



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

**OPERE EDİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ AKCİĞER
KANSERİ HASTALARINDA İPSİLATERAL
MEDİYASTİNAL LENF NODU (N2) YAYILIMI
VARLIĞINDA VİSSERAL PLEVURAL TUTULUMUNUN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İsa MİRZAYEV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alper AVCI**

ADANA-2024



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

**OPERE EDİLEN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİ HASTALARINDA İPSİLATERAL
MEDİYASTİNAL LENF NODU (N2) YAYILIMI
VARLIĞINDA VİSSERAL PLEVRA TUTULUMUNUN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İsa MİRZAYEV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alper AVCI**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen, bana hem hayatta hemde cerrahide abilik, ustalık yapan, her zaman yanımda olan ve bu tezin hazırlanmasında benimle birlikte emek sarf eden, iyi bir cerrah ve iyi bir insan nasıl olmalı konusunda örnek aldığım, ana bilim dalı öğretim üyelerimizden Doç.Dr. Alper Avcı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Gece gündüz demeksizin bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, birçok zamanlar yetmezliklerimizi örtücü olan ve daha ileriye gitmem için beni hep destekleyen, kimi zaman abi, kimi zaman baba olan, güzel insanlar ve değerli hocalarım Prof. Dr. Cemal ÖZÇELİK ve Prof.Dr. Suat GEZER'e teşekkür ederim.

Beraber oturup beraber kalktığımız, gece gündüz hep aynı havayı soluduğumuz, hiçbirinden en ufak bir şekilde dahi incinmediğim, kardeş ötesi tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hastaların birer insan olduklarını hep felsefe edinen, bir insanın iyiliği için çaba gösteren, çok zaman ablalık, kardeşlik yapan Göğüs Cerrahisi kliniğinin tüm hemşire, personellerine Baş Hemşire Beşire BABACAN nezdinde teşekkür ederim.

Bizler cerrahız; ameliyathanede mükemmel nedir bana emsal olarak gösteren, yardımlarını ve sevgilerini hep hissettiğim tüm Göğüs Cerrahisi ameliyathane ekibine Sorumlu Hemşire Nebile TAŞÇI nezdinde teşekkür ederim.

Gerek ilk başvuruda, gerekse kontrol başvurularında hasta karşılama sanatını en güzel şekilde gösteren, herdaim güzelliklerle anacağım GöğüsCerrahisi Poliklinik ekibine Sorumlu Hemşire Havva TEBERİK nezdinde teşekkür ederim.

Burası bir aile ve göğüs cerrahisi sadece bu ailenin bir ferdi. Tüm Ailemiz olan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesininherbir hocasına, tıbbi ve idari tüm personeline, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve annem... benim bugünlere gelmemde en fazla emek sahibi olan, her zaman arkamda dağ gibi duran, varlığı ile rahat ve huzuru hissettiren annem Ofelya MİRZAYEVA'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
GRAFİKLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Epidemioloji.....	3
2.2. Etioloji.....	4
2.3. Akciğer Kanserinin Sınıflaması.....	11
2.3.1. Histolojik Sınıflama.....	11
2.4. Akciğer kanserinde tarama, tanı ve evreleme.....	16
2.4.1. Akciğer kanser taraması.....	16
2.4.2. Akciğer kanser tanımlaması.....	18
2.4.2.1. Fiziki muayene ile medikal öykü.....	18
2.4.2.2. Laboratuvar testleri.....	18
2.5. Akciğer kanserinin tedavisi.....	33
2.5.1. Ameliyat Öncesi Değerlendirilme.....	33
2.5.2. Akciğer kanseri tedavisinde kemoterapi ve radyoterapinin yeri.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	48
4.1. Histopatoloji.....	51
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	70

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Akciğer kanserinin sigara dışındaki risk faktörleri.....	10
Tablo 2. IASLC/ATS/ERS'nin belirlediği akciğer adenokarsinom kategorileri.....	12
Tablo 3. Akciğer tümörlerinin histopatolojik tiplendirilmesi	13
Tablo 4. Akciğer kanseri olgularında ortaya çıkan semptomlar ve görülme sıklıkları	20
Tablo 5. Akciğer kanserinin TNM evrelemesi	27
Tablo 6. Akciğer kanserinde anamnez	34
Tablo 7. Dispne nedenleri.	36
Tablo 8. Spirometre(SFT) yapmak için preoperatif pulmoner risk faktörleri	39
Tablo 9. ECOG-DSÖ skalası	40
Tablo 10. ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflaması.....	41
Tablo 11. Temel klinik ve demografik veriler.....	47
Tablo 12. Uygulanan akciğer cerrahileri	51
Tablo 13. N2 pozitif hastaların demografik verileri.	53
Tablo 14. N2 pozitif hastalarda ameliyat dağılımı.	54
Tablo 15. Visseral plevra tutulumunun N2 pozitif hastalarda sağkalım üzerine etkisi.....	55
Tablo 16. N2 pozitif hastalarda median yaşam süresi periodlarında visseral plevra invazyonu olan / olmayan hastaların bilgileri.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Torakal Lenf Nodları	25
Şekil 2. Plevral invazyonunun derecelendirilmesi	30
Şekil 3. Visseral Plevra mikroskopisi.....	31



GRAFİKLER LİSTESİ

<u>Grafik No:</u>	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1. Çalışma gurubunda cinsiyet dağılımı	48
Grafik 2. Lenf nodu örnekleme-diseksiyonu yapılan/yapılmayan hasta sayıları	49
Grafik 3. Tümör boyutları	49
Grafik 4. Tümörlerin histopatolojik olarak lenfovasküler invazyon durumları.....	50
Grafik 5. Çalışma gurubunun Akciğer Kanseri Histopatolojik tipleri	51
Grafik 6. VPI pozitif hastaların, N2 pozitif hastalardaı survi sürelerine etkisi.	55

KISALTMALAR

ACOSOG	: American College of Surgeons Oncology Group
ASA	: American Society of Anesthesiologist
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DLCO	: Karbonmonoksit diffüzyon testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	: Endobronşial Ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	: Elektrokardiyogram
EUS	: Endoözofageal Ultrasonografi
FOB	: Fiberoptik Bronkoskopi
IASLC	: International Assciation for The Study Of Lung Cancer
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obtrüsktif Akciğer Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comphensive Cancer Network
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
TEMLA	: Transservikal Ekstended Mediastinal Lenfadenektomi
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TTİABx	: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
VAMLA	: Video Asisted Mediastinoskopik Lenfadenektomi
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
İPF	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
ATBC	: The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention
ÇTD	: Çevresel tütün dumanı
IARC	: İnternational Agency for Research on Cancer
MİA	: Minimal İnvaziv Adenokarsinom
EGFR	: Epidermal growth faktor reseptör

WHO	: World Health Organization
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PSG	: Polisomnografi
ACCP	: American College of Chest Physicians
AHI	: Apne-hipopne indeksi
SPECT	: Tek foton emisyon tomografisi
DALY	: Disability adjusted life year



ÖZET

Opere Edilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında İpsilateral Mediastinal Lenf Nodu (N2) Yayılımı Varlığında Visseral Plevral Tutulumunun Sağkalım Üzerine Etkisi

Amaç:Akciğer kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de akciğer kanseri artış göstermektedir ve kadın cinsiyet için görülme sıklık oranı artmaktadır.

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresi olup, ikinci sırada histolojik hücre tipi gelmektedir. Tümör boyutu, lenf nodu varlığı ve uzak organ metastazı hastalığın evresini belirlemektedir. Plevral tutulum varlığı da tümör boyutundan bağımsız olarak hastalığın evresini değiştirmektedir.

Bu çalışmada akciğer rezeksiyonu yapılan, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı olgularda patolojik inceleme sonrası ipsilateral lenf nodu tutulumu(N2) saptanan hastaların visseral plevral tutulumunun sağkalım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla; ipsilateral lenf nodu pozitif olan hastalarda plevra tutulumu olan ve plevra tutulumu olmayan hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldı ve literatür eşliğinde tartışıldı.

Gereç ve yöntemler :Çukurova Üniversitesi Balcalı hastanesi göğüs cerrahisi anabilim dalında Eylül 2011 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında primer akciğer kanseri nedeniyle opere edilen 1581 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Dışlanma kriterlerinin uygulanması sonrası çalışma grubu 1400 hastadan oluştu.Taranan hastalar arasında 233 ipsilateral lenf nodu tutulumu olan hasta vardı. Bu hastalardan otuzbeş tanesinde visseral plevra tutulumu pozitif olarak saptandı.

Takip süresi 12-72 ay olarak belirlendi. Hastaların dijital ortamdaki verileri ve arşiv dosyaları geriye yönelik incelenerek tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümörün tarafı, yapılan cerrahi prosedür, tümörün histolojik tipi, tümör boyutu, visseral ve pariyetal plevra tutulumuna göre hastalık evrelemesi TNM8 esas alınarak yapıldı. İstatiksel çalışmalarda SPSS sistemi kullanıldı.

Bulgular:Bakılan hastalardan 233 ünde ipsilateral lenf nodu(N2) pozitif olarak değerlendirildi. Bakılan N2 pozitif olan hastaların 186 sı (79.8%) i erkek 47 si (20.2%) i kadındı. N2 pozitif olan hastaların 35 de (15%) visseral plevra invazyonu mevcuttu.

N2 pozitif hasta grubunun, visseral plevra invazyonu olmayanlarında median yaşam süreci 23.37 ay (95% güven aralığı 8:7.27-29.47) iken visseral plevra invazyonu olan grupta 19.83 ay (95% güven aralığı 9.71-29.96) bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç:N2 lenf nodlarının tutulumu prognozu keskin biçimde ve en etkili olarak kötüleştiren faktör olarak görülmektedir. Visseral plevra invazyonu da bağımsız olarak kötü prognoz gösterse de, N2 pozitif hastalarda bu etkisi ön plana çıkmamakta ve N2 pozitif hastaların kötü prognozunda N2 hastalığın diğer faktörlerden daha etkili olduğu görülmektedir. N2 hastalık varlığında VPI'nun survi sürelerine etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler :Anatomik akciğer rezeksyonu, akciğer kanseri ,ipsilateral lenf

ABSTRACT

The Impact of Visceral Pleural Invasion on Survival in Patients with Ipsilateral Lymph Node Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer

Objective: Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. Its incidence is increasing in Turkey, particularly among women. The most significant prognostic factors in lung cancer are the disease stage and histological cell type. Tumor size, lymph node involvement, and distant organ metastasis determine the disease stage. Pleural involvement also alters the stage independently of tumor size.

This study aims to investigate the effects of visceral pleural invasion on survival in patients with ipsilateral lymph node involvement (N2) after pathological examination following lung resection for non-small cell lung cancer. For this purpose, patients with ipsilateral lymph node positive status were compared in terms of pleural involvement presence or absence, and the results were discussed in line with the literature.

Materials and Methods: The files of 1581 patients operated on for primary lung cancer between September 2011 and July 2020 at Cukurova University Balcali Hospital, Department of Thoracic Surgery, were retrospectively reviewed. After applying exclusion criteria, the study group consisted of 1400 patients. Among the screened patients, 233 had ipsilateral lymph node involvement, and visceral pleural involvement was detected positively in twenty-five of these patients. The follow-up period was determined as 12-72 months. Data on patients' age, gender, tumor side, surgical procedures performed, histological type of the tumor, tumor size, and staging based on visceral and parietal pleural involvement at the time of diagnosis were retrospectively examined digitally and from archive files. Statistical analyses were conducted using the SPSS system.

Results: Among the examined patients, 233 were evaluated as having ipsilateral lymph node (N2) positivity. Of these N2-positive patients, 186 (79.8%) were male, and 47 (20.2%) were female. Thirty-five (15%) of N2-positive patients had visceral pleural invasion. The median survival time in N2-positive patients without visceral pleural invasion was 23.37 months (95% confidence interval: 7.27-29.47), while in the group with visceral pleural invasion, it was 19.83 months (95% confidence interval: 9.71-29.96). No statistically significant difference was observed between the two groups.

Conclusion: The involvement of N2 lymph nodes is considered a crucial factor sharply deteriorating prognosis. Although visceral pleural invasion independently indicates a poor prognosis, its impact does not stand out in N2-positive patients, where N2 disease appears to be more influential than other factors. We believe that visceral pleural invasion does not affect survival durations in the presence of N2 disease.

Keywords: Anatomic lung resection, lung cancer, ipsilateral lymph node.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en fazla görülen kanser türlerindendir. Erkeklerdeki kanserden kaynaklanan ölümlerin en çok karşılaşılan sebebi olup, kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerin ardından üçüncü sıradadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre cinsiyet farkı gözetmeksizin akciğer kanserinde yılda 2.261 419 (11.7%) yeni vaka ve 1,76 milyon ölüm meydana gelmektedir. Akciğer kanseri tüm kanser teşhislerinin % 13'ü olmasına rağmen, tüm kanser ölümlerinin % 26'sından sorumludur ^{1,2}.

Sağlık Bakanlığınca yayımlanan “2021 yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı” çerçevesinde, Türkiye’de akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanserleri takiben en sık 4 cü kanser türüdür. Dünya da ve ülkemizde akciğer kanseri vaka sayıları artmaktadır. Tüm kanserler içerisinde kadınlarda görülme sıklığı daha hızlı artmaktadır ³

Akciğer kanseri insidansındaki ırksal farklılıklar gerçekten dikkat çekici bir konudur. Zenci erkeklerde akciğer kanseri insidansının beyaz erkeklere göre %20 daha fazla olması, birçok faktörün etkileşimiyle ilişkilendirilebilir^{1,2,3,4,5,6}.

Karsinomlar, akciğer kanserlerinin büyük bir bölümünü oluşturur(90-95%)⁶. Bunlar, epitel hücrelerinden köken alır ve çeşitli alt türleri içerir. Örneğin: adenokarsinomlar akciğer kanserlerinin önemli bir bölümünü oluştururken, skuamöz hücreli karsinomlar da sıkça görülen bir histolojik tiptir. Bu karsinomlar, genellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri kategorisine girer.

Mezenkimal tümörler (2-5%), akciğer kanserlerinin daha az yaygın bir bölümünü oluşturur. Bronşiyal karsinoidler (1-2%), akciğer kanserlerinin daha nadir görülen tiplerinden biridir ve nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır. Genellikle daha yavaş büyüyen ve daha az malign olan tümörlerdir.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), oldukça malign ve agresif bir tümör türüdür ve nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır. Hızlı büyüme ve yayılma eğilimi gösterir, bu da tedavi seçeneklerini sınırlayabilir. Tüm akciğer kanseri vakalarının %38,5'ini adenokarsinomlar, %20'sini skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır⁶.

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen faktörler arasında hastalığın evresi en önemli faktördür. Hastalığın evresi, tümörün boyutu, lenf nodu varlığı ve uzak

organlara metastaz yapma durumu gibi faktörlere dayanarak belirlenir. Evreleme kanserin ne kadar yayıldığını ve hangi aşamada olduğunu belirlemeye yardımcı olur.

Histolojik hücre tipi de önemli bir faktördür. Farklı hücre tiplerinden oluşan Akciğer kanserlerinin tedaviye yanıtı ve prognozu farklılık gösterebilir. Örneğin: küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri farklı histolojik tiplere örnek olarak verilebilir ve bu tiplerin tedaviye yanıtları ve prognozları farklılık göstermektedir.

Plevra invazyonu da hastalığın evresini etkiler⁴. Visseral plevra, akciğerleri saran zarın adıdır ve tümörün bu zara yayılması durumunda evre değişir. Bu durum, tümör boyutundan bağımsız olarak hastalığın yayılma derecesini ve dolayısıyla evresini etkiler.

Bu faktörlerin hepsi, hastalığın yayılma derecesi ve tedaviye verilecek yanıtı belirlemede önemli bir rol oynar. Erken evrede teşhis edilen kanser vakaları genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir ve daha fazla tedavi seçeneği mevcuttur. Bu nedenle, erken teşhis ve düzenli taramaların önemi büyüktür.

Bu çalışmada, cerrahi tedavi uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, patolojik evrelemeye göre N2 lenf nodu tutulumu olan olgularda visseral plevra tutulumunun (VPI) sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. İpsilateral mediastinal lenf nodu tutulumu bulunan ve T faktörü çerçevesinde gruplandırılmış olan hastaların plevra tutulumları 8. TNM evreleme sistemine göre değerlendirilerek sağkalım açısından karşılaştırıldı ve literatür eşliğinde tartışıldı.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Epidemioloji

Kanser çok yönlü bir hastalıktır. Hem sağlık sorunlarına yol açması hem de maddi ve manevi anlamda uzun süreli mücadele gerektirmesiyle hayatları derinden etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verileri, yılda 19 milyon kişinin kanser tanısı aldığını ve 10 milyon kişinin bu hastalık nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir. Bu istatistikler, kanserin herkesi, cinsiyet, dil, din ya da ırk farkı gözetmeksizin etkileyebilen bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır. 2040 yılında 29,5 milyon yeni vakanın ortaya çıkması ön görülmektedir^{1,2}.

Akciğer kanseri özellikle erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden biri olup, kadınlarda da üçüncü sırada yer alır. 2020'de dünya genelinde 2.2 milyon yeni akciğer kanseri vakası tespit edilmiş ve bunlara bağlı olarak 1.8 milyon ölüm gerçekleşmiştir^{1,2}.

Ülkemizde de benzer eğilimler görülür. Erkeklerde en sık görülen kanser türü olan akciğer kanseri, kadınlarda ise en sık dördüncü sırada yer almaktadır. Bu durum, kanserle mücadelede geniş kapsamlı önlemler alınması gerekliliğini göstermektedir. Sigara kullanımı gibi önemli risk faktörlerinin azaltılması, erken teşhis için tarama programlarının güçlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gibi adımlarla kanserle mücadelede ilerleme sağlanabilir.

Bu istatistikler, kanserin genel olarak ciddi bir küresel sorun olduğunu gösterirken, önleyici adımların ve erken teşhisin önemini altını çizmektedir. Türkiye sağlık bakanlığının verilerine göre bir yıl içerisinde yaklaşık olarak erkeklerde 23.000, kadınlarda ise 4.500 kişiye akciğer kanseri teşhisi konulmaktadır. Türkiye'de akciğer kanseri cinsiyetler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. Erkeklerde yaklaşık olarak 23.000 kişiye akciğer kanseri teşhisi konulurken, kadınlarda bu rakam 4.500 kişidir⁵.

Erkeklerde akciğer kanserinin daha sık görülmesinin arkasında genellikle sigara kullanımının yaygınlığı ve yoğunluğu yatmaktadır. Sigara, akciğer kanseri riskini artıran en önemli faktörlerden biridir ve erkeklerde sigara kullanım oranı genellikle kadınlara göre daha yüksektir. Kadınlarda ise akciğer kanseri genellikle daha düşük oranda görülür, ancak sigara kullanımı arttıkça kadınlarda da akciğer kanseri vakaları artış göstermektedir.

Bu istatistikler, akciğer kanserinin ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamakta ve sağlık politikalarının, farkındalık çalışmalarının ve önleyici tedbirlerin daha da önemli olduğunu göstermektedir. Sigara kullanımının azaltılması, erken teşhis için tarama programlarının güçlendirilmesi ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının teşvik edilmesi gibi adımlarla bu tür kanser vakalarının önüne geçilebilir.

Sağlık Bakanlığı'nın bu tür istatistikleri takip etmesi ve bu veriler doğrultusunda politikalar geliştirmesi, kanserle mücadelede daha etkin adımlar atılmasına yardımcı olmaktadır.

