine etkisini araştırdığı çalışmada; tanı anında hastaların çoğunda anemi olduğu, düşük hemoglobin değerlerinin daha kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Zhang Y. ve ark.'ın (147) KHDAK'lı hastalarda tedavi öncesi hemoglobin değerinin prognostik özelliklerine yönelik yaptığı çalışmada, düşük hemoglobin değeri olan hastaların, normal değerde olanlara göre daha kötü sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (HR:1,86, CI %95).

Dong P. ve ark.'ın (148) hemoglobin değeri ve akciğer kanseri ilişkisine yönelik çalışmasında; yüksek hemoglobin değerinin akciğer kanseri riskini azalttığı, akciğer kanserli hastalarda da daha iyi prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Tanaka H. ve ark.'ın (149) düşük hemoglobin değerinin, radyoterapi alan KHDAK'lı hastalardaki prognostik özelliklerine yönelik yaptığı çalışmada, erken evre KHDAK'da aneminin sağkalım üzerine prognostik faktör olarak kullanılabileceği önerilmiştir.

Lan H. ve ark.'ın (150) pre-op NLR ve PLR'nin akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalardaki prognostik özelliklerine yönelik yaptıkları çalışmada, yüksek NLR ve PLR'nin post-op komplikasyon görülme oranı ile ilişkili olduğu; yüksek PLR'nin bir yıllık kümülatif sağkalımının daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Literatürde daha çok sayıda PLR ve NLR'nin prognoz ve sağkalımı ön gören özelliklerine yönelik çalışmalar ve pre-op/post-op değerlerle yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (134–137).

Bizim çalışmamızda, KHDAK tanısı alan hastaların pre-op ve post-op ikinci günde alınan hemoglobin, NLR, PLR değerleri saptanmış olup; post-op NLR

artışının, post-op ikinci gün hemoglobin düşüşünün sağkalım üzerine, hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde, anlamlı etkisi olduğu görülmüştür.

Yapılan çok değişkenli analizlerde postoperatif NLR'nin bir birim artışının ölüm riskini %3,3 arttırdığı (HR:1,033), postoperatif 2. gün hemoglobin sayısının bir birim azalışının ölüm riskini %18,9 arttırdığı (HR:0,841) görülmüştür.

Cox regresyon analizinin temelinde sabit risk oranı varsayımı bulunmakta olup; NLR ve hemoglobin değerlerinin düşüş ve artış durumunun sağkalım üzerine etkisinin olduğu ancak bu oranın insan biyolojisine doğrudan uygulanamayacağı için bazı eşik değerleri tespit edilmiştir. Eşik değerleri zaman bağımlı ROC analizi ile değerlendirilmiş; en yüksek Youden indeksine sahip eşik değerlerinin post-op 2. gün hemoglobin için 10,2 mg/dl (duyarlılık %45,12, özgüllük %66,28), post-op NLR için 7,77 (%47,56, özgüllük %76,57) olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızdaki post-op NLR düzey artışının ve aneminin prognostik özellikleri literatürü desteklemektedir. Sağkalım açısından artmış NLR ve düşük hemoglobin değerlerinin bağımsız prognostik faktörler olarak kullanımının uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde PLR'nin, akciğer kanserinde sağkalım üzerine etkisi açısından tartışmalı sonuçları bildirilmiştir. Yüksek PLR'nin sağkalım üzerine etkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (138,139).

Bizim çalışmamızda pre-op ve post-op PLR oranlarının sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir. Bu sonuca, kan tetkiklerinin lobektomi öncesi ve sonrası yakın dönemde alınmasının da etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Akçay O. ve ark. (140)'ın yaşın akciğer kanseri sağkalımı üzerine etkisine yönelik yaptıkları tek merkezli çalışmada, tanı anındaki yaşı genç olan hastaların daha iyi sağkalıma sahip olduğu görülmüştür.

Hughes D. ve ark. (141)'ın KHDAK'li hastalarda yaptığı çalışmada, KDHAH'li hastaların önemli bir bölümünün genç hastalardan oluştuğu, tanı anında ileri evrede olmanın prognozunun kötü olduğu, hedefe yönelik tedavinin sağkalımı artırdığı bildirilmiştir.

Chen T. ve ark. (142)'ın yaptığı bir çalışmada, tanı anındaki yaşın heterojen bir faktör olduğu; genç hastaların lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz açısından daha fazla riski olduğu ancak prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Chaitanya TK. Ve ark. (143)'ın akciğer kanseri ile ilgili epidemiyolojik çalışmasında, sigara kullanımının ve endüstriyellemenin akciğer kanseri insidansını dünya çapında arttırdığı belirtilmiştir. Ortalama tanı yaşının 70 olduğu, erkeklerin iki kat daha fazla tanı aldığı, sigara içmenin cinsiyetler arasında farklılık yaratmasının da bu oranlara katkı sağladığı belirtilmiştir.

Kratzer T. ve ark. (144)'ın 2023 yılı akciğer kanserine yönelik epidemiyolojik çalışmasında, erkeklerin kadınlardan daha fazla tanı aldığı ancak son yıllarda yıllık insidansın her iki cinsiyette de azaldığı, ileri evre tanılarının azalıp erken evre tanılarının arttığı; coğrafik ve etnik özelliklerin, sigara öyküsünün mortalite oranlarına etkisi olduğu belirtilmiştir.