2.2. Etioloji

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olan bir dizi faktör vardır. Sigara ve tütün kullanımı, en bilinen ve en önde gelen risk faktörüdür. Ancak, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler de bu kanserin gelişiminde rol oynar. Sigara dumanı gaz karışımından oluşan kompleks bir aerosolle partiküler unsurlardan oluşur⁸.

Sigarayla kullanımının azaltılması veya bırakılması, akciğer kanseri riskini önemli ölçüde azaltabilir. Bununla birlikte, çevresel faktörler de önemlidir. Hava kirliliği, endüstriyel maruziyetler, radon gibi çevresel etkenler de akciğer kanseri riskini artırabilir. Ayrıca, genetik yatkınlık da kişinin kanser riskini etkileyebilir.

Bu nedenle, akciğer kanserinin önlenmesinde en etkili adım, sigara ve tütün ürünleri gibi bilinen risk faktörlerinden kaçınmaktır. Bunun yanı sıra, çevresel faktörlere maruziyeti azaltmak ve genetik yatkınlık gibi faktörleri anlamak da önemlidir. Erken teşhis, düzenli kontroller ve sağlıklı bir yaşam tarzı da kanser riskini azaltmada önemli bir rol oynar. PAH ile N-nitrozaminler karsinojen etkisiyle aktiveleşebilmek üzere metabolik aktivasyona gereksinim hisseder⁹. Sigarayı bırakanlarda karşılaşılan K-ras onkogen aktivasyonu sigaranın bırakılması ile bu tür mutasyonların kaybolmadığını göstermektedir^{10,11}. Uzun süre sigara içenlerle karşılaştığımızda kanser gelişme riski 10-30 kat artmaktadır. Hiç sigara içmeyenlere göre 2-5 kat arasında değişen oranlarda artış görülmektedir¹².

Hiç sigara içmeyenler; yaşamında hiç sigara içmemişlerle 100 taneden az sigara içenlerdir. Sigara içmeyenlerin içicilerce üflenen sigara dumanına verilmiş isim olan

ikinci el sigara dumanıyla (çevredeki sigara dumanı) karşılaşmalarına “pasif içicilik” denir¹³.

Genetik Faktörler

Akciğer kanserine yatkınlıkla ilgili olarak, akciğer kanseri patogeneğinde genetik ilişki vardır¹⁴. Toplumda akciğer kanserine genetik yatkınlık sigara içimiyle mukabilde riski 2 kat artırmış olarak değerlendirildi¹⁴. Epigenetik değişimler anormal DNA metilasyonu (hipo ya da hipermetilasyon), histon modifikasyonlarıyla non-koding RNA düzenlemeleridir ve DNA dizisinde değişim olmaksızın gen ekspresyonundaki genetik değişikliklerdir^{13,14}. Epigenetik mekanizmalar geri dönüşümlü ve geçici olabilir. DNA metilasyonu en fazla araştırılan epigenetik değişimdir. DNA metilasyonunun bilinen en kritik 2 fonksiyonu gen ifadesinin baskılanmasıyla genomun yapısal bütünlüğünün korunmasıdır.

Akciğer kanseriyle yakın ilişkideki birçok spesifik genler şu anda da tam olarak anlaşılamamıştır. Akciğer kanseri gelişmesinde oluşan onkomarkerlerle tümörü baskılayan akviteyi gerçekleştiren miRNA’ların ekspresyon profillerinin daha iyi anlaşılması, miRNA tedavileri için çok aydınlatıcı olacaktır. Şu an erken dönemlerde preklinik araştırmalar devam etmektedir¹⁴.

Apoptoz: belirli bir uyarıcıyla karşılaştıktan sonra ihtiyaç hissedilmeyen, işlevlerinde bozulma olan, biyolojik görevlerini tamamlayan ya da hasarlanan hücrelerin yok edilmesini temin eden ve kritik bir hücre büyüme kontrol bileşeni olan programlı hücre ölümüdür. Apoptoz doku homeostazıyla zararlı hücrelerin uzaklaştırılmasında kritik role sahiptir. Apoptoz ile ilişkisi olan mühim bir hastalık olan kanserde, hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki denge bozulmaktadır ve hücreler apoptozu yapacak ölüm sinyallerini alamamaktadır. Bu da apoptotik yolların belli bir aşamasındaki problemlerden kaynaklanmaktadır. Apoptoz mekanizmalarını düzenleyen moleküler hadiselerin daha iyi anlaşılması söz konusu yollardaki hedef moleküllerin aktivasyonuna ya da inhibisyonuna dönük yeni tedavi alternatiflerinin oluşturulmasını veya geliştirilmesini temin edecektir¹⁵.

Akciğer kanserinin tedaviye cevabını öngörmeye DNA metilasyonunun etkileri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Tümörü baskılayan genlerin hipermetilasyonu birçok olguda kötü prognoz ile ilişkilendirilir¹⁶. Bu değişikliklerin kanser tedavi

sürecinde meydana gelmesi durumunda; kanserin konak bağışıklığı ve kanser tedavilerinden kaçmasında, tedaviye direnç göstermesinde, metastaz yapmak vb. niteliklere sahip olmasında epigenetiğin kritik role sahip olduğunu göstermektedir^{17,18,19,20,21,22}.

Akciğer kanserinde miRNA ekspresyonunun potansiyel prognostik önemini ortaya koyan ilk araştırma, let-7 pri-miRNA'nın düşük ekspresyonuyla KHDAK genel sağkalımının daha kısa olduğunu gösterilmesidir. Bu araştırma da yüksek mir-155 ile düşük let-7a-2 ekspresyonunun hastalık evresini hesaba katmadan kötü sağkalım ile ilgili olduğu ifade edilmektedir. Yüksek miR-21 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir^{23,24}. miR-183 ailesi üyelerinin (miR-96, miR-182 ve miR-183) kanserli hastaların serumla kanser dokularında belirlenmesi genellikle kötü sağkalımla ilişkilidir²⁵.

1930'lı yıllardan itibaren kadınlarda sigara içme oranlarında artış, kadınlarda akciğer kanseri vakalarında da bir artışa yol açmıştır. Ancak son zamanlarda, kadınlardaki akciğer kanseri vakalarında artış hızının yavaşladığı ve hatta bir plato dönemine girdiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, erkeklerdeki akciğer kanseri vakaları hala kadınlardan daha yüksek bir oranda görülmektedir¹³.

Gelişmiş toplumlarda yaşam süresinin artması, ortalama yaştan giderek yükselmesiyle birlikte kanser vakalarının sayısında artışa neden olmuştur. Genellikle elli yaştan altındaki bireylerde akciğer kanseri insidansının ve ölümlerinin azaldığı gözlemlenirken, 70 yaş ve üzerindeki kişilerde bu rakamların arttığı belirlenmiştir. Bu durum, yaşla birlikte ortaya çıkan çeşitli faktörlerin etkisiyle ilişkilendirilebilir. Yaşlanma sürecinde vücudun bağışıklık sistemi ve doku yenilenmesi gibi savunma mekanizmaları zayıflayabilir. Ayrıca, yaşlanma süreci, vücudun çevresel faktörlere karşı tepkisini etkileyebilir ve bu da kanser riskini artırabilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı alışkanlıkları ve uzun süreli maruziyetler de yaşla birlikte artan kanser vakalarının arka planında rol oynayabilir.

Tütün kullanan kadınlar tütün kullanan erkeklere kıyasta akciğer kanseri gelişimine daha yatkındırlar. Hormon replasman tedavisi (östrojen ve progesteron gibi) kadınlarda akciğer kanseri tedavisinde önemli role sahiptir¹³. Östrojen replasman tedavisi adenokarsinom riskinde belirgin artış ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir¹³.

Diyet ve obezite

Araştırmalar beslenme alışkanlıkları ve antioksidan seviyeleri ile akciğer kanseri arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Antioksidanların düşük serum konsantrasyonlarının akciğer kanseri gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmekte olup, özellikle β -karoten, C vitamini ve E vitamini (α - tokoferol) gibi antioksidanların akciğer kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür.

Ancak, α - tokoferol, β -karoten ve retinolün (A vitamini) kullanımının incelendiği ATBC ve CARET çalışmaları beklenmeyen sonuçlar ortaya çıkarmıştır²⁵. Bu çalışmalar akciğer kanseri, kardiyak hastalık ve ilgili mortalite oranlarında artışla ilişkilendirilmiş ve B-karoten ve A vitamini destek tedavilerinin kullanımını olumsuz etkilemiştir. Daha sonraki düşük doz B-karoten çalışmaları ise herhangi bir yarar veya zarar gösterememiştir²⁵.

Yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi (VKİ) artışıyla akciğer kanseri arasında ilginç bir ilişkiye rastlanmıştır. Sigara içmeyenler arasında VKİ artışının akciğer kanseri riskini artırdığını gösterirken, sigara içenler ve sigarayı bırakmış olanlarda VKİ artışının akciğer kanseri riskini azaltıcı bir etkisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, sigara içenler arasında bel çevresiyle akciğer kanseri riski arasında pozitif bir ilişkiye rastlanmıştır^{24,25}.

Bu tür sonuçlar karmaşıktır ve beslenme alışkanlıklarının, antioksidan takviyelerinin veya vücut bileşiminin akciğer kanseri riskini etkilemesi konusunda net bir anlayışa ulaşmak zordur. Araştırmaların devam etmesi ve farklı gruplar üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Diğer Akciğer Hastalıkları ve KOAH

Kimi akciğer hastalıkları akciğer kanseri riskini artırabilir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanseri arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Bu iki hastalığın da genellikle sigara maruziyetiyle ilişkilendirilmesi, birlikte görülme olasılığını artırır. Ancak, sigara içmeyen kadınlarda yapılan bir araştırma, hava yolu obstrüksiyonuyla akciğer kanseri gelişimi arasında bir ilişkinin bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca, son önemli kohort araştırmaları da KOAH'la artmış akciğer kanseri riskini açık bir biçimde ortaya koymaktadır²⁵.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) gibi bazı interstisyel akciğer hastalıkları, asbestozis ve skleroderma gibi fibrozisle seyreden hastalıklar da akciğer kanseri insidansında belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıkların akciğerdeki dokusal değişiklikler ve kronik inflamasyon, kanser riskini artırabilecek faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu tür akciğer hastalıkları olan bireylerin akciğer kanseri riski daha yüksek olabilir ve bu durum daha yakından izlenmelidir²⁵.

İnfeksiyonlar

Onkogenik virüslerin, özellikle insan papilloma virüsü (HPV) gibi bazı tiplerin akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak, HPV'nin akciğer kanseriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Bazı araştırmalar HPV'nin akciğer kanseriyle bağlantılı olabileceğini gösterirken, diğer çalışmalar benzer bir ilişkiyi desteklememektedir.

Ebstein-Barr virüsü (EBV), BK virüs, JC virüsü, insan sitomegalovirüsü (CMV), simian virüs 40 ve kızamık virüsü gibi virüslerin de akciğer kanseri etiyolojisinde suçlanmış olan faktörler arasındadır. Ancak bu virüslerin akciğer kanseri gelişimine katkısı hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır²⁶.

Ayrıca, inflamasyonla meydana gelen skar zeminiyle mikobakterium tüberkülozis ile inflamasyonla ilişkilendirilen oksijen radikalleriyle klamidya pnömonisinin akciğer kanseri patogeneğinde etkisinin bulunabileceği düşünülmektedir. Özellikle sigara içenlerde klamidya pnömonisiyle mikobakterium tüberkülozisiyle akciğer kanseri arasında ilişkinin bulunduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır²⁶.

HIV ile enfekte bireylerde, akciğer kanseri AIDS'e bağlı olmayan tümör sebepli ölümlerde artışa neden olmaktadır. Sigara içimi HIV ile enfekte kişilerde en önemli risk faktörüdür. Ayrıca, immünsüpresyonla buna bağlı olarak insan herpes virüsü 8 (HHV8), HPV, EBV vb. onkogenik virüslerin koenfeksiyonları da akciğer kanseri insidansının artmasında rol oynayabilir²⁷⁻²⁸.

Çevresel etkenler

Özellikle ikinci el sigara içimine veya çevresel tütün dumanına (ÇTD) maruz kalmak, biyokütle ile odun dumanına maruz kalma ile hava kirliliği akciğer kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Sigara içmeyenlerde karşılaşılan akciğer kanserinin yaklaşık

%17'sinin çocuklukla ergenlik dönemlerinde karşılaşılan ÇTD'ye dayalı olabileceği tahmin edilmektedir.^{29,30,31,32} (Tablo 1)

Özellikle aktif sigara içenlerin sigara içmeyen eşlerinde akciğer kanseri insidansının, eşi sigara kullanmayanlara nazaran artmış olduğu gözlemlenmiştir. Sigara içmeyen söz konusu bireylerde riskin ortalama olarak %30 arttığı görülmüştür (OR 1.34). Bu durum, pasif içicilik olarak adlandırılan ikinci el sigara dumanının, akciğer kanseri riskini artırabileceğini göstermektedir.

Hava kirliliği ile özellikle büyük şehirlerde yoğunlaşan zararlı gazlar ve şüpheli partiküllerin atmosferdeki yüksek konsantrasyonlarıyla birlikte giderek artmaktadır. Nyberg ve arkadaşlarının çalışmasında, trafik kaynaklı hava kirliliğini gösteren nitrik oksit seviyelerinin yüksek olduğu ortamlarda 21-30 yıl maruz kalan bireylerde akciğer kanseri riskinde %1.44'lük bir artış gözlemlenmiştir. Aynı biçimde, havadaki küçük partiküller (<2.5µm çaplı) ve sülfür oksitle ilişkili hava kirliliğinde, uzun dönemde her 10 µg/m³ artışın akciğer kanserine dayalı ölümden %8'lik bir artışla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, hava kirliliğinin uzun süreli maruziyetin ardından akciğer kanseri riskini artırabileceğini göstermektedir²⁹⁻³².

Mesleki Karsinojenler

IARC, kadmiyum, arsenik, radon, asbest, berilyum, nikel, bis(klorometil) eter, krom, silikayla vinil klorid vb. pek çok mesleksi karsinojeni tanımlamıştır. Bu mesleki faktörlere maruziyet, akciğer kanserinin önemli bir nedenidir. 2000 yılında, bu mesleki karsinojenlere maruziyetin erkeklerde kanser ölümlerinin %10'undan (88,000 ölüm) ve kadınlarda %5'inden (14,300 ölüm) sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir. Asbest, berilyum, krom, arsenik, nikel, kadmiyum, silika ve dizel dumanı gibi 8 mesleki karsinojene maruziyet bu ölümlerin büyük bir kısmından sorumludur.

Dünya çapında mesleki karsinojenlere maruziyetin akciğer kanserine neden olduğu tahmin edilen ölümler ve yaşam yılları (DALY - disability adjusted life year) kaybı mevcuttur. Bu durumun neredeyse yarısı asbestle ve radonla ilişkilendirilebilirken, diğer karsinojenler de önemli bir yük oluşturmaktadır. Özellikle asbest maruziyeti, akciğer kanseri riskini altı kat artırabilirken, sigara içimi ile birlikte bu risk 59 kata dek çıkabilmektedir³³. Bundan dolayı, sigara içiminin bırakılması, asbestozis vb. meslek gruplarında kanserin engellenmesinde kritik bir adımdır.

Madencilikle uğraşan işçiler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, radon maruziyeti ile akciğer kanseri riski arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle Almanya'daki uranyum maden işçileri arasında, radonla bozunma ürünlerine maruz kaldıktan 15-20 sene sonra akciğer kanseri risklerinde artışlar gözlenmiştir. Radona maruz kalan yeraltı maden işçileri üzerinde yapılan bir analizde, kansere dayalı ölümlerin, sigara kullanmayanlarda %70'inin ve sigara içenlerde %39'unun radona ve ürünlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, radon maruziyetinin akciğer kanseri üzerindeki etkisini vurgulamaktadır^{25,26}.

Tablo 1. Akciğer kanserinin sigara dışındaki risk faktörleri

Marihuana ve kokain
Mesleki ve çevresel karsinojenler
Asbest
Rodon
Arsenik
Bis-klorometil eter
Krom
Formaldehyde
İyonize radiation
Nikel
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
Sert metal tozları
Vinil klorid
Familyal risk faktörler
Birincil derece akrabada akciğer kanseri öyküsü
Benign akciğer hastalıkları
Yaygın pulmonar fibrosis
Asbestosis
Tüberküloz
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)

2.3. Akciğer Kanserinin Sınıflaması

2.3.1. Histolojik Sınıflama

Adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Diğer tiplerden farklı olarak, adenokarsinomlar ile sigara içimi arasında zayıf bir ilişki bulunur. Bu tür kanserler, parankimde önceden var olan skar dokusundan gelişebilir ve bu nedenle "skar karsinomu" olarak da anılır. Genellikle periferik ve subplevral bölgelerde yerleşim gösterirler.

Radyolojik görüntülerde genellikle iyi sınırlı lobüler veya spiküler konturlu lezyonlar olarak veya soliter pulmoner nodül şeklinde ortaya çıkabilirler. Bilgisayarlı tomografi taramalarında kitle içinde hava bronkogramları izlenebilir. Periferik yerleşimli kitleler, plevra boyunca büyüyerek plevraya doğrudan invazyon gösterebilirler.

Moleküler biyoloji ve teknolojinin gelişmesiyle birlikte, adenokarsinom alt tipleri daha iyi anlaşılmış ve sınıflandırılmıştır. Bronkoalveolar karsinom terimi, atipik adenomatoz hiperplazi, adenokarsinoma in situ (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) terimleriyle değiştirilmiştir. Yeni sınıflamada, tümör boyutundan ziyade invazyon boyutunun ve tümördeki bileşenlerin prognoz üzerinde daha belirleyici olduğu vurgulanmıştır.

Radyolojik incelemelerde³³, nodülün içerdiği komponentlere bağlı olarak farklı özellikler gözlemlenebilir. Non-müsinöz komponent varlığında nodül genellikle pürüzsüz cam dansitesinde veya kısmen katı, müsinöz komponent arttıkça ise daha katı bir lezyon veya konsolidasyon şeklinde görülebilir. Solid komponentin artmasıyla lenf nodu metastazı riski de artabilir.

EGFR mutasyonu ile semisolid nodüllerde buzlu cam dansitesinin %50'nin üzerinde olması arasında doğru bir ilişki gözlemlenmiştir. Kontrol taramalarında görüntünün devam etmesi, solid komponentin mevcudiyeti, kontur, spiküler plevral retraksiyonla bronkovasküler intertisyumda kalınlaşma vb. özellikler, malignite olasılığını artırabilir.

Akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması, Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu sınıflandırma, tümörün yapısının ve invazyonunun önemini vurgular.

Tablo 2. IASLC/ATS/ERS'nin belirlediği akciğer adenokarsinom kategorileri³⁴.

Preinvaziv Lezyonlar
Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)
Adenokarsinoma İn Situ (AİS) ≤ 3 cm
. Nonmüsinöz
. Müsinöz
. Mikst müsinöz/nonmüsinöz
Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MİA) [≤ 5 mm invazyon alanı taşıyan, ≤ 3 cm lepidik predominant tümör]
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst müsinöz/nonmüsinöz
İnvaziv Adenokarsinom
Lepidik predominant [> 5 mm invazyon alanı gösteren, WHO 2004'e göre nonmüsinöz BAK]
Asiner predominant
Papiller predominant
Mikropapiller predominant
Müsin üreten, solid predominant
İnvaziv Adenokarsinom Varyantları
İnvaziv müsinöz adenokarsinom [WHO 2004'te müsinöz BAK]
Kolloid karsinom
Fetal varyant (düşük/yüksek dereceli)
Enterik varyant

Tablo 3. Akciğer tümörlerinin histopatolojik tiplendirilmesi

1. Epitelyal tümörler
a. Adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom
Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz/nonmüsinöz)
Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperpla
Adenokarsinoma in situ (müsinöz/nonmüsinöz)
b. Skuamöz hücreli karsinom
Keratinize tip skuamöz hücreli karsinom
Nonkeratinize tip skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid tip skuamöz hücreli karsinom
Preinvaziv lezyon
Skuamöz hücreli karsinoma in situ
c. Büyük hücreli karsinom
d. Adenoskuamöz karsinom
e. Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid tümör

Atipik karsinoid tümör

Preinvaziv lezyonlar

Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

f. Sarkomatoid karsinomlar

Pleomorfik karsinom

İgşi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

g. Tükürük bezi tipi tümörler

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

Pleomorfik adenom

h. Sınıflandırılmayan karsinomlar

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

NUT karsinom

i. Papillomlar

Skvamöz hücreli papillom

Glandüler papillom

Mikst skuamöz ve glandüler papillom

j. Adenomlar

Sklerozan pnömositom

Alveoler adenom

Papiller adenom

Müsinöz kistadenom

Müköz gland adenom

2. Mezenkimal tümörler

Pulmoner hamartoma

Kondrom

PEComatöz tümörler

Lenfangiomyomatozis

PEComa, benign (berrak hücreli tümör)

PEComa, malign

Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis

İnflamatuvar miyofibroblastik tümör

Epiteloid hemanjiyoendotelyoma

Plevropulmoner blastom

Sinovyal sarkom

Pulmoner arter intimal sarkom

Pulmoner miksoid sarkom (EWSR1-VREB1 translokasyonu)

Miyoepitelyal tümörler

Miyoepitelyoma

Miyoepitelyal karsinom

3. Lenfositik tümörler

MALT lenfoma

Diffüz büyük hücreli lenfoma

Lenfomatoid granülomatozis

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz

Erdheim-Chester hastalığı

4. Ektopik kökenli tümörler

Germ hücreli tümörler

Teratom, matür

Teratom, immatür

İntrapulmoner timoma

Melanom

Meningiom, NOS

5. Metastatik tümörler

2.4. Akciğer kanserinde tarama, tanı ve evreleme

2.4.1. Akciğer kanser taraması

Skumöz hücreli karsinom, genellikle sigara içimi ile yakından ilişkilidir ve akciğer kanseri içinde belirli bir tip olarak öne çıkar. Bu tür kanser genellikle merkezi (santral) yerleşim gösterir ve zaman zaman içinde kavite oluşturabilir. Santral yerleşim, genellikle bronşları tıkar ve buna bağlı olarak postobstrüktif pnömoni veya atelektazi (akciğer parçasının veya bölümünün havasız kalması) gibi durumlar meydana getirebilir.

Postobstrüktif atelektaziye bağlı olarak komşu bölgede meydana gelen bir yer değişikliği, "Golden S" bulgusu olarak adlandırılır. Bu durum, bronş tıkanıklığı sonucu akciğer parçasının çökmesi veya atelektazi oluşmasıyla ilişkilidir.

Ancak skumöz hücreli karsinom bazen periferik bölgelerde de görülebilir. Bu durumda, "Pancoast Sendromu" olarak adlandırılan bir sendrom oluşturabilir. Pancoast sendromu, tümörün üst akciğer kısımlarında veya apikal bölgelerde yerleşim göstermesiyle alt brakial pleksus denilen sinir ağının etkilenmesine bağlı olarak üst ekstremitelerde kaslarda atrofi ve ağrıya yol açabilir. Ayrıca, sempatik sinir zincirlerinin etkilenmesi sonucu Horner sendromu da gelişebilir.

Skumöz hücreli karsinom, komşu dokulara ve kemiklere invaze olabilir, bu da tümörün yayılma potansiyelini artırabilir. Bu özellikler, tanı sürecinde ve tedavi planlamasında göz önünde bulundurulur.

Büyük hücreli karsinom, akciğer kanserleri arasında nadir görülen bir türdür. Bu kanser tipi genellikle sigara içimiyle ilişkilidir, hızlı bir şekilde büyür ve erken aşamada metastaz yapabilir. Genellikle periferik bölgelerde görülse de zaman zaman merkezi (santral) bölgelerde de ortaya çıkabilir. Radyolojik olarak büyük ve periferik yerleşimli kitleler şeklinde görüntülenir³⁵.

Küçük hücreli akciğer kanseri ise tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %13-20'sini oluşturan bir başka türdür. ABD'de kanser ölümlerinin %4'ünü oluşturur³⁶⁻³⁷. Bu kanser türü, sigara içimiyle yakından ilişkilidir ve hızlı büyüme gösterirken erken aşamada metastaz yapma eğilimindedir. Ektopik hormon salgılamasına bağlı olarak klinik hormon sendromları gelişebilir. Genellikle lob veya ana bronşlarda santral yerleşim gösterir. Nekroz ve kanama sık olarak görülebilir. Lenf nodlarına ve komşu dokulara yüksek

oranda yayılabilir, bu da akciğer röntgenlerinde tipik olarak hiler-parahiler yerleşimli kitleler ve mediastinal genişleme olarak görünmesine neden olabilir.

Bu tür kanserler genellikle ilerlemiş durumda tanı alırlar ve cerrahi tedavi seçeneği nadiren uygulanır. Çoğu durumda kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) gibi tedaviler tercih edilir. Cerrahi rezeksiyon sadece metastazı olmayan, soliter pulmoner nodul şeklindeki küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında mümkün olabilir. Ancak, genellikle bu kanser türüne yanıt almak zor olabilir ve tedavi sonrası rekürrens (tekrarlama) sık görülebilir³³⁻³⁷.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastaların beş yıl sonra hayatta kalma oranı %26 civarındadır³⁸⁻³⁹. Bu kanserin metastatik evredeki hastalarında ise kemoterapiyle beş yıllık sağkalım oranı sadece %6'dır. Ancak, hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler gibi özelleşmiş tedavilerin uygun olduğu hastalarda bu oran %15 ila %50 arasında olabilir. Bu sebeple, biyobelirteç testleri, bu özel tedavilere uygun olan hastaları belirlemek için büyük önem taşır.

2021 DSÖ sınıflandırmasında akciğer tümörlerine ilişkin büyük değişiklikler olmamıştır. Ancak, bazı yeni eklemeler ve terminoloji değişiklikleri yapılmıştır. Örneğin, torasik SMARCA4 eksikliği olan farklılaşmamış tümörler ve bronşiyolar adenom/siliye mukonodüler papiller tümörler gibi yeni türler sınıflandırmaya eklenmiştir. Bazı kanser tiplerinin adlandırılmasında da değişiklikler yapılmıştır, örneğin lenfoepitelyoma benzeri karsinomlar artık lenfoepitelyal karsinom olarak adlandırılmaktadır.

Akciğer kanseri, ABD'de kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir ve ileri evrede teşhis edildiğinde genellikle iyi sonuçlar alınamaz. Bu sebeple, USPSTF (United States Preventive Services Task Force) son zamanlarda tarama ile ilgili önerilerini güncellemiştir. American Cancer Society (ACS)^{40,41,42}. 50-74 yaş arasında, en az 20 paket-yıl sigara içmiş (hâlâ içen veya son 20 yıl içinde bırakmış olan) kişilere düşük-doz bilgisayarlı tomografi taraması yapılmasını önermektedir. Ancak, tarama sadece sigarayı bırakmaya bir alternatif olarak değil, aynı zamanda sigarayı bırakma danışmanlığı ve akciğer kanseri riskleri hakkında bilgilendirme ile birlikte ele alınmaktadır. Bazı durumlarda tarama önerilmeyebilir, örneğin sigarayı bırakmış kişilerde veya yaşam süresi sınırlı olan hastalarda. Bu durumlar özellikle tarama yapıp yapılmaması konusunda belirsizlik vardır.

Aile hekimlerinin, akciğer kanseri riskini azaltma konusunda temel rolü sigara içen hastaları sigarayı bırakma konusunda teşvik etmek ve desteklemektir. (AAFP2016⁴³) Uzun dönemde, sigarayı bırakmanın, akciğer kanseri gibi birçok sağlık sorunu riskini azaltmada en etkili adımlardan biri olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, sigara içen hastaların sigarayı bırakma sürecinde desteklenmesi ve bu alışkanlıktan kurtulmalarına yardımcı olunması son derece önemlidir. Tarama yöntemleriyle birlikte, sigaranın bırakılması ve koruyucu önlemlerin alınması uzun vadede daha büyük bir etki sağlayabilir. Bu anlamda, aile hekimlerinin sigara bıraktırma girişimlerinde aktif bir rol oynamaları çok değerlidir.

2.4.2. Akciğer kanser tanımlaması

2.4.2.1. Fiziki muayene ile medikal öykü

Genel sağlığı kontrol etmek vücudun muayene edilmesidir. Hastanın öyüsü iş, sigara içme, yaşadığı rahatsızlıklar, almış olduğu tedavileri de kapsayan öyküsü detaylı olarak alınmaktadır (Tablo4).

2.4.2.2. Laboratuvar testleri

Kan, doku, idrar ya da başka vücut numunelerinin test edilmesi sağlanmaktadır. Söz konusu testler hastalığın teşhisine, tedavinin planlanmasıyla kontrolüne veya zamanla hastalığın takibine yardım eder.

Röntgen

Göğüs içerisindeki organlarla kemiklerin röntgeni çekilmesidir.

BT taraması (bilgisayarlı tomografi): Göğüs gibi vücudun içerisinde bulunan organların değişik açılardan çekilen bazı detaylı filmini veren metottur. Organların görüntüsünü, röntgene bağlanmış bir bilgisayar oluşturur. Kimi zaman organ veya dokuların tam olarak görünmesine yardım etmek üzere damar içerisine enjekte edilebilir kontrast maddelere başvurulur. En sık tanıya yardımcı olan ve takip yöntemidir.

Balgam sitolojisi: Kanserli hücreleri kontrol altına almak üzere balgam numunesinin (akciğerlerden alınan mukus) bir mikroskopun altında analiz edilmesidir.

Torasentez: İğneyle göğüsün duvarı iç kısmıyla akciğer arasındaki plevral boşluktan sıvı alınmaktadır ve söz konusu sıvı kanser hücrelerini araştırmak üzere mikroskobun altında incelenmektedir.

Biyopsi: Akciğer kanseri kuşkusu bulunuyorsa, biyopsi yapılmaktadır. Biyopside aşağıda yer alan metotlar kullanılmaktadır.

İnce iğne aspirasyonu: İnce bir iğne kullanmak suretiyle akciğerden dokunun ya da sıvının çıkarılmasıdır. Akciğerde bulunan anormal dokunun ya da sıvının yerini saptamak üzere BT taraması, ultrason ya da farklı bir görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. İğneyle numune alınmaktadır ve kanserli hücreleri aramak üzere mikroskobun altında incelenmektedir. Sitolojik bir metottur.

Bronkoscopi: Trakea ile büyük hava yollarını görüntülemek üzere tercih edilen bir metottur. Bu işlemde lensiyle ışığı bulunan ince, tüpe benzer bir cihaz olan bronkoskop burun ya da ağızdan trakeayla akciğerlere sokulmaktadır ve incelemek üzere numune alınmaktadır.

Torakoscopi: Göğüsiçi, plevral aralıktan görülebilen organları kontrol etmek üzere gerçekleştirilen cerrahi operasyondur. İki kaburganın arasına bir kesik (kesik) yapılmaktadır ve görüntüleme için lensle ışığı olan ince, tüpe benzer bir cihaz olan torakoskop yerleştirilmektedir ve görüntü eşliğinde incelemek üzere numune alınmaktadır.

Mediastinoskopi: Akciğerlerin arasındaki organ, doku ve lenf bezlerine bakmak üzere kullanılan cerrahi bir işlemdir. Göğüs ön kemiğinin en üst kısmına bir kesik (kesik) yapılmaktadır ve mediastene bir mediastinoskop yerleştirilmektedir ve incelemek üzere doku ya da lenf nodu örnekleri alınmaktadır.

Moleküler test: Doku, kan ya da farklı vücut sıvısı numunesinde belli gen, protein ya da başka molekülleri kontrol etmek üzere gerçekleştirilen laboratuvar testidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde oluşan belli gen ya da kromozom değişiklikleri moleküler testlerle kontrol edilmektedir.

İmmünohistokimya: Doku numunesindeki kimi antijenleri kontrol etmek üzere antikorların kullanıldığı bir testtir. Antikor, dokunun mikroskobun altında ayrıştırılmasına yol açan bir radyoaktif madde ya da boyaya bağlanmaktadır.

Tablo 4. Akciğer kanseri olgularında ortaya çıkan semptomlar ve görülme sıklıkları

Semptom ve bulgular	Yaklaşık sıklık (%)	Olası nedenler
Öksürük	75	Hava yolu obstrüksiyonu Enfeksiyon Akciğer kompresyon
Kilo kaybı	68	İleri evre kanser Karaciğer metastaz
Dispne	58-60	Büyük hava yolu obstrüksiyonu Plevral efüzyon Diafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-50	Toraks duvarı invazyonu Brakial pleksus tutulumu
Hemoptizi	29-35	Hava yolunun tümörle invazyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Tırnak kökü ve uzun kemiklerde periost reaksiyonu Hipertrofik pulmoner osteoartropati Yeni kemik oluşumu
Ses kısıklığı	5-18	Rekürren laringeal sinir invazyonu
Vena kava superior sendromu	4	Vena cava superiora bası ve invazyon
Disfaji	2-4	Özefagusa bası
Stridor	2	Trakea obstrüksiyonu

Akciğer kanseri 8. TNM klasifikasyonu (IASLC Önerisi)(Resim1).

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor ya da malign hücrelerin balgam veya bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği fakat tümörün bronkoskopi ya da görüntüleme yöntemleriyle belirlenemediği haller.

T0: Primer tümöre ait kanıt bulunmuyor.

Tis: Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu içerir).

T1: Ana bronş tutulumu olmaksızın akciğerle ya da visseral plevrayla çevrilmiş, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu bulunmayan tümör.

T1mi: Minimal invaziv adenokarsinom

T1a: Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm

T1b: Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm

T1c: Tümörün en geniş çapı > 2 cm,

T2: Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıda yer alan niteliklerden minimum birisi bulunan tümör

Karinayı invaze etmeksizin, karinaya uzaklığına bakılmadan ana bronşu tutmakta olan tümör,

Visseral plevra invazyonu,

Hiler bölgeye uzanan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

(atelektazi/pnömoni akciğerin bir kısmını ya da tamamını içerebilir).

T2a: Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm

T2b: Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm

T3: Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm ya da aşağıdaki yapılardan birisine doğrudan invazyon;

Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal plevra, perikardiyal plevra.

Primer tümörle aynı lobda nodül(ler).

T4: Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon;

Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal

sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina.

Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler).

Bölgesel lenf nodu (N)

Mediyastinal lenf nodlarının metastaz açısından değerlendirilmesi

evrelemeyi, dolayısıyla tedaviyi yönlendiren en önemli parametredir. Mediyastinal evrelemede histolojik olarak değerlendirilme altın standarttır.

Nx: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesidir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: Aynı taraf hiler, peribronşiyal, interlober, lobar, segmental, subsegmental lenf nodu metastazı vardır.

N1a: Tek istasyon N1

N1b: Birden fazla istasyonda N1

N2: Subkarinal ve-veya ipsilateral mediastinal lenf nodu metastazı vardır.

N2a1: N1 metastazı olmadan tek istasyon N2

N2a2: N1 tutulumu ile beraber tek istasyon N2

N2b: Birden fazla istasyonda N2

N3: Kontralateral mediastinal, ipsilateral ya da kontralateral skalen ve supraklavikular lenf nodu metastazı vardır.

Mediyastinal lenf nodları anatomisi⁴⁵

1. Yüksek mediastinal lenf nodları (Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları): Üst sınırını krikoid kartilaj, alt sınırınıysa bilateral klavikularlarla orta hatta manibrumun üst sınırı teşkil eder.
2. Üst paratrakeal lenf nodu:
2R: Üst sınır; akciğerle plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı, alt sınır; trakeayla innominate venin kesişme noktasıdır.
2L: Üst sınır; akciğerle plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrumun üst sınırı, alt sınır; arkus aortanın üst sınırıdır.
3. Prevasküler ile Retrotrakeal lenf nodları:

- 3a (Prevasküler): Sağ tarafta; üst tarafta toraksın üst kısmı, altta karina düzeyi, önde sternumun arkası, arka kısımda vena kava superiorun önü sınırlarıdır. Sol tarafta; üst tarafta toraksın üst kısmı, altta karina düzeyi, önde sternumun arkası, arka tarafta sol karotis arter sınırlarıdır.
- 3p (Retrotrakeal): Üst sınırını toraksın üst bölümü, alt sınırını karina oluşturmaktadır.
4. Alt paratrakeal lenf nodu:
- 4R: Trakeanın sol lateral sınırının sağ tarafında kalmış olan paratrakeal nodları içermektedir. Üst sınır; trakeayla innominate venin kesişimidir, alt sınır; azigos venin alt sınırındır.
- 4L: Trakeanın sol lateral sınırının solundaki ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içermektedir. Üst sınır; arkus aortanın üst sınırındır, alt sınır; sol ana pulmoner arterin üst kenarındır.
5. Subaortik (aortikopulmoner pencere) lenf nodu: Ligamentum arteriosumun lateralinde yer alan subaortik lenf nodlarıdır. Üst sınır; arkus aortanın alt sınırındır, alt sınır; sol ana pulmoner arterin üst kenarındır.
6. Para-aortik lenf nodu: Ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarıdır. Arkus aorta ile inen aortun lateraliyle önündeki lenf nodlarıdır. Üst sınır; arkus aortanın üzerinden teğet geçen çizgidir, alt sınır; arkus aortanın alt sınırındır.
7. Subkarinal lenf nodu: Üst sınır; karina, alt sınır; sol alt lob bronşunun üst sınırıyla sağ intermedier bronşun alt sınırındır.
8. Paraözefageal nodu: Özefagus orta hattının sağ ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodlarıdır. Üst sınır; sol alt lob bronşunun üst sınırıyla sağ intermedier bronşun alt sınırındır, alt sınır; diyafragmadır.
9. Pulmoner ligaman nodu: Pulmoner ligaman boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Üst sınır; inferior pulmoner vendir, alt sınır; diyafragmadır.
10. Hiler lenf nodu: Ana bronşlarla ana pulmoner arter ve venin proksimal bölümünü içeren hiler damarlara bitişik lenf nodlarıdır. Üst sınır; sağ tarafta azigos venin alt kenarı, sol tarafta pulmoner arterin üst kenarındır, alt sınır; her iki tarafta interlober bölgedir.

11. İnterlober lenf nodu: Lober bronşlar arasındaki lenf nodlarıdır.
- 11s (süperior): Sağ tarafta üst lob bronşuyla intermedier bronş arasındadır.
- 11i (inferior): Sağda alt lob bronşuyla orta lob bronşu arasındadır.
12. Lober lenf nodu: Lober bronşa bitişik lenf nodlarıdır.
13. Segmental lenf nodu: Segment bronşuna bitişik lenf nodlarıdır.
14. Subsegmental lenf nodu: Subsegment bronşuna bitişik lenf nodlarıdır.