Fares A. ve ark. (145)'ın sigarayı bırakmış olmanın KHDAK tanısı ve prognozu ile ilişkisine yönelik, 23 hastane ve 4 kıtada yapılmış, 42087 KHDAK'li hastanın dahil edildiği 38 yıllık retrospektif çalışmada hastaların %52'sinin erkek, %48'inin kadın olduğu, %40'ının aktif sigara içtiği görülmüştür. Tanı öncesi bir yıl kadar kısa bir süre dahi sigaranın bırakılmasının ve hatta tanı aldıktan sonra sigaranın bırakılmasının sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir.

Visbal A. ve ark. (91)'ın KHDAK ve cinsiyet özelliklerine yönelik yaptığı çalışmada, hedefe yönelik tedavilerin ve prognozun cinsiyetten etkilendiği; farklı patolojik, moleküler özellikler ve sigara içme durumuna rağmen cinsiyetin prognostik bir özelliği olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların %75,5'inin erkek, %24,5'inin kadın olduğu, yaş ortalamasının 63 olduğu, %40,9'unun sigara içtiği, %21'inin sigarayı bıraktığı, kadın hastaların erkeklere göre daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu; sigara içmeyenlerin, içen ve sigarayı bırakmış hastalara göre daha uzun sağkalım süresi olduğu ancak istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. Daha ileri yaş değerlerinin mortalitede artışa yol açtığı, 70 yaş üzeri hasta grubunun 50 ve altı yaş grubuna göre daha kısa yaşam sürelerine sahip olduğu görülmüştür. Hastaların

cinsiyet özellikleri, yaş ortalaması, sigara kullanım alışkanlıkları ve sağkalıma etkisi literatürle uyumlu görülmektedir.

Literatürde cinsiyetler arası sağkalım farklılığının hastaların sigara içme alışkanlıkları, iş hayatı, sosyodemografik diğer özellikler gibi sebeplerle ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da tek ve çok değişkenli analizlerde, erkek cinsiyetin daha kısa sağkalım gösterdiği görülmüştür.

Nesbitt J. ve ark. (146)'ın erken evre KHDAK'lı hastaların sağkalımına yönelik 1995'te yaptığı çalışmada, evre I hastalığı olan hastalar için genel sağkalım %64,6 ve evre II hastalığı olan hastalar için %41,2 olarak bildirilmiştir.

Sheikh M. ve ark. (147)'ın erken evre KHDAK'lı hastaların sağkalımına yönelik 2023'te yaptığı çalışmada, ortalama yaşam süresi 4,9 yıl; beş yıllık sağkalım %49,5 olarak saptanmıştır. Mortalitenin artan yaş, erkek cinsiyet ve ileri evre kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Martini N. ve ark. (148)'in 1992'de yaptığı evre 2 KHDAK prognoz çalışmasında, hastaların %68'ine lobektomi, %31'ine pnömonektomi ve %1'ine segmentektomi uygulandığı ve en iyi sağkalım oranlarının tek bir lenf nodu tutulumu olan ve tümör çapı 3 cm veya daha az olan hastalarda (% 48) görüldüğü belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki hastaların %31,9'unun öldüğü; ölen hastaların yaşam süresinin 4-1887 gün arasında değiştiği, ortalamasının 779 ± 487 gün, ortancasının 845 olduğu, %16,3'ünde post-op birinci ayda ampiyem, kanama, atelektazi, pnömoni, parankimden hava kaçağı, pnömotoraks, PDS sütür açılması, bronkoplevral fistül gelişimi, pulmoner emboli gibi komplikasyonlar geliştiği, %26,8'inin N1, %2,3'ünün N2 pozitif olduğu görülmüştür. Hastaların %87,1'inin erken evre; %12,9'unun ileri evre olduğu; TNM'ye göre %4,7'sinin IA1, %17,9'unun IA2, %14,4'ünün IA3, %14'ünün IB; %17,1'inin IIA, %19,1'inin IIB, %11,3'ünün IIIA, %0,8'inin IIIB, %0,8'inin IVA olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama sağkalım süresinin 2114,9 gün (CI:%95; 1974,4-2255,5); yaklaşık olarak 5,8 yıl olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, cerrahi tedavi alan KHDAK olması sebebi ile daha çok erken evre hastalar bulunmaktadır. Hastaların evrelerine göre sağkalım süreleri literatürle

uyumlu görülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların TNM evresinin doğrudan sağkalıma etkisi görülme de ileri evre kanserlerin daha kısa sağkalımı olduğu görülmüştür. Daha büyük örneklem gruplarında literatürü destekleyecek anlamlı sonuçların alınabileceğini düşünmekteyiz.

Sugimura H. ve ark. (149)'ın total akciğer rezeksiyonu uygulaması sonrası KHDAK hastalarına yönelik sağkalım çalışmasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombinasyonlarının tedavisini alan tüm hastaların sağkalım süresinin uzadığı, post-operatif rekürrens durumunda cerrahi dahil çeşitli tedavilerin düşünülebileceği önerilmiştir.

Miller D. ve ark. (150)'ın N2 pozitif KHDAK hastalarda cerrahi rezeksiyonun sonuçlarına yönelik 1994'te yaptığı çalışmada; inkomplet rezeksiyonun, metastatik lenf nodlarının sayı ve lokasyonunun, yaşın, rezeksiyon tipinin ve adjuvan radyoterapinin beş yıllık sağkalım süresine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Torakotomi esnasında N2 pozitifliğinin tespit edilmesi durumunda, komplet rezeksiyonun uzun dönem sağkalım sağladığı belirtilmiştir.

Read R. ve ark. (151)'ın yaptığı bir çalışmada, T1N0M0 kategorisinde wedge rezeksiyonun veya segmentektominin lobektomiye yakın sonuçlarının olduğu belirtilmiştir.