Uzak metastaz (M)

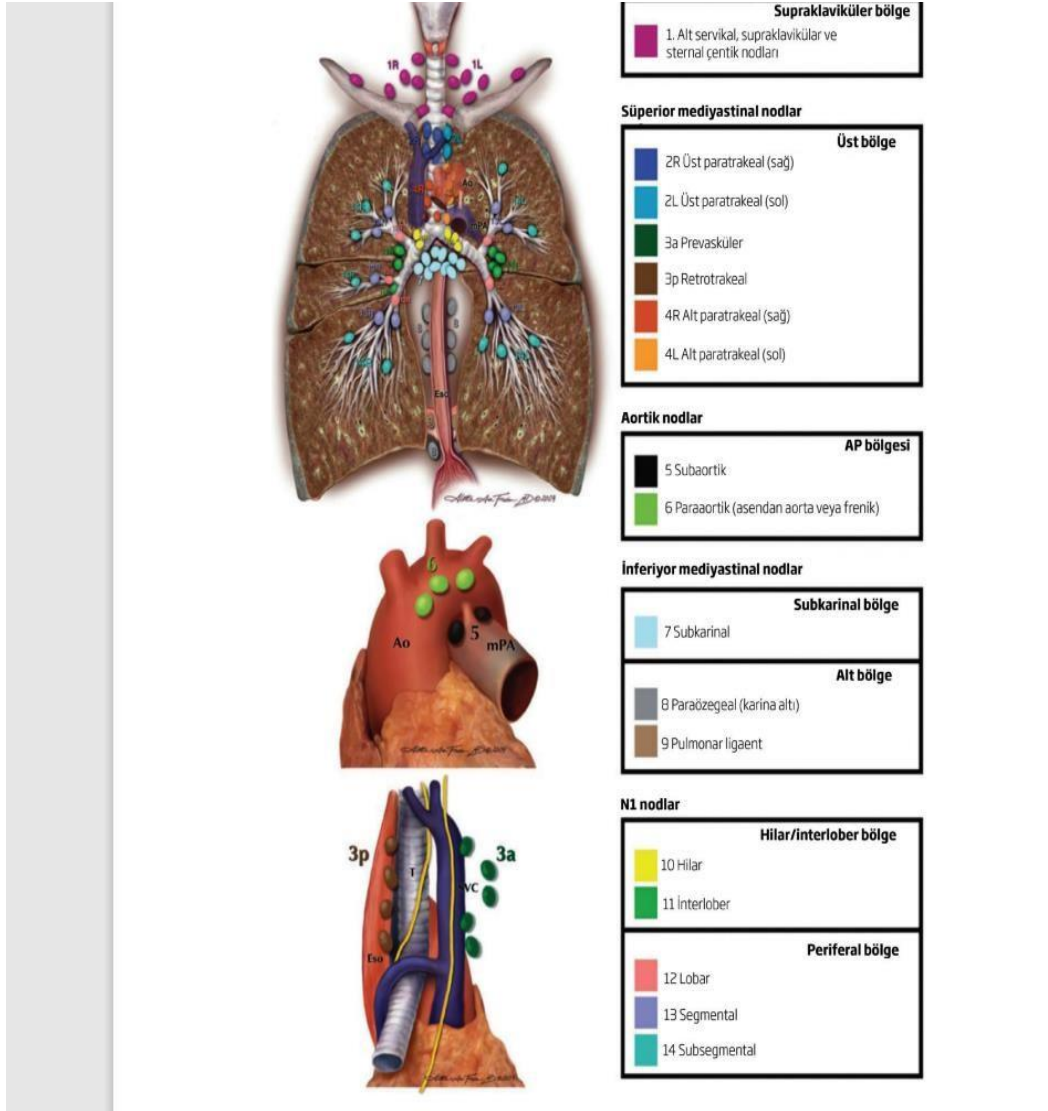
M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

M1a: Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri), plevral veya perikardiyal nodüller, malign plevral veya perikardiyal metastazlardır. (paramalign efüzyonlar hariç)

M1b: Tek ekstratorasik organda metastazlardır. (bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)

M1c: Tek veya çoklu organda birden fazla ekstratorasik metastazlardır."



Şekil 1. Torakal Lenf Nodları

Evrelemede özel durumlar;

1. Yeni evrelemede; tümörün karinaya uzaklığına bakılmadan ana bronştaki tümörler T2 şeklinde alınmıştır. Benzer biçimde atelektazi ya da obstrüktif pnömoninin kısmi veya total olması da aynı gruptadır ve T2 şeklinde değerlendirilir.
2. **Viseral plevra invazyonu T2 kapsamına girmektedir.**
3. Süperior sulkus tümörleri dahil göğüs duvarı invazyonu, pariyetal plevra, pariyetal perikard, frenik sinir invazyonu veya aynı lobda satellit nodül-nodüller T3 şeklinde tasnif edilmektedir.

4. Yeni evrelemede mediasten invazyonu T değerlendirmesine dahil edilmemiştir.
5. Diyafragma invazyonu T4 şeklinde alınmıştır.
6. Kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonlarıyla aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodül-nodüller de T4 kapsamındadır.
7. Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardiyal efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Ancak bazen patolojik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvıda tümör görülmemektedir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır⁴⁴⁻⁴⁵.

Tablo 5. Akciğer kanserinin evrenlenmesi

Evre		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

N2 Lenf Nodu Tutulumu Neden Önemli?

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli etkenlerin başta geleni N2 lenf nodu tutulumunun olup olmamasıdır. Lenf nodlarının değerlendirilmesi preoperatif toraks BT'la başlamaktadır. Rutin bir mediastinoskopi tartışmalı olsa da torakotomiden önce büyüyen bütün ulaşılabilir lenf nodlarından biyopsi alınması lazımdır. PET'le pozitif olarak görülen bütün lenf nodlarına metastaz ya da yalancı pozitiflik ihtimalini saptamak üzere biyopsi yapılmalıdır². Lenf nodu diseksiyonu, en düşük standartta bir tümörü drene eden tüm lenf nodları istasyonunun sistemli örneklemesidir. Sağ-terafı rezeksiyonlarda mediasten lenf nodu diseksiyonu mediastinal istasyonlar 2-4, 7-9'la beraber trakeobronşial açıyla interlober sahasında içermelidir. Sol tarafta ilaveten subaortik ile anterior mediastinal nodları içermelidir⁴⁶⁻⁴⁷. Sistematik diseksiyon sık sık klinik evrelemeyle kuşulanılmayan patolojik N2 hastalık belirlemesinden dolayı gerekmektedir. PET ile mediastinoskopiye de kapsayan gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle kuşulanılmayan N2 belirlemesi oranı %10'u geçmez. Goldstraw vd. klinik N0-1 hastaların %24'ünde patolojik N2 belirlemişlerdir⁴⁶⁻⁴⁷.

Evre IIIA KHDAK hastalarında, N2 (aynı taraf paratrakeal lenf nodu) pozitiflik durumunda (üst mediastinal lenf nodu tutulumu bulunmuyorsa) tam cerrahi rezeksiyon olanaklı görülse de, söz konusu hastalarda 5 senelik sağkalım oranları %10'un üstüne çıkamamaktadır. Patolojik anlamda N2 pozitiflik durumu belirlenen kişiler gerçekte geniş bir yayılım oluşturmaktadır. Söz konusu olgularda cerrahi tedaviden sonraki 5 senelik yaşama şansı farklı etkenlere dayalı olarak %15'le %30 arasındadır. Söz konusu olgular içerisinde makroskopik olarak görülebilen lenf bezi metastazlı olgular olduğu gibi lenf bezlerinde mikrometastaz bulunan olgular da bulunmaktadır (okkült metastaz). Farklı kaynaklarda klinik olarak N2 belirlenen olgularda prognoz, N2 teşhisi cerrahide konmuş olan olgulara nazaran daha kötü olduğu ifade edilmiştir. KHDAK'nde ameliyat edilen kişilerin %45 inde belirlenmiştir, ayrıca cerrahi işleminden faydalanabilen N2 pozitif olanlarsa bütün KHDAK %10'nu oluşturmaktadır. Tek olarak tutulumu sahip olan N2 pozitifliği, multipl düzeyde N2 pozitiflik belirlenen olgulara nazaran daha iyidir. Lenf bezinin büyüklüğü genellikle ekstrakapsüler yayılımı gösterir. Cerrahi yapılan N2 pozitif olguların tek seviyede ve ekstra kapsüler tutulumu bulunmayanlarda prognoz, belirgin olarak iyi olduğunu ifade etmişlerdir. Patolojik N2 olan hastalarda

sağkalım oranının yetersiz olmasından ve primer hastalığın kemoterapiye daha iyi cevap vermesinden dolayı rezeksiyon önerilmemektedir, bundan dolayı söz konusu hastalarda rezeksiyon öncesi tanı amacıyla mediastinoskopi kullanılmaktadır ⁴⁸.

N2 hastalıkta rezeksiyondan sonraki patolojik bulgulara nazaran çok az sayıda hastada istenilen uzun dönem sağ kalıma rastlanmaktadır fakat görüntüleme ya da invaziv evrelemenin sonucunda N2 belirlenen hastalar komplet rezeksiyona elverişli değildir ve komplet rezeksiyon uygulanmış olsa da prognoz kötüdür. Bunun için N2 hastalıkta primer operasyon birçok torasik onkoloğa göre kontraendike kabul edilmektedir.

AKCİĞER KANSERİNDE VİSSERAL PLEVRA İNVAZYONU

KHDAK'nde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. IASCL'nin 8. TNM evreleme kriterlerine bakıldığında patolojik evrelemede visseral plevra invazyonuna tümörü T2 gurubuna sokmaktadır.

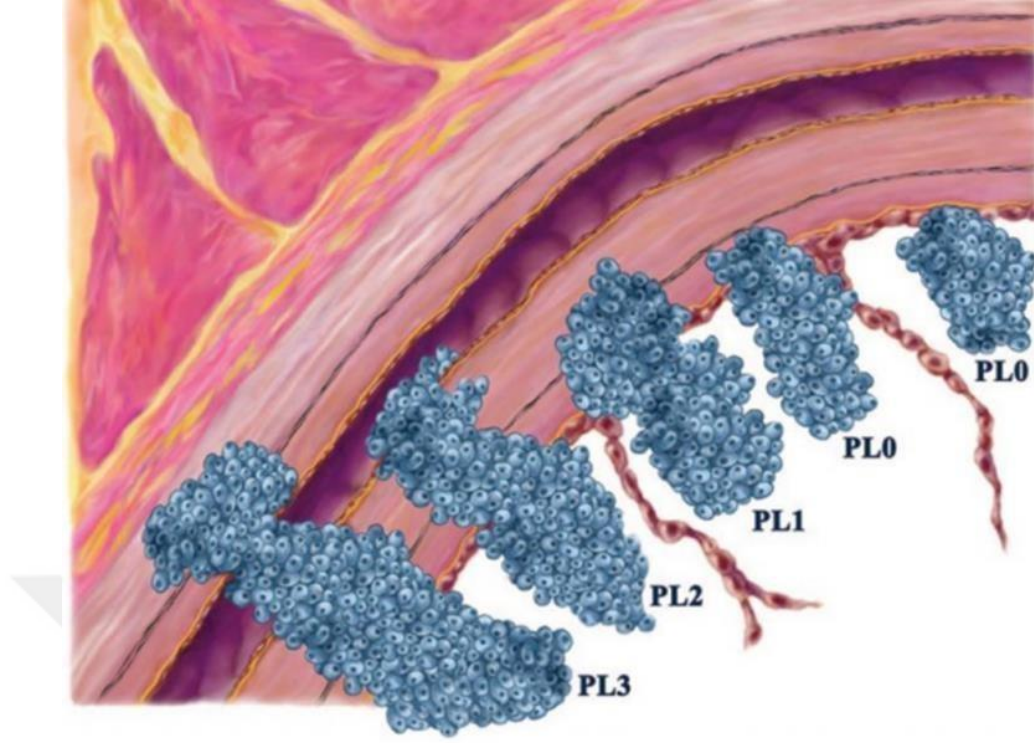
Tümörün visseral plevra invazyonu olup olmadığı histokimyasal olarak Verhoeff Van Gieson elastik boyası ile boyanan preparatlarda incelenir. Buna göre⁴⁹;

PL0: Tümör subplevral akciğer parankimindedir veya elastik membranı aşmamıştır (Resim2).

PL1: Tümör elastik membranı aşmıştır.

PL2: Tümör mezotelyal yüzeye ulaşmıştır.

PL3: Tümör pariyetal plevrayı infiltre etmiştir.

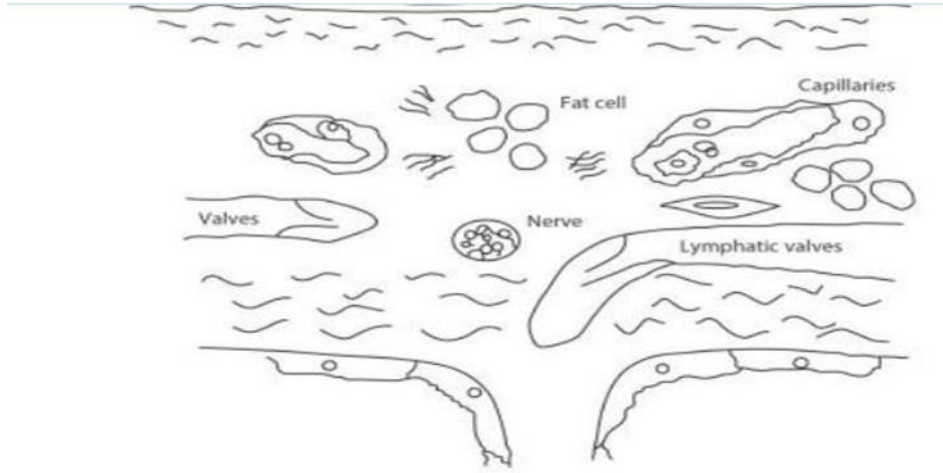


Şekil 2. Plevral invazyonunun derecelendirilmesi

Plevranin lenfatik drenajı

Visseral Plevradaki Lenfatik Dolaşım

Akciğerde bulunan lenfatik sistem 2'ye ayrılır. Bunlar; visseral plevra ile bronkovasküler dallanmaların subplevral bağ dokusu tabakasında lokalize olan yüzeysel pleksus ile peribronşial pulmoner vasküler ve interlobuler septum bağlantılı dokuları içeren derin pleksustur. İki katman arasındaki bağlantıyı yalnızca plevral katlar arasındaki ve interlobuler septum birleşimindeki bağlantı yolları temin eder. Visseral plevradaki yüzeysel lenfatik pleksus, lenfatik kılcıl damarlarla drenajı temin eden lenf damarlarından müteşekkil bir ağa benzer. Daha büyük lenfatik drenaj damarları, genel olarak respiratuar bronşlarla plevral kenarlar boyunca bulunur, çok yüzlü ve genişçe örgülü bir ağ teşkil eder. Daha küçük, kör uçlu yan dallarla bu örgülü ağdan düzensiz dağılan kılcıl damarlar da bu ağın komponentlerindendir. Yüksek intravasküler basınçlar ile ilgili olarak, akciğerin kimi bölümlerinde artmış lenfatik damar bulunmaktadır⁵⁰(Resim3).



Şekil 3. Visseral Plevra mikroskopisi. Hallifax RJ, Rahman MN. Pleural Embryology and gross structure, circulation, lymphatic and nerves. Textbook of Pleural Diseases, Third Edition. Ed.Light RW, LeeYCG.2016;13-24

Lenfatik akım, basınç gradientinin gerçekleştirdiği herhangi bir yönde oluşabilmektedir. Ayrıca, daha büyük viseral lenfatik damarlar, lenfatik akışı akciğer hiler bölgesine doğru yönlendiren tek yönlü valfler içerir. Visseral plevradan drene olan bütün lenfler, lobar akciğer septalarının lenfatik damarları aracılığıyla visseral plevral yüzey boyunca akciğer hilusuna doğru direne olur. Visseral plevra içerisindeki büyük ve küçük lenfatik damarların birçoğu plevral boşluktaki periferik alveollere daha yakındır ve bunun için lenflerin birçoğu lobüler septumdaki vasküler yapılara direne olur⁵⁰.

Parietal Plevranın Lenfatik Drenajı

Parietal plevranın lenfatik sistemi, arteriyel ile venöz alışverişi yansıtan, visseral lenfatik sisteme göre daha geniş, daha kompleks ve akış yönüyle geçişinde kısıtlılığı daha az olan yapılardır. Parietal lenfatiklerin bundan dolayı plevral sıvının oluşmasında ve boşaltılmasında kritik bir role sahip olduğu düşünülür. Hücrel atıkların uzaklaştırılması, plevral lenfatik sistemin formasyonuna dayalıdır.

Sağ akciğer lenfatik drenajı

Sağ üst lobun apikal ile posterior segmentlerinin lenfatik drenajı hiler nodlar vasıtasıyla sağ alt paratrakeal nodlardır. Daha sonra aynı taraftaki üst paratrakeal nodlar vasıtasıyla yukarıda boyunda sağ skalen nodlara geçer. Anterior segmentin lenfinin yarısı da bu yolu izler. Öteki yarısıysa subkarinal veya sağ anterior mediastinal nodlara dökülmektedir. Subkarinal nodlara dökülmüş olan lenf sonradan pretrakeal ile aynı taraf paratrakeal nodlar vasıtasıyla sağ skalen nodlara dökülmektedir. Öte yandan sağ anterior mediastinal nodlara giden lenf sol brakiosefalik ven üstünden sol anterior mediastinal nodlarla sol skalen nodlara dökülmektedir. Orta lob ve alt lob süperior segmentlerin lenfatik drenaj yolları da aynıdır. Söz konusu segmentlerden lenfin birçoğu subkarinal veya sağ alt paratrakeal nodlara, buradan da sağ üst paratrakeal nodlara akmaktadır. Orta lobun lenfinin bir bölümü subkarinal ile sol paratrakeal nodlara veya sağ anterior mediastinal nodlara gitmektedir (sağ üst lob anterior segmentteki gibi). Sağ alt lobun bazal segmentlerinden dominant lenf akımı bronkopulmoner nodlar vasıtasıyla subkarinal nodlardır. Lenf daha sonra aynı taraf alt ve üst paratrakeal nodlarla sonra sağ skalen nodlara akmaktadır ⁵¹.

Sol akciğerin lenfatik drenajı

Sol akciğerin lenf akımıyla ilgili olarak Hata vd. (1990), 4 majör yol saptamıştır. İlki, subaortik nodların üstünden gitmektedir. Bu rota 2 yola ayrılmaktadır. İlki sol nervus vagus boyunca sol skalen nodlara, öteki sol nervus recurrens boyunca sol en üst mediastinal nodlardır. Diğeri, rota paraaortik nodların üstünden yukarıya, sol “n. phrenicus” boyunca (anterior mediastinal nodların üstünden) sol skalen nodlara ilerlemektedir. Üçüncü rota sol ana bronş boyunca sol alt paratrakeal nodlara doğrudur. Sol alt paratrakeal nodlardan söz konusu rota 2 kola ayrılmaktadır. İlki mediastenine sağına, sağ üst pretrakeal nod üstünden, öteki trakeanın sol kenarından en üst mediastinal nodlardır. Dördüncü rota sol ana bronşun altında subkarinal nodlara gitmektedir. Subkarinal nodlara geçmesinin ardından söz konusu rota, sağ alt paratrakeal nodlara buradan da sağ üst paratrakeal nodlara uzanmaktadır. Kimi dallar trakeanın sol kenarı boyunca sol en üst mediastinal nodlara uzanmaktadır. Sonuçta, sol akciğerin lenfatik drenajı değişkendir. Ama segmentlerin lenfatik drenajının majör rotası benzerdir; üst lobun apikoposterior segmentinden en kritik lenfatik drenaj rotası

ilkidir. Üst lob anterior segmentle linguladan lenfatik drenajın en fazla karşılaşılan biçimi 2. rota da olsa öteki rotalar da bu segmentlerce kullanılmaktadır. Alt lob süperior segmentin lenfi daha çok 1, 3 ve 4. rotalarla olmaktadır. Alt lobun bazal segmental bronşu için en kritik yol 4. rotadır.

Akciğerlerinde içerisinde olduğu toraks organlarının lenfi, lenfatik damarlarla bölgesel lenf nodları vasıtasıyla sağ ve sol “truncus bronchomediastinalis”leri oluşturup, kimi zaman bağımsız, kimi zaman da sağ tarafta “truncus lymphaticus dexter” ve sol tarafta “ductus thoracicus”a katılıp “jugulosubclavian junction (angulus venosus juguli)” adı verilen, “v. jugularis interna” ile “v. subclavia”nın birleştikleri köşeye dökülmektedir⁵¹.

2.5. Akciğer kanserinin tedavisi

Akciğer kanseri tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım önemlidir. Bu ekip, hastanın durumunu tam olarak değerlendirir ve tedavi planlamasında en uygun yöntemi belirlemeye yardımcı olur. Göğüs cerrahisi, göğüs hastalıkları, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji ve radyoloji uzmanlarından oluşan bir ekip, farklı uzmanlıklarıyla bir araya gelerek en iyi tedavi yolunu belirler⁵².

Tedavi seçenekleri hastanın evresine bağlıdır. Cerrahi, uygun evredeki hastalarda birincil tedavi seçeneğidir. Ancak ileri evre akciğer kanserlerinde cerrahi müdahale mümkün olmayabilir. Bu durumlarda radyoterapi ve kemoterapi gibi yardımcı ve palyatif tedaviler uygulanabilir.

Cerrahi tedavide, geleneksel torakotomi kesisi yanı sıra video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) gibi daha minimal invaziv yöntemler de kullanılabilir. Bu teknikler, iyileşme süresini kısaltabilir ve hastaların cerrahi sonrası daha hızlı toparlanmasına yardımcı olabilir.

Her hasta farklı olduğu için, tedavi planı her zaman hastanın durumuna ve kanserin evresine göre özelleştirilmelidir. Bu nedenle, ekip yaklaşımı, farklı uzmanların bir araya gelerek hastanın spesifik ihtiyaçlarına en uygun tedaviyi belirlemesini sağlar.

2.5.1. Ameliyat Öncesi Değerlendirilme.

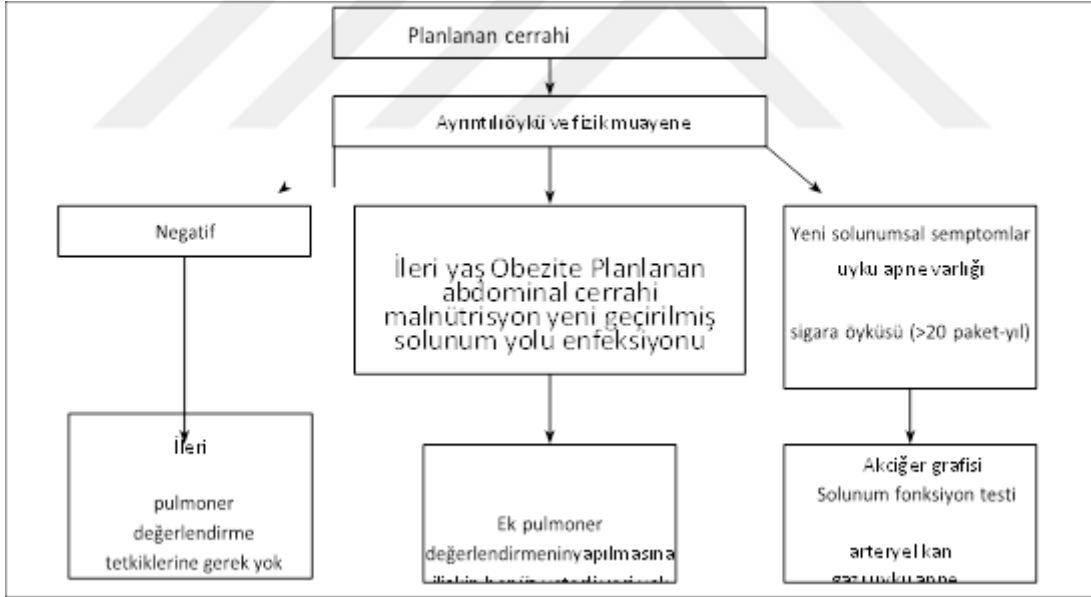
Preoperatif değerlendirme, ameliyat öncesinde olası riskleri belirleyerek operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyonları en aza indirmeyi hedefler.

Özellikle akciğer ameliyatlarında, pulmoner komplikasyonlar önemli bir risk oluşturur çünkü bu komplikasyonlar hastanın iyileşme sürecini etkileyebilir, hastanede kalış süresini uzatabilir ve tedavi maliyetini artırabilir.

Bu değerlendirme genellikle bir dizi adımı içerir. Hastanın öyküsünün alınması, fiziksel muayene, akciğer grafisi, arter kan gazı analizi, solunum fonksiyon testleri ve kardiyopulmoner egzersiz testi gibi testler bu sürecin bir parçasıdır. Ancak hangi tetkiklerin yapılacağı veya kimlerin bu testlere ihtiyaç duyacağı hala tartışmalı bir konudur⁵³.

Hekimler, hastanın durumuna ve operasyonun karmaşıklığına göre hangi testlerin yapılacağına karar verirler. Örneğin, yüksek riskli hastalar, daha kapsamlı bir preoperatif değerlendirme gerektirebilirken, düşük riskli hastalarda daha az invaziv değerlendirme yöntemleri yeterli olabilir. Bu nedenle, her hasta için özelleştirilmiş bir değerlendirme yaklaşımı benimsenmelidir. (TABLO6)

Tablo 6. Akciğer kanserinde anamnez.



1) Anamnez alınması

Preoperatif değerlendirme sürecinde, ayrıntılı bir öykünün alınması ve detaylı bir fiziki muayene yapılması önemlidir. Bu değerlendirme, hastanın solunum sistemi ile ilgili semptomları, kullandığı ilaçları, alerjilerini, eşlik eden hastalıklarını ve risk faktörlerini belirlemek adına kritik bir rol oynar.

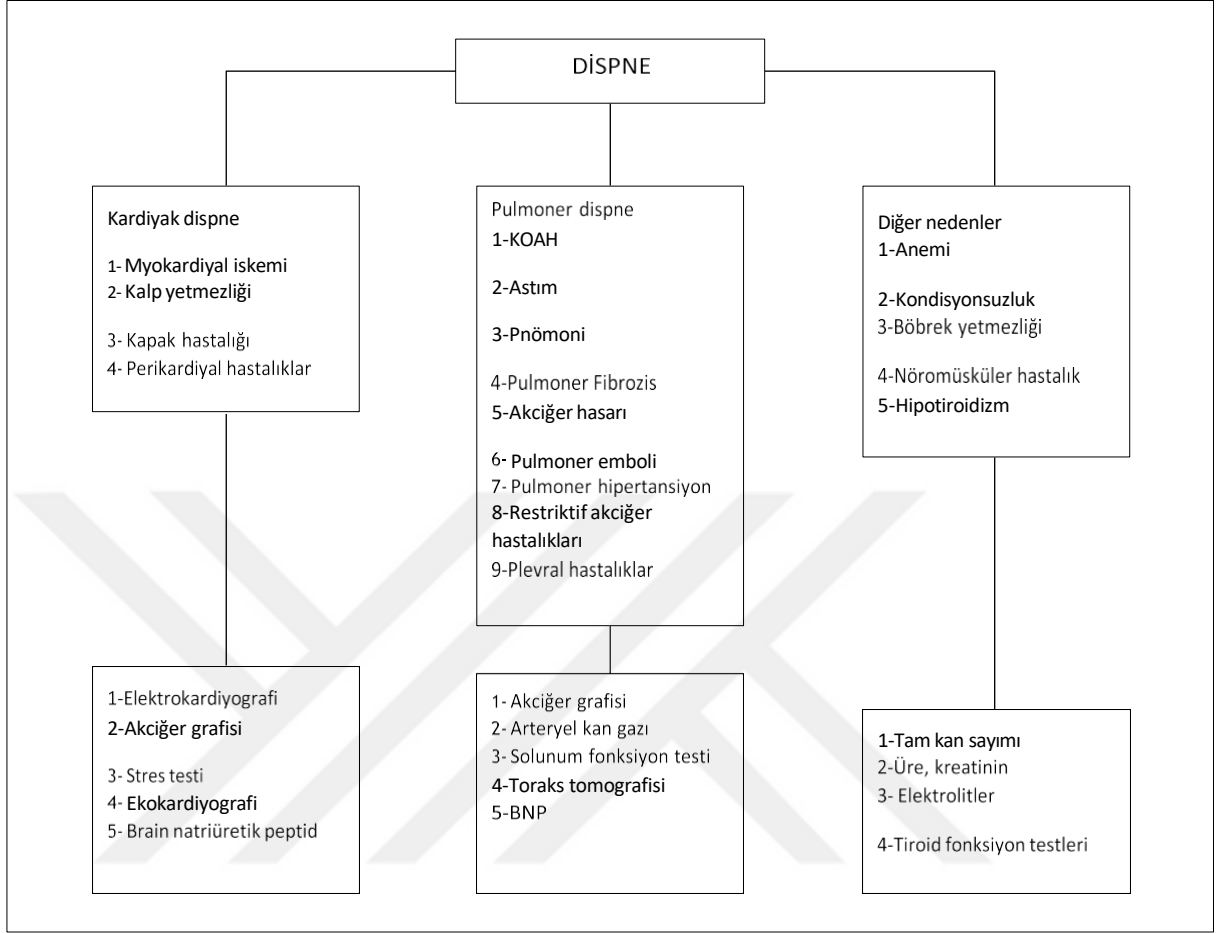
Solunum sistemine ait semptomlar olan hışıltılı solunum, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, öksürükle balgam çıkarma gibi belirtiler detaylıca sorgulanmalıdır. Bu semptomların varlığı veya kontrol altında olup olmaması, postoperatif pulmoner komplikasyon riskini belirlemede önemlidir.

Yaş, sigara içimi, ilaç geçmişi, mesleksi maruziyetler, immobilizasyon, eşlik eden hastalıklarla pulmoner emboli risk faktörleri gibi parametreler de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle uyku apne sendromu gibi durumlar, perioperatif dönemde özel önlemler alınmasını gerektirebilir.

Fizik muayene sırasında elde edilen bulgular detaylı olarak incelenmeli ve anormal bulguların altında yatan nedenleri araştırılmalıdır. Örneğin, KOAH veya konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıkları olan hastalarda ilgili bulguların değerlendirilmesi ve gerekirse ek incelemeler yapılması gerekebilir^{54,55}.

Tüm bu değerlendirmelerin amacı, hastanın cerrahi için uygunluğunu belirlemek ve operasyon sonrası oluşabilecek komplikasyonları en aza indirebilmektir. Bu nedenle preoperatif dönemde yapılacak detaylı ve kapsamlı bir değerlendirme, hastanın tedavi planının belirlenmesinde büyük önem taşır.

Tablo 7. Dispne nedenleri.



2) Akciğer grafisi

Akciğer grafisinin kullanımının özellikle belirli durumlarda preoperatif değerlendirmede faydalı olur. Özellikle risk faktörleri taşıyan, yaşlı bireylerde veya kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, postoperatif komplikasyon riskini belirlemek ve mevcut durumu değerlendirmek için akciğer grafisinin çekilmesi önerilmektedir.

Çalışmalar, preoperatif dönemde yapılan akciğer grafilerinde sıklıkla kronik süreçlere bağlı bulguların saptandığını göstermektedir. Örneğin, kardiyomegali (%15-65) ve KOAH'a ait bulgular (%7-30) bu grafilerde sıkça karşılaşılan durumlar arasındadır. Bununla birlikte, pulmoner konjesyon ve akut konjestif kalp yetmezliği gibi bulguların da belirli bir oranda tespit edilmektedir.

Özellikle belirtileri veya bulguları olan, cerrahi adaylığı düşünülen bireylerde, akciğer grafisinin, altta yatan potansiyel hastalıkları değerlendirmede yardımcı olduğu

aşıkardır. Özellikle 50 yaş üzerindeki torasik cerrahi geçirecek olanlarda bu tetkikin yapılması gereklidir.

Ancak, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıkların prevalansının azalması, daha hassas ve detaylı görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilir hale gelmesi, akciğer grafisinin genel olarak kullanımının azalmasına neden olmuştur. Bu nedenle, hangi durumlarda akciğer grafiği çekilmesi gerektiği konusunda kesin bir fikir birliği olmayabilir ve duruma göre değerlendirme yapılması gerekebilir. Bütün bu datalar değerlendirilip güncellenmiş olan ACCP (American College of Chest Physicians) kılavuzunda belirtilmiştir.

3)Arter kan gazı

Arter kan gazı incelemesinin, bilhassa altta yatan akciğer hastalığı bulunanlarda cerrahiden önce 2 sebepten kaynaklı olarak yapılması lazımdır. İlk sebep, gerçekleştirilen birçok araştırmada preoperatif evrede hiperkapni belirlenmesinin postoperatif pulmoner komplikasyon insidansını arttırdığı göstermektedir. Diğer nedense, KOAH'lı kişilerde hiperkapni belirlenmesinin, cerrahiden kaynaklanan riskten bağımsız olarak daha kısa hayat süresiyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır^{54,55,56,57}. Kardiyovasküler, torasik ya da abdominal cerrahi kullanılacak kişilerde dispnenin mevcudiyetinde ya da sigara kullanılıyorsa arter kan gazı incelemesinin yapılması tavsiye edilmektedir. Hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) belirlenen hastalar cerrahi operasyon için pulmoner açıdan yüksek riskli kabul edilmektedir. Hipoksemi (arteryel oksijen basıncı; $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) belirlenmesi cerrahi operasyon için rölatif kontrendikasyon olabilmektedir fakat postoperatif komplikasyonlarda anlamlı bir belirleyici olarak saptanmamıştır. Hiperkapniyle hipokseminin mevcudiyeti kimi ağır akciğer hastaları dışında operasyon için kesin kontrendikasyon oluşturmaz fakat preoperatif destek, peroperatif ve postoperatif evrede yakın takip ve yoğun bakım desteği bakımından uyarıcı olmaktadır 56-57.

Rezeksiyon cerrahisi yapılan hastalarda preoperatif risk etkenlerinin ele alındığı bir araştırmada, preoperatif aşamada hiperkapni belirlenmesinin postoperatif komplikasyonları arttırmadığı ortaya konmuştur⁵⁷. Arter kan gazları yalnız başına yüksek risklerinden dolayı cerrahiyi önleyen bir parametre şeklinde kullanılmamalıdır,

hastaların belirtileri, solunum işlevleri, egzersiz kapasiteleriyle bir arada analiz edilmelidir.

4) Solunum fonksiyon testi

Spirometrik inceleme esnasında preoperatif değerlendirmeye yönelik olarak en fazla tercih edilen parametreler; zorlu ekspiratuvar volüm saniye (FEV1) ile zorlu vital kapasite (FVC)'dir. Bu konuyla ilgili yapılmış olan ilk araştırmalarda FEV1 <%70, FVC <%70 ve FEV1/FVC <%65 belirlenmesinin postoperatif pulmoner komplikasyon risklerini arttırdığı belirlenmiştir. Fakat daha sonraki senelerde gerçekleştirilen araştırmalarda spirometrenin postoperatif pulmoner komplikasyonlarla ilgili olarak tek başına bağımsız bir risk etken olduğu gösterilememiştir. Spirometrik veriler ile klinik bulguların kıyaslandığı birkaç araştırmada, spirometrik değerlerin anamnezle fiziki muayeneye üstünlüğü belirlenmemiştir⁵⁸. Elektif abdominal cerrahinin uygulandığı 2000'den fazla hastayı kapsayan bir araştırmada, postoperatif pulmoner komplikasyon riskini arttıran 4 parametre saptanmıştır. Söz konusu değerlendirme çerçevesinde preoperatif aşamada anormal fiziki muayene bulgularının bulunması pulmoner komplikasyon riskini 5.8 kat, anormal akciğer grafisi bulunması 3.2 kat, Goldman kardiyak risk indeksi 2 kat, Charlson komorbidite indeksi 1.6 kat arttırmıştır. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerlerinin, pulmoner komplikasyon gelişmeyen hastalar ile birbirlerine yakın olduğu saptanmıştır⁵⁹⁻⁶⁰. Benzer biçimde yapılmış olan farklı bir çalışmadaysa genel sağlık durumunu ortaya koyan ASA sınıfı IV ya da daha üzerindeki vakalarda pulmoner komplikasyon riskinin, anormal spirometri belirlenen vakalardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Son GOLD Strateji raporunda KOAH şiddetinin analizinde FEV1 dışındaki değişiklikler ve son bir sene içerisindeki alevlenmeler de dahil edilmiştir. Preoperatif aşamadaki spirometrik değerlerle postoperatif aşamadaki komplikasyonlar daima korelasyon göstermez ve söz konusu değerlerin normal olması postoperatif aşamada komplikasyon riskinin az olacağını göstermez. Akciğer rezeksiyon cerrahisi uygulanacak kişilerde, postoperatif FEV1 değeriyle rezeksiyona elverişli olup olmadığının saptanabilmesi için spirometri endikasyonu bulunmaktadır fakat akciğer hastalığıyla ilgili belirti ve fiziki muayene bulguları belirlenemeyen akciğer rezeksiyon cerrahisi haricindeki ameliyatlardan önce solunum işlev testi gerekmez. 60 yaş üstü, 20 paket/sene ya da daha çok sigara geçmişi

olan, bilinen bir akciğer hastalığı bulunan, solunum sistemiyle ilgili belirtileri bulunan, akciğer rezeksiyonundan sonra kalacak rezerv solunum değerini hesaplanması gereken torasik cerrahisi planlanmış olan bütün hastalarda spirometri endikasyonu vardır (Tablo 8). Solunum fonksiyon testiyle komplikasyonlar arasında her zaman korelasyon bulunmaz.

Tablo 8. Spirometre(SFT) yapmak için preoperatif pulmoner risk faktörleri

Yaş
Sigara kullanımı
Obezite veya malnutrisyon
Kardiyovasküler hastalık
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Astım
Pulmoner hipertansiyon
Obstrüktif uyku apne sendromu

5) Kardiyopulmoner egzersiz testi ve karbon monoksit diffüzyon testi

Hastaların ventilatuar, metabolik, kan basıncı, gaz değişimiyle EKG ölçümleri yapıp egzersiz esnasında oksijen sunumunu arttırabilme kapasitesinin ölçümüyle cerrahiden sonra son organ perfüzyonunu devam ettirme durumuna ilişkin bilgi vermektedir. İleri yaşta, kalp ya da akciğer hastalığı bulunanlarda söz konusu test hastanın cerrahiye tolere edip edemeyeceğini öngörmeye yaralı olabilmektedir. Toraks cerrahisinin haricinde rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Egzersiz testiyle maksimal oksijen tüketimi (VO₂ max) ölçümü postoperatif morbiditeyle mortalitenin saptanmasında en faydalı testtir. Akciğer rezeksiyon cerrahisinde VO₂ max'ın 15 mL/kg/dk'nın üstünde olduğu hallerde pefrioperatif mortaliteyle risklerin artmadığı belirlenmiştir. VO₂ max'ın 15 mL/kg/dk'nın altında olduğu durumlardaysa postoperatif komplikasyon riski belirgin şekilde artar ve hasta cerrahi işlem için yüksek riskli olarak değerlendirilir ⁶⁰.