Riquet M. ve ark. (152)'ın N3 pozitif akciğer kanseri hastalarda yaptığı sağkalım çalışmasında, bazı spesifik lokalizasyonlarda bulunanların cerrahi de dahil multimodal tedavilerden fayda görebileceği belirtilmiştir.

Oskardottir G. ve ark. (153)'ın yaptığı bir çalışmada, KHDAK tanısı ile lobektomi yapılan hastalarda kısa dönem prognozun çok iyi olduğu, 30 günlük mortalite ve majör komplikasyonun düşük düzeyde olduğu belirtilmiştir.

Lee H. ve ark. (154)'ın evre 1-3 KHDAK'lerde tümör lokalizasyonu ile sağkalım ilişkisine yönelik yaptıkları çalışmada, üst loblarda yerleşim gösteren tümörlerin diğer lokalizasyonlara göre beş yıllık sağkalım oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kuo W. ve ark. (155)'ın tümör lokalizasyonunun KHDAK'da prognostik özelliğine yönelik yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada, IASLC evre 1

hastaların %59,1'inin primer tümörünün üst ve orta loblarda olduğu, tümörün yerinin ve IASLC evresinin sağkalım üzerine bağımsız prediktif özelliği olduğu gösterilmiştir. Alt lobta tümörü olanların ve IASLC evre 3 olanların daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.

Xie X. ve ark. (156)'ın akciğer kanserinde tümör lokalizasyonunu değerlendirdiği bir çalışmada, KHDAK'da primer tümör yerinin metastaz paternini etkilediği, anatomik lokasyonun bu açıdan önemli olduğu belirtilmiş ve sağkalım üzerine tümör yerinin de önemi vurgulanmıştır.

Xiao Y. ve ark. (157)'in yaptığı bir çalışmada, linguladaki tümör lokalizasyonunun, evre 2 ve evre 3 KHDAK'larda iyi prognoz gösteren bir faktör olduğu bildirilmiştir.

Tsitsias T. ve ark. (158)'in yaptığı bir çalışmada, N1 veya N2 pozitif KHDAK tanılı hastalarda; N1 veya N2 tutulumunun ve tutulan nod sayısının sağkalımı etkilediği; hatta skip metastazı olan N2 pozitif hastalarda prognoz, skip metastazı olmayan N2 pozitif hastalara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir.

Winckelmans T. ve ark. (159)'in erken evre KHDAK'lı hastalarda segmentektomi ve lobektomi kıyaslaması yaptığı çalışmada, evre 1 için lobektominin daha üstün olduğu; ancak evre 1A olan ve 2 cm'nin altındaki tümörlerde prognoz açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Dziedzic R. ve ark. (160)'in wedge rezeksiyon, segmentektomi ve lobektomi sağkalım özelliklerini karşılaştırıldığı bir çalışmada, wedge rezeksiyonun diğer yöntemlere göre daha düşük sağkalım oranları gösterdiği, lobektomi ve segmentektomi arasında anlamlı fark olmadığı, evre 1 KHDAK'larda segmentektominin lobektomiye alternatif olabileceği belirtilmiştir. Saji H. ve ark (161)'nin yaptığı benzer bir çalışmada da segmentektominin standart prosedür olarak kullanılabileceği önerilmiştir.

Xie D. ve ark. (162) yaptıkları bir çalışmada KHDAK'da lobektomi ve bilobektomi karşılaştırıp benzer morbidite ve sağkalım özellikleri gösterdiğini saptamışlardır; ancak bilobektominin daha yüksek mortalite ile birliktelik gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda sağ alt lob tümörlerinin sol üst lob tümörlerine göre daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu ancak tümör lokalizasyonunun çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Tek değişkenli analizde patolojik lenf nodu olanların, olmayanlara göre daha kısa sağkalıma sahip olduğu görülmüştür.

Hastaların %89,5'ine lobektomi, %10,5'ine bilobektomi uygulanmıştır. Lobektomi ve bilobektomi arasında sağkalım farkı görülmemiştir.

Sağ alt lob tümörlerinin sol üst lob tümörlerine göre daha kısa sağkalım göstermesi, patolojik lenf nodu tutulumunun daha kısa sağkalım göstermesi ve cerrahi teknikler arası sağkalım farkı görülmemesi literatürü desteklemektedir.

Lachina M. ve ark. (163) yaptıkları bir çalışmada, KHDAK'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların, serebrovasküler hastalıkların, DM'nin ve KOAH'ın sağkalım üzerine etkisi olduğu belirtilmiştir.

İslam K. ve ark. (164) akciğer kanserli hastalarda sağkalım üzerine yaptıkları bir çalışmada, komorbid hastalıkların daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Hernandez D. ve ark. (165)'in Almanya'da yaptığı 70698 akciğer kanserli hastanın dahil edildiği çalışmada %36,7 KOAH, %18,7 periferik arter hastalığı, %17,4 DM, %16,5 kalp yetmezliği, %14,7 böbrek hastalığı olduğu ve sağkalımın kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, DM ve böbrek hastalığı olanlarda daha kısa olduğu belirtilmiştir.

Kravchenko J. ve ark. (166)'ın yaptığı bir çalışmada, KHDAK'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların olmasının sağkalım süresini etkilediği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların %28,4'ünde hipertansiyon, %17,5'inde diyabetes mellitus, %17,1'inde koroner arter hastalığı-kalp yetmezliği, %9,3'ünde tiroid bezi hastalıkları, %7,8'inde hiperlipidemi, %2,3'ünde kronik böbrek hastalığı, %2,3'ünde romatolojik hastalık, %1,9'unda serebrovasküler ve dejeneratif nöral hastalıklar, %0,8'inde diğer malignitelerin olduğu görülmüştür. Tek başına değerlendirildiğinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı/kalp

yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı olmasının sağkalım üzerine etkisi olduğu görölmüştür. Komorbiditelere yönelik bulgular literatürü desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda hastaların çoğunun patolojik tanısının adenokarsinom olduğu görölmüştür. En düşük sağkalım süresinin büyük hücreli karsinomda olduğu ancak patolojik tanılar arasında sağkalım açısından istatistiksel farklılık olmadığı görölmüştür.