Akciğerlerde gaz alışverişi difüzyon mekanizmasıyla gerçekleşmektedir. Difüzyon, oksijenle karbondioksit gazlarının alveollerden kılcal kan damarlarına karşılıklı olarak birim zamanda belli bir basınç farkının altındaki geçişidir. Söz konusu

geçişin gerçekleşme düzeyi akciğerin difüzyon geçirgenliğiyle belirlenmektedir. Karbonmonoksit gazının (CO) kandaki hemoglobine bağlanma yetisi oksijenden 210 kat daha fazla olduğundan test sırasında çok düşük seviyede (%0,3) CO gazı solutulup akciğerin difüzyon kapasitesi hesaplanmaktadır. Sigara içimi alveollerde CO miktarını artıracığından testten 24 saat evvel kesilmesi tavsiye edilir. Kesilmiyor ise test sırasında nefeste karboksihemoglobin seviyesine (exhale COHb) bakılıp düzeltme yapılmaktadır. Hemoglobin, oksijenin transportundan sorumlu olduğu için ölçümün neticesinde hemoglobine dayalı olarak düzeltme yapılmaktadır. Bunun için güncel kan hemoglobin değeri gerekir ⁶¹.

6) Perfüzyon ventilasyon sintigrafisi SPECT

Akciğer p/v sintigrafisi genelde pulmoner emboli tanısında kullanılmaktadır. Pulmoner emboli dışı kullanımları; rezeke edilecek akciğer dokusunun P/V'ye katılım oranı ve postoperatif rezerv belirleme, akciğer transplantasyonu sonrasında transplant fonksiyonun değerlendirilmesidir. Transplant fonksiyonunu belirlerken ve pnömonektomi sonrasında mevcut akciğer kapiller sayısı azaldığında enjekte edilen MAA partikül sayısının da azaltılması gerekir. Bronkopulmoner fistül değerlendirilmesinde ve pnömonektomi sonrasında açık kalmış bronşial güdük değerlendirilmesinde ventilasyon sintigrafisinin faydalı olduğu gösterilmiştir ⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴

Performans Durumu ve Genel Sağlık Değerlendirilmesi (TABLO 9-10)

Tablo 9. ECOG-DSÖ skalası ⁶⁵.

Tam aktif hastalıktan önceki bütün aktivitelerini kısıtlama olmadan yapabiliyor
Güç fiziki aktivitelerde kısıtlama bulunuyor, fakat ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, fakat belli bir işte çalışamıyorve gündüz saatlerinin yarısından çoğunu ayakta geçirebiliyor
Kendi bakımını yapma konusunda güçlük yaşıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor ya da sandalyede oturuyor
Öz bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye ya da yatağa bağımlı
Ölüm

Postoperatif komplikasyonların tahminini preoperatif bilgiler vermektedir ve Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin klinik sınıflaması kullanılmaktadır. Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra “E” harfi eklenmektedir. (ASA IE gibi)

Tablo 10. ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflaması ⁶⁶.

ASA 1	Normal, sistemik bir bozukluğa yol açmayan cerrahi patoloji haricinde bir hastalık ya da sistemik problemi bulunmayan sağlıklı bir insan
ASA 2	Cerrahi girişime isteyen sebebe ya da farklı bir rahatsızlığa (hafif düzeyde anemi, şişmanlık, hipertansiyon, kronik bronşit, amfizem, diabetes mellitus vb.) dayalı hafif bir sistemik bozukluğu bulunan insan
ASA 3	Aktivitelerini sınırlayan, fakat kuvvetsiz bırakmayan hastalığı (latent kalp yetmezliği, ileri diabetes mellitus, hipovolemi, geçirilmiş miyokard infarktüsü, sınırlı akciğer işlevi vb.) bulunan insan
ASA 4	Kuvvetini tamamıyla yitirmesine yol açıp yaşamında devamlı bir tehdit yaratan bir hastalığı (böbrek, şok, karaciğer yetmezliği dekompanse kalp yetmezliği ya da solunum sistemi hastalığı vb.) bulunan insan
ASA 5	Cerrahi işleme tabi tutulsa da tutulmasa da 24 saatten çok yaşaması beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişime tabi tutulan ölüm durumundaki insan
ASA 6	Yukarıda yer alan gruplara sonradan bu grup ileve edilmiştir. Bu gruba da organ alınmaya elverişli, beyin ölümü başlamış hastalar girer.

2.5.2. Akcğer kanseri tedavisinde kemoterapi ve radyoterapinin yeri

Kemoterapi⁶⁷

Kanserli hücrelerin yok edilmesine yönelik olarak neoadjuvan ya da primer sistemik akciğer kanseri kemoterapisi, cerrahiden önce tercih edilebilir. Ayrıca bu, onkolojik olarak belli bir akciğer kanseri tedavi rejiminin tümör üzerindeki tesirini saptama hususunda imkan sağlar.

Adjuvant kemoterapi, kanseri sırasında çıkarılamayan kanserli hücreleri hedeflemek için cerrahi işlemler ya da radyasyonun ardından kullanılır. Kanserlin vücudun öteki alanlarına yayılmasının engellemeye yardım eder.

Sistemik kemoterapi, kemoterapi ilaçlarının kan dolaşımı vasıtasıyla dolaşımıdır. Lokal açıdan ilerleyen veya metastatik akciğer kanseri tedavisi önemlidir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ve öteki faktörlerde kemoterapi değişik durumlarda da tercih edilebilir:

Ameliyat öncesinde (kimi durumlarda radyasyon tedavisiyle beraber) bir tümörü küçültmek için kullanılmaktadır.

Geride kalan kanser hücrelerinin yok edilmesine çalışmak üzere ameliyatın ardından kullanılmaktadır (kimi durumlarda radyasyon tedavisiyle beraber yapılmaktadır).

Radyoterapiyle (eş zamanlı terapiyle) birlikte kanser yakınlardaki kritik yapılara dönüştüğünden ameliyat ile alınamayan kimi kanserlerde kullanılmaktadır.

Daha ileri seviyede kanserlerle ameliyat için sağlıklı olmayan kimi insanlar için temel tedavi çerçevesinde kullanılmaktadır (kimi durumlarda radyasyon terapisiyle beraber yapılmaktadır)

Klasik tedavi yaklaşımında kanser histopatolojik türüne dayalı olarak standart bir tedavi kullanılmaktadır. Seçilmiş olan tedavi metodu saptanan kanser türünün genetik yapısıyla uyumlu değilse; hasta bu ilacın kanser hücrelerini etkileyebilme süresinde ilacın yan etkilerine maruz kalabilmektedir ve tedavi edilmediği müddetçe kanser kanla ya da lenf yoluyla vücuda yayılıp hastanın beklenenden evvel ölmesine yol açmaktadır. Hedefe yönelik tedavi metotlarında kanser hücresi incelenip belirlenen gen mutasyonlarına dayalı olarak kişiselleştirilmiş tedavi yapılabilir.

Rutin olarak yapılan kemotrapide verilmiş olan ilaçlar tümörlü hücreleri öldürür iken sağlam hücrelere de zarar vermektedir. Ama akıllı ilaçlar yada hedefe yönelik

tedavi (target ve check point inhibitor tedavileri) yalnızca tümörlü hücreleri yok etmeye yöneliktir. Günümüzde kimi akıllı ilaçlar tüm kanser türlerinde etkili değildir. Öncelikle kanser sitogenetiğinin bu tedavilerin hedefine uygun olması gerekmektedir. Bugün için akciğer adenokarsinomları hedefe yönelik tedavi ve immün kontrol noktası inhibitörleri için daha sık kullanım alanı oluşturmaktadır. Hedefe yönelik tedavide temel olarak bakılması gereken genetik markırlar şunlardır: EGFR, ALK, ROS.1, C-MET, B-RAF. Hemen hemen akciğer adenokarsinomlu hastaların %7-10'sinde söz konusu tedavi kullanılabilir. Bilhassa sigara kullanmayan ve kadın hastalarda söz onusu akıllı ilaçların kullanım tedavisinin uygulanma oranı %30'lara çıkabiliyor.

İmmünoterapi ⁶⁸.

Son senelerde ileri evredeki (3B ve 4. evreler) akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılan en önemli gelişmelerdendir. Hastanın bağışıklık sistemi üzerinden çalışan bir tedavidir. Kanser hücresine karşı çeşitli nedenler ile duyarsız kalan bağışıklık sisteminin tekrar sağlıklı bir şekilde görev yapmasını sağlayan bir tedavi şeklidir. İmmünoterapi yöntem ile hastalarda daha uzun müddet sağ kalım sağlanabilir. Çalışmaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalarda yapılmış iken, günümüzde daha erken evre akciğer kanseri hastalarında ve neoadjuvan olarak kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir ve ilk sonuçlar umut verici düzeydedir. PD1 ve PDL1 seviyesi yükseldikçe immünoterapinin faydası ve kalıcı etki oluşturma potansiyeli artmaktadır. Ancak bu tedavi seçeneğinin de kendine has ciddi olabilecek yan etkilerinin olduğunu akılda tutmak gerekmektedir.

Radyoterapi ⁶⁹.

a- Preoperatif (neoadjuvant) radyoterapi: Büyük tümörleri rezektabilite etmeyi kolaylaştırmak, rezeksiyon sınırlarının negatifliğini temin etmek, ameliyat esnasında seeding'i engellemek ve hipoksiye dayalı radio rezistanslığı engellemek için düşük dozlarda radyoterapi kullanılmaktadır. Bunun dezavantajı cerrahi evreleme olmadan ve tümörün anatomik tam yayılımının bilinmeksizin tedaviye başlanmasıyla postoperatif komplikasyon risklerinin fazla olmasıdır. Akciğer kanserlilerde rezektabilite şansını arttırmaktadır fakat sağkalıma etkisi çok değildir. Yalnızca pancoast tümörlerinde neticeler daha iyidir. Pancoast tümörlerinin büyümesi yavaştır, metastazı daha azdır fakat söz konusu tümörlerin yakınlıklarından dolayı organ, kemik ve sinir yayılımı erken olduğu için ameliyat edilme şansı çok azdır. Bunlar genel olarak yassı epitel ve

adeno kanserlerdir. Superior sulkus bölgesinden çıkarılan tümörler, torasik kaburgalarıyla brakial pleksus ile servikal sempatik siniri invaze eder. Bunlarda geleneksel uygulama metodu preoperatif radyoterapidir.

b- Postoperatif (adjuvan) Radyoterapi : Ameliyattan sonra ekilmiş olan hücrelerin ya da kalıntı tümörle lenfatiklerin sterilizasyonu için yapılmaktadır. Evre I nodül metastazı bulunmayan ve küratif rezeksiyon yapılmış olan hastalarda postoperatif radyoterapinin yaşam süresini uzatma konusunda etkisi görülmez.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Balcalı hastanesi göğüs cerrahisi anabilim dalında Eylül 2011 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında primer akciğer kanseri nedeniyle opere edilen 1581 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Dışlanma kriteri olarak 18 yaşından küçük olma ve mükerrer hasta kaydını önleme amacı ile tamamlama rezeksiyonu yapılan hastaların ilk wedge rezeksiyon başvuruları (bu başvuruya ait tümör özellikleri çalışmaya dahil edildi) uygulandı ve geriye kalan 1400 hasta çalışmaya dahil edildi. Bakılan hastarın 154 de operasyonu neoadjuvan sistemik veya lokal tedavisi sonrası uygulandı. Çalışma gurubunun demografik verileri Tablo 11 de özetlenmiştir. Hastaların bilgisayar sisteminde olan arşiv dosyaları geriye dönük incelenip teşhis anındaki yaş, cinsiyet, tümörün tarafı, tümörün histolojik tipi, patolojik TNM evresi bileşenlerinin detayı, tümör boyutu, visseral plevra tutulumu not edildi. Genel sağkalım değerleri telefon takip yöntemi ve ölüm bildirim sistemi taraması ile tespit edildi. N2 pozitif hastalar plevra invazyonu olan ve olmayan 2 grupta incelendi ve bu grupların yaşam sürelerine 6,12,18,24 ve 60 aylarında bakıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayıyla yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalamayla standart sapma (gereken noktalarda ortancayla min-maks) şeklinde özetlenmiştir. N2 pozitif hastalarda yaşam süresinin plevra invazyonu ile olan ilişkisini incelemede Kaplan-Meier analizinin altında Log-Rank testi gerçekleştirilmiştir. Dataların istatistiki olarak analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı tercih edilmiştir. Bütün testlerde istatistiki önem seviyesi 0.05 şeklinde alınmıştır.

SPSS referansı : IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

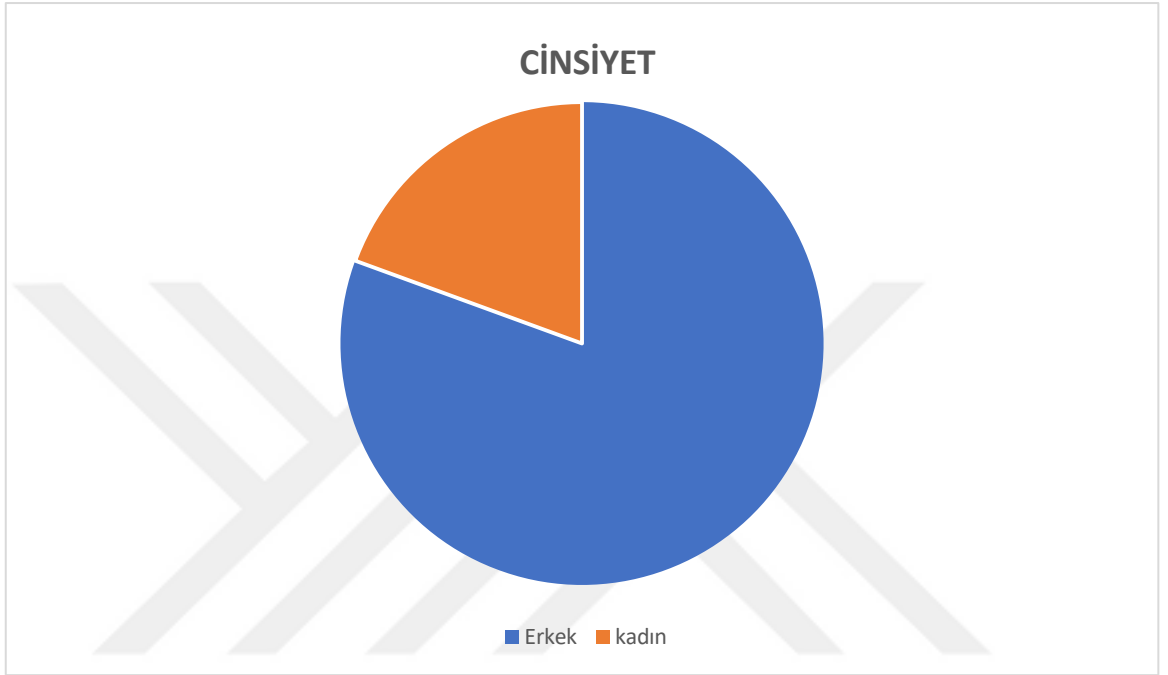


Tablo 11. Temel klinik ve demografik veriler.

CİNS		
ERKEK	1128	80.6%
KADIN	272	19.4%
LENF NODU		
DİSEKSİYONU(LND)	1110	79.3%
LND YAPILDI	290	20.7%
LND YAPILMADI		
N1(10-11)		
N1 POZİTİF	237	16.9%
N1 NEGATİF	802	57.3%
N1 BAKILMADI	361	25.8%
BOYUT PET		
0-3 CM	729	52.1%
3 CM DAN BÜYÜK	620	44.3%
BİYOPSİ	51	3.6%
LENFOVASKULAR		
İNVAZYON	511	36.5%
VAR	513	36.6%
YOK	376	26.9%
BAKILMADI		
HİSTOPATOLOJİK TİP		
Canlı kanser hücresi yok	51	3.6%
ADENO CA	638	45.6%
SCC	512	36.6%
DİĞERLERİ	199	14.2%
N2 LENF NODU		
POZİTİF	233	16.7%
NEGATİF	878	62.6%
BAKILMAYAN	289	20.7%
N2 POZİTİF+ VİSSERAL		
PLEVRA İNVAZYONU		
POZİTİF	35	15%
NEGATİF	130	55.8%
BAKILMADI	68	29.2%

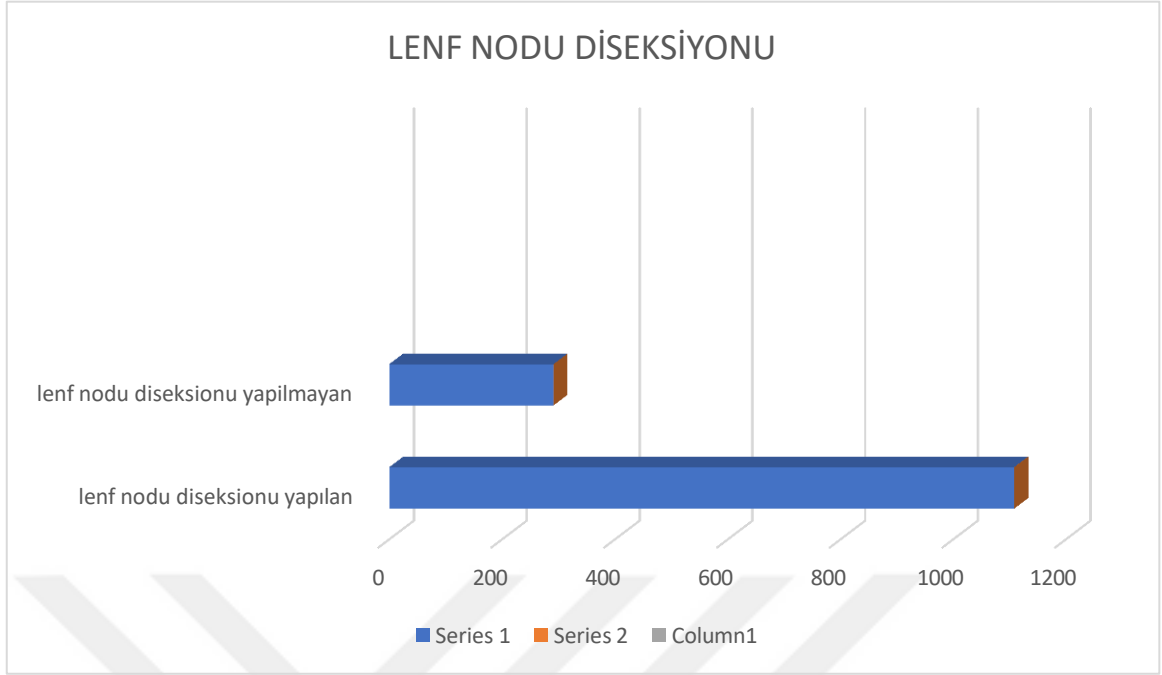
4. BULGULAR

Çalışma gurubunun erkek/kadın cinsiyet dağılımı; 1128 (80.6%) erkek ve 272 (19.4%) kadın idi (Grafik 1)



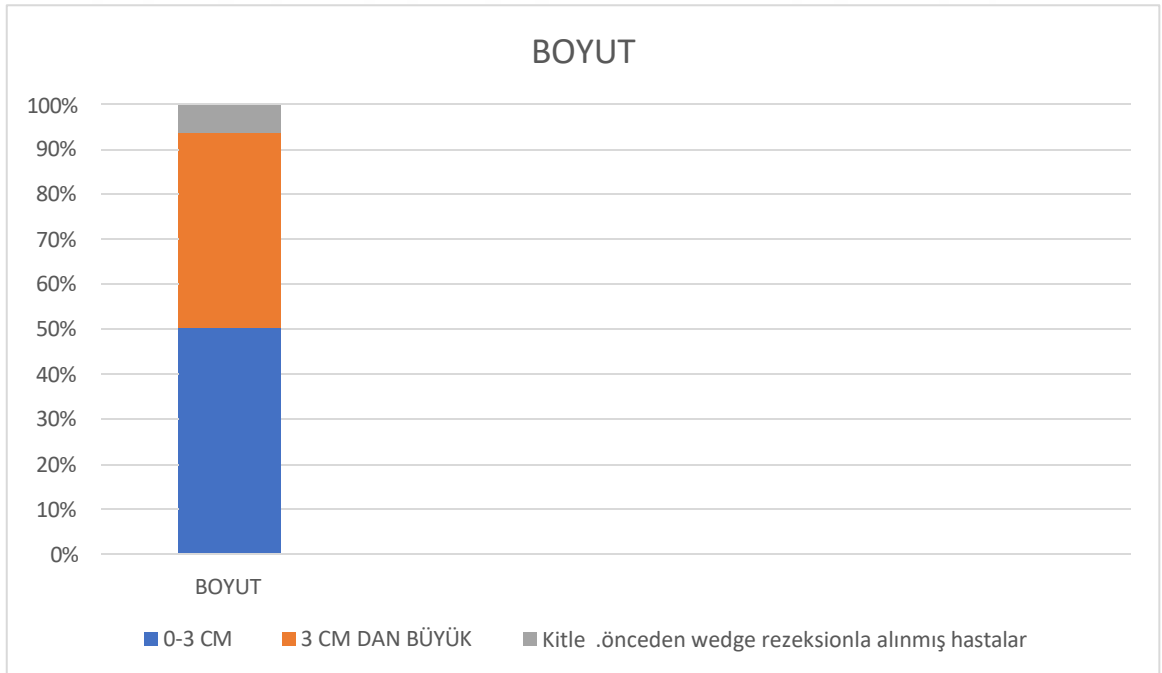
Grafik 1. Çalışma gurubunda cinsiyet dağılımı

Hastalardan 1110 hastada lenf nodu diseksyonu yapıldı. 290 hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmadı. Lenf nodu tanısı olan 1110 hastanın; 640 tanesi N0, 237 tanesi N1 ve 233 tanesinde N2 saptandı. 99 hastada N1 ve N2 pozitifliği ortak olarak saptandı ve bu hastalar N2 gurubuna dahil edildi.



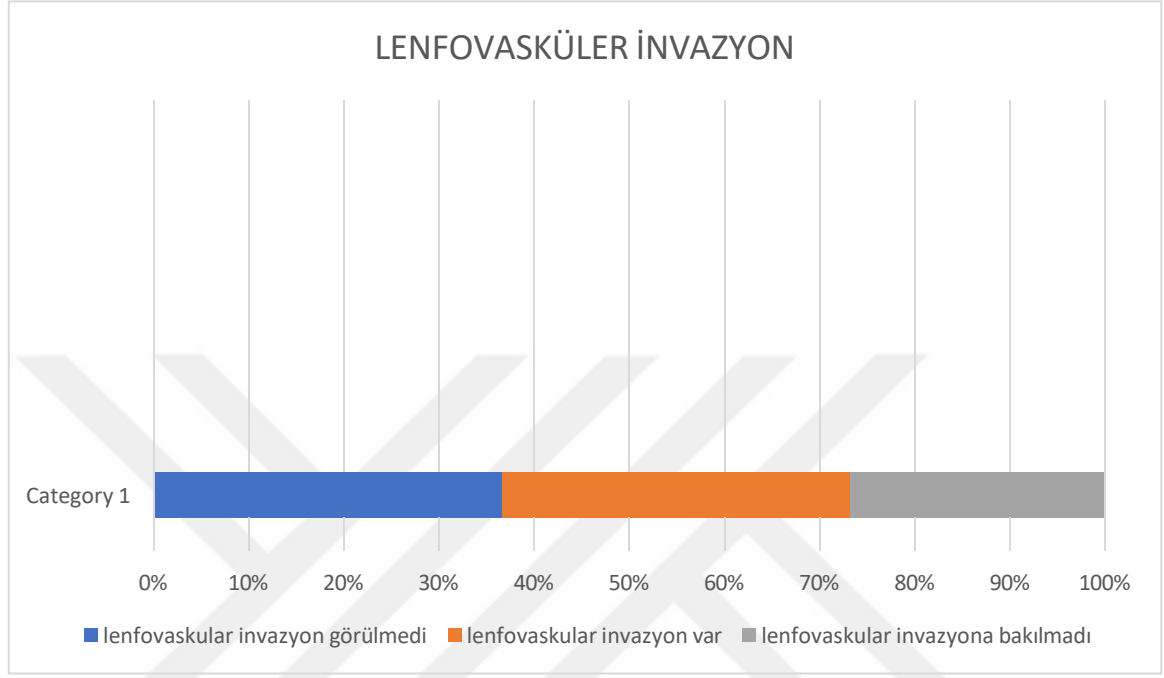
Grafik 2. Lenf nodu örnekleme-diseksiyonu yapılan/yapılmayan hasta sayıları.

Hastaların tümör boyutu 729 hastada 0-3 cm arasında, 620 hastada 3 cm dan büyük iken, 51 hastada kitle önceden (dış merkezde) wedge rezeksiyonla alınmıştı veya sadece biyopsi uygulanmıştı. (Grafik3)



Grafik 3. Tümör boyutları

Hastaların 513 de (36.6%) da lenfovaskular invazyon görülmedi. 511(36.5%) hastada lenfovaskular invazyon var iken 376 (26.9%) hastada lenfovaskular invazyona bakılmadı.



Grafik 4. Tümörlerin histopatolojik olarak lenfovasküler invazyon durumları

193 hasta da (13.7%) wedge rezeksiyon ve biopsi ameliyatı, 428 hastada (30.5%) sağ akciğer üst lobektomi, 30 hastada (2.1%) sağ akciğer orta lobektomi, 156 hastada (10.8%) sağ akciğer alt lobektomi, 173 hastada (11.5%) sol akciğer üst lobektomi, 128 hastada (9.1%) sol akciğer alt lobektomi, 129 hastada sol pnömonektomi, 96 hastada (7.5%) sağ pnömonektomi ve 32 hastada (2.2%) sağ üst+orta lobektomi (bilobektomi superior), 23 hastada (1.6%) sağ alt+orta lobektomi (bilobektomi inferior), 12 hastada (0.9%) çeşitli segmentektomi operasyonları uygulandı (Tablo 12). Bu operasyonların 57 tanesi sleeve rezeksiyon şeklinde uygulandı.

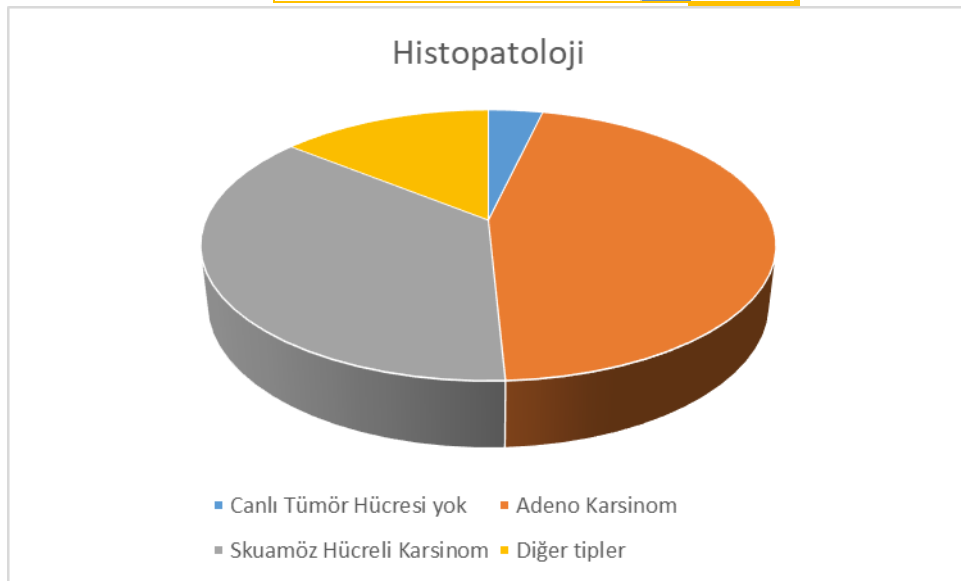
Tablo 12. Uygulanan akciğer cerrahileri.

Sağ akciğer üst lobektomi	428
Sağ akciğer orta lobektomi	30
Sağ akciğer alt lobektomi	156
Sol akciğer üst lobektomi ve lingulektomi	173
Sol akciğer alt lobektomi	128
Sol pnömonektomi	129
Sağ pnömonektomi	96
Bilobektomi süperior	32
Bilobektomi inferior	23
Segmentektomi	12
Wedge ve biopsi yapılan hastalar	193

4.1. Histopatoloji

Bakılan hastaların 51 (3.6%) de canlı kanser hücresi görülmedi, 638 (45.6%) hasta da adeno ca, 512 (36.6%) hasta da scc,199 (14.2%) hasta da diğer kanser türleri saptandı (Grafik 5).

Canlı Tümör Hücresi yok	51
Adeno Karsinom	638
Skuamöz Hücreli Karsinom	512
Diğer tipler	199



Grafik 5. Çalışma gurubunun Akciğer Kanserleri Histopatolojik tipleri

Bakılan 1400 hastadan 894 hastada (63,9%) visseral plevra invazyonu negatif, 145 hastada (10.2%) pozitif ,361 hastada ise (25.9%) bakılmamış idi. Visseral plevra yayılımı olan 145 hastanın 35 de N2 pozitifliği saptandı.

N2 pozitif hastaların demografik özellikleri

İkiyüz otuz üç N2 pozitif hastanın 130 unda (55.8%) visseral plevra invazyonu görülmedi. 35 N2 pozitif hastada (15%) plevra invazyonu görüldü. 68 (29.2%) hastada plevra invazyonuna bakılmadı (Tablo 16). N2 pozitif hastalardan 186 (79.8%) sı erkek, 47 (20.2%) si kadındı.

Yetmiş sekiz (33.5%) hastada N1 negatif (skip metastaz), 99 (42.5%) hastada N1 pozitif ,56 hastada (24%) bakılmadı. Tüm N2 pozitif hastaların özellikleri tablo 13 ve tablo 14 da özetlenmiştir.

Bakılan N2 pozitif hastalardan 80 (34.3%) de kitle 1-3 cm arasında ,138(59.2%) hastada kitle 3 cm dan büyük ,15 hastada kitle önceden wedge rezeksiyonla alınmıştı.

Bakılan N2 pozitif 32 hastada lenfovaskular invazyona bakılmadı,147 hastada lenfovaskular invazyon var,54 hastada lenfovaskular invazyon yoktu.

N2 pozitif hastalardan 127 (54.4%) hasta adeno ca, 78 hasta scc (33.5%) ve 28 hasta (11.6%) hasta diğer kanser türleri tanısı aldı.

N2 pozitif hastalara uygulanan cerrahi prosedürler Tablo 14 de özetlenmiştir.

Tablo 13. N2 pozitif hastaların demografik verileri.

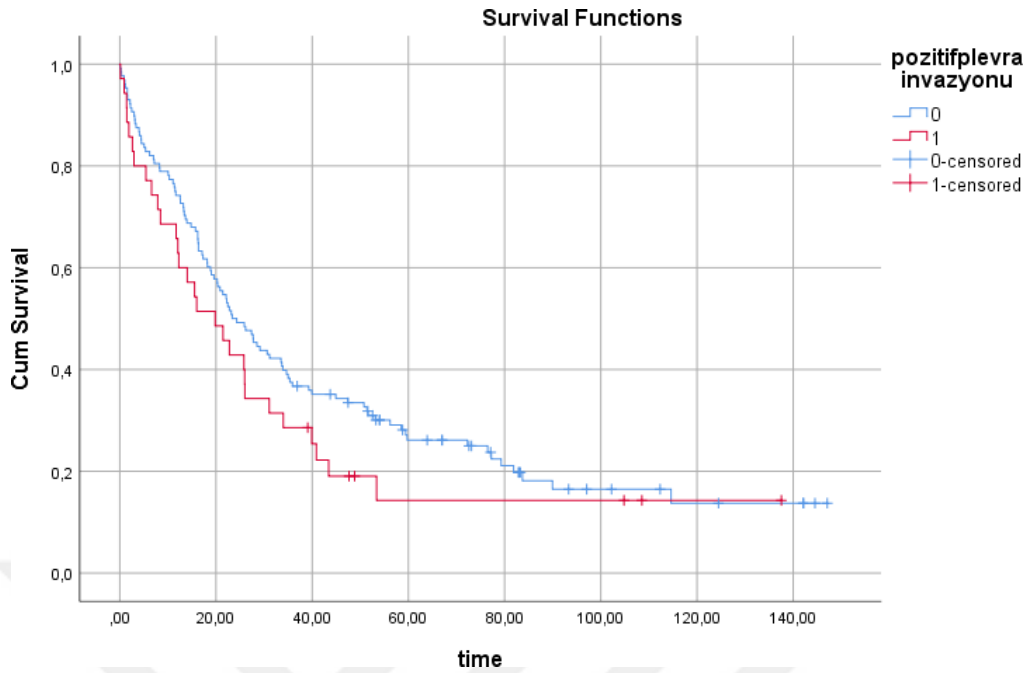
CİNS		
ERKEK	186	79,8%
KADIN	47	20,2%
LENF NODU		
SİSEKSİYONU(LND)	233	100%
LND YAPILDI	0	0%
LND YAPILMADI		
N1(10-11)		
N1 POZİTİF	99	42,5%
N1 NEGATİF	78	33,5%
N1 BAKILMADI	56	24%
BOYUT PET		
1-3 CM	80	34.3%
3 CM DAN BÜYÜK	138	59.2%
BİYOPSİ	15	6.5%
LENFOVASKULAR		
İNVAZYON	147	36.5%
VAR	54	36.6%
YOK	32	26.9%
BAKILMADI		
HİSTOPATOLOJİK TİP		
ADENO CA	127	54.5%
SCC	78	33.5%
DİĞERLERİ	28	11,6%
N2 POZİTİF+ VİSSERAL		
PLEVRA İNVAZYONU		
POZİTİF	35	15%
NEGATİF	130	55.8%
BAKILMADI	68	29.2%

Tablo 14. N2 pozitif hastalarda ameliyat dağılımı.

Sağ akciğer üst lobektomi	44
Sağ akciğer orta lobektomi	3
Sağ akciğer alt lobektomi	32
Bilobektomi Süperior	7
Bilobektomi İnférieur	5
Sol akciğer üst lobektomi	25
Sol akciğer alt lobektomi	15
Sol pnömonektomi	16
Sağ pnömonektomi	12
Segmentektomi	3
Inop, biyopsi ve wedge yapılan hastalar	71

Visseral Plevra İnvazyonunun, N2 pozitif hastalarda Sağkalım üzerine etkisi

Genel sağkalım değerleri telefon takip yöntemi ve ölüm bildirim sistemi taraması ile tespit edildi. N2 pozitif hastalar; visseral plevra invazyonu pozitif olan ve visseral plevra invazyonu negatif olan 2 grupta, yaşam sürelerine postoperatif 6,12,18,24 ve 60 aylarda bakılarak incelendi.



Grafik 6. VPİ pozitif hastaların, N2 pozitif hastalardai survi sürelerine etkisi.

Tablo 15. Visseral plevra tutulumunun N2 pozitif hastalarda sağkalım üzerine etkisi

Visseral plevra tutulumu (n)	N	HR (95%CI)	P değeri
Pozitif	35	19 (9-29)	0,197
Negatif	128	23 (17-29)	0,139
Bakılmayan	54		
Genel	163	22 (18-27)	0,146

N2 pozitif hasta grubunun, visseral plevra invazyonu olmayanlarında median yaşam süresi 23.37 ay (95% güven aralığı 8:7.27-29.47) iken visseral plevra invazyonu olan grupta 19.83 ay (95% güven aralığı 9.71-29.96) bulundu.

N2 pozitif hasta grubunda yapılan istatistiksel analizler sonucunda visseral plevra invazyonu olan ve olmayan guruplar arasında median yaşam süresinde anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 16. N2 pozitif hastalarda median yaşam süresi periodlarında visseral plevra invazyonu olan / olmayan hastaların bilgileri.

Süre	Plevra invazyonu olan	Plevra invazyonu olmayan
6 ay	77.1%	82.8%
12 ay	65.7%	74.2%
18 ay	51.46%	61.7%
24 ay	42.9%	50%
5 yıl	22.3%	26.1%

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünya üzerindeki en fazla görülen kanserler türlerindendir. Erkeklerde kansere dayalı ölümlerin en sık nedeni iken, kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerinin ardından en sık üçüncü sebeptir. Akciğer kanseri tüm kanser teşhislerinin % 13'ünü oluşturmalarına rağmen, tüm kanser ölümlerinin % 26'sından sorumludur¹⁻². Ülkemizde ise sağlık bakanlığınca yayımlanan Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre, Türkiye'de akciğer kanseri erkeklerde en fazla, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanserleri takiben en sık 4. kanser türüdür. Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de akciğer kanseri artış göstermekte, kadın cinsiyet de görülme sıklık oranı da artmaktadır³.

Akciğer kanseri tüm dünyada erkek cinsiyeti daha çok etkileyen bir kanser türüdür. Son yıllarda kadın cinsiyetde artış görülmesine rağmen halen erkek cinsiyetde daha sık görülmektedir. Bu araştırmada taranan 1400 hastanın 1128 (80.6%) i erkek, 272 i (19.4%) kadın idi. N2 pozitifliği saptanan hastalarda ise cinsiyet dağılımı; 186 erkek (79.8%) ve 47 kadın (20.2%) idi. Hasta cinsiyet dağılımlarımız literatür ile uyumlu idi.

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli hastalığın evresidir. Tümörün büyüklüğü, lenf nodunun bulunması ve uzak organ metastazı hastalık evresini belirleyen ölçütlerdir. TNM sisteminde 1970 lerin ortasından itibaren visseral plevra invazyonu bağımsız olarak T faktörünü T2 seviyesine artırmaktadır. Asli olarak beklenen yaşam süresini etkileyen N2 lenf nodu metastazında, visseral plevra tutulumunun yaşam süresine etkisini gösteren literatür çalışmaları çok kısıtlı sayıda mevcuttur.

Çalışmamızda visseral plevra tutulumunun N2 hastalık için bir risk faktörü olduğu görüldü. Ancak opere edilen ve N2 pozitifliği saptanan hastalarda visseral plevra tutulumunun median yaşam süresini üzerinde etkisi olmadığı (p değeri 0.197), bu grupta hastada yaşam süresine asıl etki eden faktörün N2 lenf nodu pozitifliği olduğu görüldü.