Çalışmamızın retrospektif tasarlanması sebebi ile veriler hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiş olup; eksik verilerden dolayı bazı hastaların çalışma dışı bırakılması örneklem azlığına yol açmıştır. Daha büyük örneklem grupları ile dizayn edilmiş çalışmalarla desteklenmesi gereken önemli bulguların olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda kliniğimizde ameliyat ettiğimiz hastaların sağkalım özelliklerine yönelik bağımsız prediktif değeri olan bazı faktörler tespit edilmiştir. Post-op NLR ve hemoglobin düzeylerinin, cinsiyetin ve hipertansiyonun sağkalım üzerine bağımsız bir etkisi olduğu; bu parametrelerin klinik kullanımda, tanı ve takipte, tedavi planı açısından değerli ön görücü faktörlerden olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların %75,5'inin erkek, %24,5'inin kadın olduğu, yaşlarının 21 ile 81 arasında değiştiği; yaş ortalamasının $62,85 \pm 9,97$ ve ortanca yaşının 64 olduğu sonucuna ulaşıldı.
2. Hastaların %28,4'ünde hipertansiyon, %17,5'inde diyabetes mellitus, %17,1'inde koroner arter hastalığı-kalp yetmezliği, %9,3'ünde tiroid bezi hastalıkları, %7,8'inde hiperlipidemi, %2,3'ünde kronik böbrek hastalığı, %2,3'ünde romatolojik hastalık, %1,9'unda serebrovasküler ve dejeneratif nöral hastalıklar, %0,8'inde diğer malignitelerin olduğu sonucuna ulaşıldı.
3. Hastaların %40,9'unun sigara içtiği, %21'inin daha önce sigara içip bıraktığı, %38,1'inin ise hiç sigara içmediği sonucuna ulaşıldı.
4. Hastaların çalışma süresi içinde %31,9'unun öldüğü; ölen hastaların yaşam süresinin 4-1887 gün arasında değiştiği, ortalamasının 779 ± 487 gün, ortancasının 845 gün olduğu sonucuna ulaşıldı.
5. Hastaların %16,3'ünde post-op birinci ayda ampiyem, kanama, atelektazi, pnömoni, parankimden hava kaçağı, pnömotoraks, PDS sütür açılması, bronkoplevral fistül, pulmoner emboli gibi komplikasyonlar geliştiği sonucuna ulaşıldı.
6. Hastaların %3,1'inde cerrahi sınırın pozitif olduğu, %26,8'inin N1, %2,3'ünün N2 pozitif olduğu, %70,8'inde patolojik lenf nodu olmadığı sonucuna ulaşıldı.
7. Hastaların %33,9'unda sağ üst lob, %3,9'unda sağ üst ve orta lob, %5,1'inde sağ orta lob, %1,9'unda sağ orta ve sağ alt lob, %24,1'inde sağ alt lob; %19,1'inde sol üst lob, %21,1'inde sol alt lob tümörü olduğu sonucuna ulaşıldı.
8. Hastaların % 7,4'ünde bilobektomi superior, %3,1'inde bilobektomi inferior; %30'unda sağ üst, %5,1'inde sağ orta, %23,3'ünde sağ alt; %19,1'inde sol üst, %21,1'inde sol alt lobektomi yapılmış olduğu sonucuna ulaşıldı.
9. Hastaların %87,1'inin erken evre; %12,9'unun ileri evre olduğu sonucuna ulaşıldı.

10. Hastaların TNM'ye göre %4,7'sinin IA1, %17,9'unun IA2, %14,4'ünün IA3, %14'ünün IB; %17,1'inin IIA, %19,1'inin IIB, %11,3'ünün IIIA, %0,8'inin IIIB, %0,8'inin IVA olduğu sonucuna ulaşıldı.
11. Hastaların %53,3'ünün patolojik tanısının adenokarsinom, %31,1'inin yassı hücreli karsinom, %4,7'sinin karsinoid tümör, %3,9'unun büyük hücreli karsinom, %1,9'unun atipik karsinoid tümör olduğu; %5,1'inde ise diğer patolojilerden oluştuğu sonucuna ulaşıldı.
12. Hastaların ortalama sağkalım süresinin 2114,9 gün (CI:%95; 1974,4-2255,5); yaklaşık olarak 5,8 yıl olduğu, yaş artışının mortalitede artışa etkisi olduğu, 70 yaş üzeri hastaların 50 yaş ve altı hastalara göre daha kısa olduğu sonucuna ulaşıldı.
13. Kadın hastaların erkeklere göre daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu; erkek hastaların ölüm riskinin %125,5 daha fazla olduğu sonucuna ulaşıldı.
14. Sigara içmenin hastaların sağkalımına etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı.
15. Sigara içmeyenlerin, içen ve bırakmış hastalara göre daha uzun sağkalım süresinin olduğu ancak istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı sonucuna ulaşıldı.
16. Tümör lokalizasyonunun ve cerrahi tekniğin sağkalıma etkisinin olmadığı; sadece sağ alt lob tümörlerinin sol üst lobdakilere göre daha kısa sağkalım süresinin olduğu sonucuna ulaşıldı.
17. En düşük sağkalım süresinin büyük hücreli karsinomda olduğu ancak diğer tanımlar arasında sağkalım açısından istatistiksel farklılık olmadığı sonucuna ulaşıldı.
18. TNM'ye göre evre ilerledikçe daha düşük sağ kalım süreleri olduğu sonucuna ulaşıldı.
19. Tek başına değerlendirildiğinde yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı/kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, patolojik lenf noduna sahip olmanın, kanser evresinin, post-op NLR ve post-op hemogloblin değerlerinin sağ kalım üzerine etkisi olduğu sonucuna ulaşıldı.

20. Ön görücü faktörler beraber değerlendirildiğinde; post-op NLR artışının, post-op ikinci gün hemoglobin düşüşünün, erkek cinsiyete sahip olmanın, hipertansiyon hastalığına sahip olmanın sağkalım üzerine kötü yönde etkisi olan bağımsız faktörler olduğu sonucuna ulaşıldı.
21. Postoperatif NLR'nin bir birim artışının ölüm riskini %3,3 (HR:1,033), postoperatif 2. gün hemoglobin sayısının bir birim azalışının ölüm riskini %18,9 (HR:0,841), erkek olmanın ölüm riskini %154 (HR:2,545), hipertansiyon varlığının ölüm riskini %85,7 (HR:1,857) oranında artırdığı sonucuna ulaşıldı.
22. Zaman bağımlı ROC analizinde en yüksek doğruluk düzeyinin post-op 2. gün hemoglobin değeri için 10,2 mg/dl (duyarlılık %45,12, özgüllük %66,28), post-op NLR için 7,77 (%47,56, özgüllük %76,57) olduğu; bu düzeylerin altındaki ve üzerindeki değerlere sahip hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık olduğu sonucuna ulaşıldı.

7. ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU NEDENİYLE LOBEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE NÖTROFİL-LENFOSİT VE PLATELET-LENFOSİT ORANININ SAĞKALIMA ETKİSİ

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri, kanser ile ilişkili ölümlerin önde gelen sebeplerindendir. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde erken evrede cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Tedavi sonrası prognoz ve sağkalım süreleri çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu çalışmada sağkalım üzerine ön gördürücü etkisi olabilecek faktörleri tespit etmek ve nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranlarının etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde 01.01.2016 ile 31.12.2022 tarihleri arasında ameliyat edilip küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan 257 hasta retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sisteminden alınarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun erken evre olduğu, ortalama sağkalım süresinin yaklaşık 5,8 yıl olduğu görüldü. Tek değişkenli analizlerde kadınların, sigara içmeyenlerin, sol üst lob tümörlerinin daha iyi sağkalım ile; büyük hücreli karsinomun, ileri evrenin, eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların, kronik böbrek hastalığının, patolojik lenf nodu tutulumunun, yüksek post-op nötrofil/lenfosit oranı ve düşük post-op hemoglobin değerlerinin kötü sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. Çok değişkenli analizlerde post-op NLR artışının, post-op hemoglobin düşüşünün, erkek cinsiyetin, hipertansiyonun bağımsız prediktif özelliği olduğu görüldü.

Sonuç: Küçük hücre dışı akciğer kanserinde post-op nötrofil/lenfosit oranı ve post-op hemoglobin düzeylerinin sağkalım ön görme açısından cinsiyet ve komorbiditelerle birlikte kullanılması uygundur.

Anahtar kelimeler: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, sağkalım.

8. ABSTRACT

THE IMPACT OF POSTOPERATIVE EARLY NEUTROPHIL- LYMPHOCYTE AND PLATELET-LYMPHOCYTE RATIOS ON SURVIVAL IN PATIENTS UNDERGOING LOBECTOMY FOR NON- SMALL CELL LUNG CANCER

Introduction and Objective: Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths. In the early stages of non-small cell lung cancer, surgical treatment is implemented. Post-treatment prognosis and survival times vary depending on various factors. This study aims to identify factors that may have a predictive effect on survival and to evaluate the significance of the neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio.

Materials and Methods: A retrospective evaluation was conducted on 257 patients who underwent surgery for non-small cell lung cancer at Akdeniz University Hospital's Thoracic Surgery Clinic between January 1, 2016, and December 31, 2022. Data were retrieved from the hospital's information management system.

Results: The majority of the patients included in the study were in the early stages of non-small cell lung cancer, with an average survival time of approximately 5.8 years. Univariate analyses showed that female patients, non-smokers, and those with upper left lobe tumors had better survival rates. In contrast, large cell carcinoma, advanced stages, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, pathological lymph node involvement, high postoperative neutrophil/lymphocyte ratio, and low postoperative hemoglobin levels were associated with poorer survival. Multivariate analyses indicated that an increase in postoperative neutrophil/lymphocyte ratio, a decrease in postoperative hemoglobin, male gender, and hypertension were independent predictive factors for survival.

Conclusion: In non-small cell lung cancer, it is appropriate to use postoperative neutrophil/lymphocyte ratio and hemoglobin levels in conjunction with gender and comorbidities for predicting survival.

Keywords: Non-small cell lung cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, survival.

9. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan 8;70(1):7–30.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
3. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018 Jan 25;553(7689):446–54.
4. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013 May;143(5):e278S–e313S.
5. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1–24.
6. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193–203.
7. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2011 Nov;378(9804):1727–40.
8. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Jan;11(1):39–51.
9. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jun;106(6).
10. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Dec 3;10(1):12.
11. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218–30.
12. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*. 2017 Dec 5;19(1):2.
13. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012 Aug 24;107(4):695–9.
14. CENGİZ H, DEMİRCİ A, VARIM C, MANDEL NM, TURNAZ. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Sonuçları. *Sakarya Medical Journal*. 2020 Sep 1;
15. Öncel M, Şanlı A, Yıldırım H. Akciğer kanser cerrahisinde onkolojik prensipler. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2021 Jun 30;12(2):223–31.
16. Kasapoğlu US, Güngör S, Arınç S, Yalçınsoy M, Mısırlıoğlu A, Akbay ÖM. Lung carcinoma patients aged eighty years over and prognostic factors affecting survival. *Tuberk Toraks*. 2017 Jun 28;65(2):97–105.

17. Kefeli U, Öven Ustaalioglu BB, Yıldırım ME, Erkol B, Aydın D, Şener N, et al. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler. *Marmara Medical Journal*. 2015;28(1):021.
18. Tang A, Ahmad U, Toth AJ, Bourdakos N, Raja S, Raymond DP, et al. Non-small cell lung cancer in never- and ever-smokers: Is it the same disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jun;161(6):1903-1917.e9.
19. Zell JA, Ignatius Ou SH. Survival Prognostication in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009 Jul;4(7):785–6.
20. Imai H, Onozato R, Kaira K, Kawashima S, Masubuchi K, Nagashima T, et al. Course of postoperative relapse in non-small cell lung cancer is strongly associated with post-progression survival. *Thorac Cancer*. 2021 Oct 3;12(20):2740–8.
21. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019 Jul 10;2(7):e196879.
22. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug;94(8):1623–40.
23. TÜRKİYİLMİZ M, HAMAVİOĞLU Eİ, DÜNDAR S, TOLUNAY T. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2022. p. 15–26 TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018.
24. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010 Aug 1;19(8):1893–907.
25. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. In 2016. p. 1–19.
26. IARC IA for R on C. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 Trachea, bronchus and lung [Internet]. 2022 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&key=asr&cancers=15>
27. Alberg AJ, Brock M V., Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 May 10;23(14):3175–85.
28. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Jul 21;91(14):1194–210.
29. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*. 2013 May;143(5):e1S-e29S.
30. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):223.
31. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2012 Dec;33(4):681–703.
32. Stayner L, Dankovic D, Smith R, Steenland K. Predicted lung cancer risk among miners exposed to diesel exhaust particles. *Am J Ind Med*. 1998 Sep;34(3):207–19.
33. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes & Control*. 2010 Jul 21;21(7):1091–104.

34. Yoon KA, Park JH, Han J, Park S, Lee GK, Han JY, et al. A genome-wide association study reveals susceptibility variants for non-small cell lung cancer in the Korean population. *Hum Mol Genet.* 2010 Dec 15;19(24):4948–54.
35. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. In 2016. p. 21–41.
36. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 2008 Apr;452(7187):633–7.
37. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Künzli N, et al. The Global Burden of Disease Due to Outdoor Air Pollution. *J Toxicol Environ Health A.* 2005 Jul;68(13–14):1301–7.
38. Fontham ETH. Cancer Epidemiology and Prevention. Third Edition: Edited by David Schottenfeld and Joseph F. Fraumeni, Jr. *Am J Epidemiol.* 2008;168(4).
39. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015 Sep;10(9):1243–60.
40. Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *The Lancet.* 2013 Aug;382(9893):709–19.
41. Sholl LM. Biomarkers in Lung Adenocarcinoma: A Decade of Progress. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Apr 1;139(4):469–80.
42. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science (1979).* 2004 Jun 4;304(5676):1497–500.
43. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces. *American Journal of Surgical Pathology.* 2019 Aug;43(8):1033–41.
44. Kadota K, Nitadori J ichi, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology.* 2015 May;10(5):806–14.
45. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Boreczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* 2022 Mar;17(3):362–87.
46. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical Distribution and Secular Trends. *Journal of Thoracic Oncology.* 2008 Aug;3(8):819–31.
47. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008 May;83(5):584–94.
48. Petersen I. The Morphological and Molecular Diagnosis of Lung Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Aug 8;
49. Swanton C, Govindan R. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016 May 12;374(19):1864–73.

50. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011 Feb;6(2):244–85.
51. Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, Ladanyi M, Kris MG, et al. Core Needle Lung Biopsy Specimens: Adequacy for EGFR and KRAS Mutational Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Jan;194(1):266–9.
52. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, Herman JG, Hirsch FR, Pao W, et al. Lung Cancer in Never Smokers: Molecular Profiles and Therapeutic Implications. *Clinical Cancer Research*. 2009 Sep 15;15(18):5646–61.
53. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*. 2015 Aug;26(8):1604–20.
54. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II. *Chest*. 2007 Sep;132(3):234S–242S.
55. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Feb;49(2):602–9.
56. METIN M, SEZEN CB. Surgical Treatment Approaches in T1-3 N2 NSCLC. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2020 Aug 4;6(3):52–7.
57. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022 May;20(5):497–530.
58. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 Jul;28:iv1–21.
59. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jul 20;26(21):3543–51.
60. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
61. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jan 22;350(4):351–60.
62. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 1;28(19):3138–45.
63. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2014 May;383(9928):1561–71.

64. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014 Mar 27;370(13):1189–97.
65. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
66. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):187–99.
67. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):187–99.
68. Tsao AS, Jolly S, Lee JM. Updates in Local-Regionally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019 May;(39):553–62.
69. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024 May;19(5):766–85.
70. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995 Sep;60(3):615–23.
71. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph Node Evaluation by Open or Video-Assisted Approaches in 11,500 Anatomic Lung Cancer Resections. *Ann Thorac Surg*. 2012 Aug;94(2):347–53.
72. Al-Shahrabani F. Surgical strategies in the therapy of non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(4):595.
73. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Apr;139(4):976–83.
74. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience With 1,100 Cases. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2):421–6.
75. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024 Mar;
76. Li HY, Wang YY, Liu H, Liu HX, Jiang LY, Han YC, et al. The ninth edition of TNM staging for lung cancer: precise staging for precise diagnosis and treatment. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2024 Apr 29;62(6):537–42.

77. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
78. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
79. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK*. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Sep 10;27(26):4247–53.
80. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
81. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in *ROS1* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
82. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 May 21;372(21):2018–28.
83. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. *STK11/LKB1* Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in *KRAS* -Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018 Jul 1;8(7):822–35.
84. Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, et al. The clinical *KRAS*(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019 Nov 7;575(7781):217–23.
85. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring *BRAF* Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 20;29(15):2046–51.
86. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated *BRAFV600E*-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):984–93.
87. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
88. Spira A, Halmos B, Powell CA. Update in Lung Cancer 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Aug 1;192(3):283–94.
89. Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;47(9):863–9.
90. Baiu I, Titan AL, Martin LW, Wolf A, Backhus L. The role of gender in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021 Jun;13(6):3816–26.
91. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, et al. Gender differences in non–small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):209–15.
92. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years:

- Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Oct 1;24(28):4539–44.
93. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *International Journal for Quality in Health Care*. 2005 Dec 1;17(6):505–9.
 94. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 1982;5(6).
 95. Salati M, Brunelli A, Xiume F, Refai M, Sabbatini A. Quality of life in the elderly after major lung resection for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Sep 18;8(1):79–83.
 96. BIRIM O, KAPPETEIN A, BOGERS A. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005 Nov;28(5):759–62.
 97. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Lung Cancer Risk Reduction After Smoking Cessation: Observations From a Prospective Cohort of Women. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Mar 1;21(5):921–6.
 98. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies. *Int J Cancer*. 2012 Sep 14;131(5):1210–9.
 99. Guo H, Li H, Zhu L, Feng J, Huang X, Baak JPA. “How Long Have I Got?” in Stage IV NSCLC Patients With at Least 3 Months Up to 10 Years Survival, Accuracy of Long-, Intermediate-, and Short-Term Survival Prediction Is Not Good Enough to Answer This Question. *Front Oncol*. 2021 Dec 21;11.
 100. Montagne F, Guisier F, Venissac N, Baste JM. The Role of Surgery in Lung Cancer Treatment: Present Indications and Future Perspectives—State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 23;13(15):3711.
 101. Chai Y, Ma Y, Feng W, Lu H, Jin L. Effect of surgery on survival in patients with stage III N2 small cell lung cancer: propensity score matching analysis and nomogram development and validation. *World J Surg Oncol*. 2021 Dec 30;19(1):258.
 102. Ji H, Hu C, Yang X, Liu Y, Ji G, Ge S, et al. Lymph node metastasis in cancer progression: molecular mechanisms, clinical significance and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Sep 27;8(1):367.
 103. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials on Safety and Efficacy of Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 May 20;27(15):2553–62.
 104. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR, Harpole DH, D’Amico TA, et al. Pulmonary Function Tests Do Not Predict Pulmonary Complications After Thoracoscopic Lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010 Apr;89(4):1044–52.
 105. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jul 20;26(21):3552–9.
 106. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec;420(6917):860–7.

107. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646–74.
108. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
109. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010 Mar;140(6):883–99.
110. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1):16717.
111. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec;49(11):1603–16.
112. Perwez Hussain S, Harris CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007 Dec 24;121(11):2373–80.
113. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Mar 2;8(3):151–60.
114. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer–immune set point. *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321–30.
115. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil–Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Jul 9;22(5):405–11.
116. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):505.
117. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Jun;106(6).
118. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):32171–89.
119. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2009 Apr;197(4):466–72.
120. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2633–41.
121. Jiang Y, Qu S, Pan X, Huang S, Zhu X. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2018 Feb 9;9(11):9992–10004.
122. Zhao QT, Zhang XP, Zhang H, Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Dec 19;8(67):112085–93.
123. Prabawa IPY, Bharghah A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a

- Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019 Mar 1;20(3):863–8.
124. Lippi G, Teti L, Dipalo M, Cervellin G. Relationship between red blood cell distribution width and prognostic biomarkers in patients admitted to the emergency department with acute infections. *Eur J Intern Med*. 2013 Mar;24(2):e15–6.
 125. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293–306.
 126. Watine J, Bouarioua N. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2793–6.
 127. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* (1979). 2011 Mar 25;331(6024):1565–70.
 128. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 May;12(3):223–6.
 129. Torti S V., Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*. 2013 May 18;13(5):342–55.
 130. DeCarlo LT. On the meaning and use of kurtosis. *Psychol Methods*. 1997 Sep;2(3):292–307.
 131. Groeneveld RA, Meeden G. Measuring Skewness and Kurtosis. *The Statistician*. 1984 Dec;33(4):391.
 132. Tabachnick, B.G., & Fidell LS. Tabachnick, Fidell (2013) *Using Multivariate Statistics*, 6th Edition. Vol. 49, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 2010.
 133. Drpa G, Sutic M, Baranasic J, Jakopovic M, Samarzija M, Kukulj S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict outcome in extensive-stage small cell lung cancer. *Radiol Oncol*. 2020 Sep 22;54(4):437–46.
 134. Wang Y, Hu X, Su M chan, Wang Y wen, Che G wei. Postoperative Elevations of Neutrophil-to-lymphocyte and Platelet-to-lymphocyte Ratios Predict Postoperative Pulmonary Complications in Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Curr Med Sci*. 2020 Apr 26;40(2):339–47.
 135. TSUKIOKA T, IZUMI N, KOMATSU H, INOUE H, ITO R, SUZUKI S, et al. Elevation of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Significant Postoperative Poor Prognostic Factor in Patients With Clinical T3-4 Centrally Located Primary Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2023 Apr 27;43(4):1631–6.
 136. Cao W, Yu H, Zhu S, Lei X, Li T, Ren F, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in the prognosis of resected early-stage patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2023 Mar 8;12(6):7065–76.
 137. Micaela R, Lucas C, Franco C, Federico C, Agustín D, David S. Dynamic perioperative variation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent prognosis factor following lobectomy for NSCLC. *Updates Surg*. 2021 Aug 2;73(4):1567–74.
 138. Zhang H, Gao L, Zhang B, Zhang L, wang C. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Mar 4;6(1):22618.

139. Zhou H, Li J, Zhang Y, Chen Z, Chen Y, Ye S. Platelet–lymphocyte ratio is a prognostic marker in small cell lung cancer—A systemic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Jan 13;12.
140. Akcay O, Kaya S, Ceylan K. Does age have an impact on lung cancer survival? *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2018;20(3):162.
141. Hughes DJ, Kapiris M, Podvez Nevajda A, McGrath H, Stavrika C, Ahmad S, et al. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Young Adults, Age< 50, Is Associated with Late Stage at Presentation and a Very Poor Prognosis in Patients That Do Not Have a Targeted Therapy Option: A Real-World Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 9;14(24):6056.
142. Chen T, Zhou F, Jiang W, Mao R, Zheng H, Qin L, et al. Age at diagnosis is a heterogeneous factor for non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis*. 2019 Jun;11(6):2251–66.
143. Chaitanya Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Sukumar Aluru J, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Współczesna Onkologia*. 2021;25(1):45–52.
144. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024 Apr 15;130(8):1330–48.
145. Fares AF, Li Y, Jiang M, Brown MC, Lam ACL, Aggarwal R, et al. Association between duration of smoking abstinence before non-small-cell lung cancer diagnosis and survival: a retrospective, pooled analysis of cohort studies. *Lancet Public Health*. 2023 Sep;8(9):e691–700.
146. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995 Aug;60(2):466–72.
147. Sheikh M, Virani S, Robbins HA, Foretova L, Holcatova I, Janout V, et al. Survival and prognostic factors of early-stage non-small cell lung cancer in Central and Eastern Europe: A prospective cohort study. *Cancer Med*. 2023 May 23;12(9):10563–74.
148. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1992 Sep;54(3):460–6.
149. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival After Recurrent Nonsmall-Cell Lung Cancer After Complete Pulmonary Resection. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):409–18.
150. Miller DL, McManus KG, Allen MS, Ilstrup DM, Deschamps C, Trastek VF, et al. Results of surgical resection in patients with N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994 May;57(5):1095–101.
151. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1990 Mar;49(3):391–400.
152. Riquet M, Mordant P, Fabre-Guillevin E, Arame A, Foucault C, Dujon A, et al. Long-term survival with surgery as part of a multimodality approach for N3 lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013 Dec 1;44(6):1117–22.
153. Oskarsdottir GN, Halldorsson H, Sigurdsson MI, Fridriksson BM, Baldvinsson K, Orrason AW, et al. Lobectomy for non-small cell lung carcinoma: a nationwide study of short- and long-term survival. *Acta Oncol (Madr)*. 2017 Jul 3;56(7):936–42.
154. Lee HW, Lee C, Park YS. Location of stage I–III non-small cell lung cancer and survival rate: Systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2018 Dec 27;9(12):1614–22.

155. Kuo WK, Chen PJ, Wu MH, Lee HC (Henry), Fan JK, Hsu PH, et al. Tumor Location Is an Independent Prognostic Factor in Completely Resected Pathological Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 27;16(9):1710.
156. Xie X, Li X, Tang W, Xie P, Tan X. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and administration. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Jan 20;135(2):127–36.
157. Xiao Y, Luo S, He J, Zhou Y, Li W, Lan J, et al. Survival rates of patients with tumors originating in different segments of the left upper lung in stage I to III non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2021 Oct;9(20):1590–1590.
158. Tsitsias T, Okiror L, Veres L, King J, Harrison-Phipps K, Routledge T, et al. New N1/N2 classification and lobe specific lymphatic drainage: Impact on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with surgery. *Lung Cancer*. 2021 Jan;151:84–90.
159. Winckelmans T, Decaluwé H, De Leyn P, Van Raemdonck D. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020 Jun 1;57(6):1051–60.
160. Dziedzic R, Żurek W, Marjański T, Rudziński P, Orłowski TM, Sawicka W, et al. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017 Aug;52(2):363–9.
161. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10335):1607–17.
162. Xie D, Deschamps C, Shen RK, Deng B, Wampfler JA, Cassivi SD, et al. Bilobectomy Versus Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Comparative Study of Outcomes, Long-Term Survival, and Quality of Life. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jul;100(1):242–50.
163. Iachina M, Jakobsen E, Møller H, Lüchtenborg M, Mellemgaard A, Krasnik M, et al. The Effect of Different Comorbidities on Survival of Non-small Cells Lung Cancer Patients. *Lung*. 2015 Apr 17;193(2):291–7.
164. Islam KMM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015 Jul 1;24(7):1079–85.
165. HERNANDEZ D, CHENG CY, HERNANDEZ-VILLAFUERTE K, SCHLANDER M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: Evidence from administrative claims data in Germany. *Oncol Res*. 2022;30(4):173–85.
166. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyerly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer*. 2015 Apr;88(1):85–93.