Visseral plevra invazyonu, tümörün visseral plevra elastik membranını aşması olarak tanımlanmaktadır. Histopatolojik olarak saptanması bazen zor olmaktadır. Şüpheli durumlarda hemotoksilen-eozin boyamasına ek olarak elastin ve Victoria-blue Von Gieson boyaması boyası ile değerlendirilmesi gerekmektedir⁷⁰. Visseral plevra invazyonu PL0, PL1 ve PL2 olarak ayrılmaktadır. Visseral plevra invazyon derecesi,

risk gruplarına göre ayrıldığında; PL1 ve PL2 olan hastalar, PL0 olan hasta grubuna göre daha kötü prognoza sahiptir. PL1 ve PL2 olan hasta grupları kendi arasında değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı prognoz farkına sahiptir. PL0 olan hastaların genel sağkalımlarının PL1 ve PL2 olan gruplara göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır⁷¹⁻⁷². Yujin Kudo ve arkadaşları 7 ci TNM evrelenme sistemine göre T1a–T2b olan 886 hastayı plevra invazyon derecesine göre hasta gruplarını p0,p1 ve p2 gruplarına ayırmışlar.5 yıllık yaşam süreçlerini karşılaştırdıklarında yaşam süreleri uygun olarak 80.8%, 63.7% ve 49.6% değerlendirmiştir⁷³. Başka bir çalışmada ise, PL0 ve PL1 olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık bulunmaz iken, PL0 olan hastalar PL2 olanlara göre ve PL1 olan hastalar ise PL2 olanlara göre daha uzun sağkalım göstermiştir⁷⁴. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PL0 ile PL1 olan ve PL0 ile PL2 olan hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmuştur⁷⁴. Hastanemiz histopatolojik incelemesinde ve raporlanmasında visseral plevra invazyonu PL0-1-2 olarak değil, sadece var/yok olarak değerlendirildiğinden dolayı retrospektif dosya taramasına dayalı olan bu tez çalışmamızda VPI invazyon derecesi bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmemiştir.

Ou ve ark.'nın 9157 evre IA ve 10 545 evre IB hasta ile yaptığı bir çalışmada, tümör boyutu 3 cm ve daha küçük olanların analizinde, visseral plevra invazyonunun prognostik faktör olmadığı bulunmuştur⁷⁵. Hastaların tümör boyutuna göre 2-3 cm, 3-5 cm ve 5-7 cm olmak üzere gruplara ayrıldığı Yoshida ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise visseral plevra invazyonu kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur⁷⁶. Tian ve ark.⁷⁷ 813 hastadan oluşan çalışmalarında hastalarını tümör boyutuna göre, tümör boyutu 2 cm ve altında, 2-3 cm, 3-5 cm ve 5-7 cm olmak üzere gruplandırmışlardır. Buna göre tümör boyutu 2 cm ve altında olan hasta grubu visseral plevra invazyonu olsa dahi en iyi sağkalım sonuçlarına sahiptir. Ancak tümör boyutu 2-3 cm olanlar için visseral plevra invazyonu kötü prognoz göstergesidir. Tümör boyutu 3-5 ve 5-7 cm olan hasta grubunda ise anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaşamamıştır. Tüm bunlar göz önüne alındığında visseral plevra invazyonunun, tümör boyutu 3 cm'den büyük olan hastalarda anlamlı bir prognostik faktör olmadığı sonucuna ulaşılmıştır⁷⁵. Bu çalışmamızda tümör boyutu değerlendirilmiş, ancak tümör boyutunun VPI ile ilişkisi ve surviye olan etkileri değerlendirilmemiştir, zira çalışmada hipotezimiz VPI' nun N2 hastalık durumunda surviye etkisinin araştırılması idi.

Adenokarsinom histolojik alt tipi periferik akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturdıklarından dolayı, doğal olarak VPI hastalarının büyük çoğunluğu adenokarsinomlardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda da adenokarsinom tip olarak VPI pozitif hastalardaki en sık tip idi. Ayrıca, Adeno Karsinom hastalarında VPI ve N2 pozitifliğinin daha sık görüldüğünü saptadık.

VPI, birçok yaygın ve kaynakta akciğer kanseri için kötü prognostik bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Bunun sebebi olarak; malign plevral effüzyona ve parietal plevra yayılımına sebep olma⁷⁸, subplevral lenfatikler yolu ile çok daha fazla hiler ve N2 lenf nodlarına yayılımına sebep olma, lokal nüks oranlarında artışa neden olma⁷⁹ ve hatta hematojen tümör yayılımında ilk basamak dahi olabileceği düşüncesi⁸⁰ ön plana çıkmaktadır. Bu sebeplerden dolayı VPI saptanan hastalara sistemik adjuvant tedavi önerilmektedir⁸¹.

Mediastinal lenf nodu metastazının, visseral plevra invazyonu ile ilişkili olabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bunun nedenleri araştırıldığında subplevral lenfatikler yolunun kullanılması ile hiler ve mediastinal lenf nodlarına daha kolay yayılım olduğu, yapılan plevral lenfatik haritalandırma da özellikle superior mediastinal lenf nodlarına yayılımın daha fazla olduğu ve hatta plevranın nöbetçi sentinel toplayıcı lenf nodunun superior lenf nodları olduğu saptanmıştır⁵⁰⁻⁸¹⁻⁸². Visseral plevranın anatomisi göz önüne alındığında bu hastaların daha fazla lenfatik metastaz ve vasküler invazyon yapabileceği düşünülmektedir⁸³. Bizde çalışmamız da, VPI saptanan hastalarda N2 hastalık görülme sıklığının arttığını (%16.7 vs %24.4), dolayısı ile VPI'un N2 lenf nodu tutulumu için risk oluşturduğunu saptadık.

IASCL'nin 8. TNM sınıflandırma çalışma verilerine bakıldığında, KHDAK vakalarında yaşam süresinin hastalığın evresi ile direkt bağlantılı olduğu görülmektedir⁸⁴. Beklenen 5 yıllık sürvi oranları %90 lardan başlamakta ve evre ilerledikçe azalmaktadır. N2 hastalık varlığında keskin bir düşüş görülmekte ve 5 yıllık beklenen sürvi oranları %20 lere inmektedir. N2 lenf nodlarının metastazik olması, hem hastayı cerrahi tedavi şansından uzaklaştırmakta, hemde beklenen yaşam süresini bağımsız olarak ciddi şekilde azaltmaktadır.

Visseral Plevra İnvazyonunun bağımsız olarak kötü prognoz göstergesi olduğunu gösterilmiş olsa da⁸⁵, N2 hastalık durumunda surviyi asıl etkileyen faktörün N2 lenf nodu invazyonu olduğu ve VPI'nun survi üzerine bu durumdaki hastalarda

etkisinin olmadığını bu çalışmada saptadık. N2 pozitif hastalarda; visseral plevra invazyonu olmayan grupta median yaşam süresi 23.37 ay (95% güven aralığı 8:7.27-29.47) olarak bulunurken, visseral plevra invazyonu olan grupta 19.83 ay (95% güven aralığı 9.71-29.96) olarak bulundu. Plevra invazyonu olan ve plevra invazyonu olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sağkalımda N2 lenf nodu tutulumu olmasının survi üzerinde etkisinin visseral plevra invazyonundan daha önemli ve etkili olduğu görüldü.



6. SONUÇ

Dünyada akciğer kanserlerinde tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinin çok gelişmesine rağmen halen uygun evrede uygulanacak cerrahi en iyi sonuçları vermektedir. N2 lenf nodlarının tutulumu prognozu keskin biçimde ve en etkili olarak kötüleştiren faktör olarak görülmektedir. Visseral plevra invazyonu da bağımsız olarak kötü prognoz gösterse de, N2 pozitif hastalarda bu etkisi ön plana çıkmamakta ve N2 pozitif hastaların kötü prognozunda N2 hastalığın diğer faktörlerden daha etkili olduğu görülmektedir. N2 hastalık varlığında VPİ'nin survi sürelerine etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel R L et al** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*,2021: 71(3), 209-249.
2. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al.** Cancer statistics for the year 2020. An overview. *International Journal of Cancer*,2021:149(4), 778-789.
3. **Bora Başara B, Soyutun Çağlar İ, Aygün A et al** Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021.
4. **Hatabu H, Stock K W, Sher S et al.** Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. *Radiology Clinics of North America*,2000: 38, 593-620.
5. **Dela Cruz C S, Tanoue L T, Matthay R A .** Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinical Chest Medicine*,2011: 32, 605-644.
6. **Ağaçkiran Y, Memiş L.** Tıbbi Patoloji. *Journal of Medical Pathology-Special Topics*, 2018: 3(2), 152-160.
7. **Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P .** Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*,2016: 48(3), 889-902.
8. **Stedman R L.** The chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Dergi adı buraya gelebilir*, 2013:68(2), 153-207. 1968-04
9. **Yüksel S & Cücen Z** Enquiries into Cigarette Smoking Habits of University Students. *Turkish Thoracic Journal*,2013: 13(4), 169-173.
10. **Hruban R H, van Mansfeld A D ,Offerhaus G J et al** K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas: A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *American Journal of Pathology*, 1993:143(2), 545-554.
11. **Dela Cruz C, Tanoue L T. & Matthay R A .** Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*,2011: 32(4), 605-644.
12. **Malhotra J, Borron C, Freedman N Det al.** Association between Cigar or Pipe Smoking and Cancer Risk in Men: A Pooled Analysis of Five Cohort Studies. *Cancer Prevention Research* ,2017 :10(12), 704-709.

13. **Dela Cruz C S, Tanoue L T & Matthay R A .** Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention,2013: *PMC*. DOI: [10.1016/j.ccm.2011.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001)
14. **Nagah A & Amer A .** Different Mechanisms of Cigarette Smoking-Induced Lung Cancer. *Acta Biotheoretica*, 2021 : 69(1) 37–52.
15. Franz S, Gaipf U S, Munoz L E et al. Apoptosis and autoimmunity: When apoptotic cells break their silence. *Current Rheumatology Reports*,2006 : 8, 245–247.
16. **Liloglou T, Bediaga N G, Brown B R B et al.** Epigenetic biomarkers in lung cancer,2014: 342, 200-21.
17. **Zhang Y, Wang R, Song H, Huang G. et al. (2011).** Methylation of multiple genes as a candidate biomarker in non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*,2011: 303, 21-28.
18. **Buckingham L, Penfield Faber L, Kim A. et al.** PTEN, RASSF1 and DAPK site-specific hypermethylation and outcome in surgically treated stage I and II nonsmall cell lung cancer patients. *International Journal of Cancer*, 2010:126, 1630-1639.
19. **Morán A, Fernández-Marcelo T, Carro J et al.** Methylation profiling in non-small cell lung cancer: clinical implications. *International Journal of Oncology*,2012: 40, 739-746.
20. **Langevin S M, Kratzke R A & Kelsey K T .** Epigenetics of lung cancer. *Translational Research*,2015: 165, 74-90.
21. **Salazar F, Molina M A, Sanchez-Ronco M et al .** First-line therapy and methylation status of CHFR in serum influence outcome to chemotherapy versus EGFR tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy in stage IV non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer*,2011: 72, 84-91.
22. **Liloglou T, Bediaga N G, Brown B R B et al.** Epigenetic biomarkers in lung cancer. *Cancer Letters*,2014: 342, 200-212.
23. **Saito M, Schetter A J, Mollerup S et al.** The association of microRNA expression with prognosis and progression in early-stage, non-small cell lung adenocarcinoma: a retrospective analysis of three cohorts. *Clinical Cancer Research*,2011: 17, 1875-1882.

24. **Gallardo E, Navarro A, Viñolas N et al** Gel BMiR-34a as a prognostic marker of relapse in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Carcinogenesis*, 2009;30, 1903-1909.
25. **Zhu W, Liu X, He J, Chen D et al.** Overexpression of members of the microRNA-183 family is a risk factor for lung cancer: a case control study. *BMC Cancer*, 2011; 11, 393.
26. **Raghu G, Collard H R, Egan J J et al.** Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011; 183, 788-824.
27. **Cheng Y W, Chiou H L, Sheu G T et al.** The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Research*, 2001; 61(7), 2799-2803.
28. **Zheng H, Abdel Aziz H O, Nakanishi Y et al.** Oncogenic role of JC virus in lung cancer. *Journal of Pathology*, 2007; 212(3), 306-315.
29. **Rivera G A & Wakelee H .** Lung cancer in never smokers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016; 893, 43-57.
30. **Brownson R C, Hopkins D P & Wakefield M A .** Effects of smoking restrictions in the workplace. *Annual Review of Public Health*, 2002; 23, 333-348.
31. **First M W .** Constituents of sidestream and mainstream tobacco smoke and markers to quantify exposure to them. In Gammage, R.B. (Ed.), 1985 *Indoor air and human health* (1. Baski, s. 10). CRC Press. eBook ISBN: 9781351073479.
32. **Jenkins R, Tomkins B & Guerin M.** The Chemistry of Environmental Tobacco Smoke: Composition and Measurement, Second Edition. Chemistry, Environmental Science, 1992.
33. **Niklinski J, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewska E et al.** Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2001; 34, 53–58.
34. **Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al.** International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2011; 6, 244-248.

35. **Rosado-de-Christensen M L , Templeton P A & Moron CA .** Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*,1994: 14, 429-446.
36. **Sculier J P, Chansky K, Crowley J J et al.** The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and proposals for the 7th edition. *Journal of Thoracic Oncology*,2008: 3, 457-466.
37. **Govindan R, Page N, Morgensztern D 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: 24, 4539-4544.
38. **Müller N L & Miller R R .** Neuroendocrine carcinomas of the lung. *Seminars in Roentgenology*,1990: 25, 96-104.
39. **Wolin E M .** Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate differentiated neuroendocrine tumors of the lung. *Chest* ,2017;151, 1186.
40. **Galvan J A, Astudillo A, Vallina A et al.** Prognostic and diagnostic value of epithelial to mesenchymal transition markers in pulmonary neuroendocrine tumors. *BMC Cancer*, 2014 :14, 855.
41. **Hinson JA Jr & Perry M C .** Small cell lung cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*,1993: 43, 216-225.
42. **Thandra K C, Barsouk A, Saginala K, Aluru J S & Barsouk A .** Epidemiology of lung cancer. *Review Contemp Oncol (Pozn)*,2021 : 25(1), 45-52. DOI: 10.5114/wo.2021.103829.
43. **Kim J, Lee H & Huang B W ..** Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *American Family Physician*,2022: 105(5), 487-494.
44. **Potter A L , Bajaj S S & Yang C F J.** The 2021 USPSTF lung cancer screening guidelines: a new frontier. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021 :9(7), 689-691.
45. **Burlew J T, Weber C & Banks K P .** Anatomy, Thorax, Mediastinal Lymph Nodes. In: StatPearls]. Treasure Island : StatPearls Publishing,2023:. PMID: 30422458 Bookshelf ID: NBK532863.

46. Tanoue L T, Henschke C I, Shields T W et al. Carcinoma of the lung. T.W. Shields (Ed.), *General Thoracic Surgery* (6. baskı, Cilt 2, s. 1425-587), 2005: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
47. Goldstraw P, Mannam G C, Kaplan D K & Michail P . Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1994; 107, 19-28.
48. Öncel M, Şanlı A & Yıldırım H . Akciğer kanser cerrahisinde onkolojik prensipler. *Turk Journal of Clinical Laboratory*, 2021; 2, 223-231.
49. Agalioti T, Giannou AD & Stathopoulos G T . Pleural involvement in lung cancer. *Thoracic Diseases*, 2015; 7(6), 1021-1030.
50. Ramos G, Orduña A & García-Yuste M . Hydatid cyst of the lung: diagnosis and treatment. *World Journal of Surgery*, 2001; 25(1), 46-57.
51. Bolliger C T, Mathur P N, Beamis J F ve diğerleri. (2002). ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *European Respiratory Journal*, 2002 : 19, 356.
52. Breuer, R.H., Pasic, A., Smit, E.F., ve diğerleri. (2005). The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clinical Cancer Research*, 11, 537.
53. Erdinç E Preoperatif Pulmoner Değerlendirme. TTDO Mesleki Gelişim Kursu. 2007: 24-27
54. Zamani, A. Preoperatif Pulmoner Değerlendirme. *TTD Kitapları*, 2006: 7-16.
55. Davis JL & Murray JF . **History and Physical Examination. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine** , 2016: ss. 263–277.
56. Powell N B, Riley RW, Guilleminault C et al . **Obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure, and surgery.** *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1988; 99(4), 362-369.
57. Milledge JS & Nunn JF . **Criteria of fitness for anaesthesia in patients with chronic obstructive lung disease.** *British Medical Journal*, 3, 1975: 670-673.
58. Gass GD & Olsen G N . **Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality.** *Chest*, 1986; 89(1), 127-135.
59. Milledge JS & Nunn JF. Criteria of fitness for anesthesia in patients with chronic obstructive lung disease. *British Medical Journal*, 3, 1975: 670-673.

60. Gass G D & Olsen G N . Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest*,1968: 89(1), 127-135.
61. Kim Y, Massie L, Murata G H et al. Discrepancy between Measured Serum Total Carbon Dioxide Content and Bicarbonate Concentration Calculated from Arterial Blood Gases. *Cureus*,2015: 7(12), e398.
62. Parker J A, Coleman R E, Grandy E et al . SNM practice for lung scintigraphy 4.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 2012: 40(1), 57-65.
63. Humplik B I , Sandrock D, Aurisch R et al.Scintigraphic results in patients with lung transplants: a prospective comparative study. *Nuklearmedizin*,2005: 44(2), 62-68.
64. Hollett P, Wright E, Wesolowski C et al. Aerosol ventilation scintigraphy in the evaluation of bronchopleural fistula: a case report and literature review. *Canadian Journal of Surgery*,1991: 34(5), 465-467.
65. Karnofsky D & Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In C. MacLeod (Ed.), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*,1943: ss. 191–205. New York, NY: Columbia University Press.
66. Chang H, Chen P , Yang C et al. Comparison of Elixhauser and Charlson methods for predicting oral cancer survival. *Medicine*,2016: 95(7), 1-6.
67. Forde P M , Spicer J, Lu S et al. **Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer.** *New England Journal of Medicine*,2022: 386(21), 1973-1985.
68. Melosky B, Cheema PK et al. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*,2020: 25(11), 981-992.
69. Giraud P, Morva E, Claude L et al. Respiratory gating techniques for optimization of lung cancer radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 2011:6, 2058-2068.
70. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *Journal of Thoracic Oncology*,2008: 3, 46-52.

71. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K et al. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*,2004: 127, 1574–1578.
72. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T et al. Visceral pleural involvement in non-small cell lung cancer: prognostic significance. *The Annals of Thoracic Surgery*,2004: 77(5), 1769–1773; tartışma 1773.
73. Kanno C, Kudo Y, Amemiya R et al. Sublobar resection utilizing near-infrared thoracoscopy with intravenous indocyanine green for intralobar pulmonary sequestration: a case report and literature review. *Surgical Case Reports*,2023: 9(1), 176.
74. Wang T, Zhou C & Zhou Q Extent of visceral pleural invasion affects prognosis of resected nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports*,2016: 7(1), 152.
75. Ou S H , Zell JA et al. Prognostic significance of the non-size-based AJCC T2 descriptors: Visceral pleura invasion, hilar atelectasis, or obstructive pneumonitis in stage IB non-small cell lung cancer is dependent on tumor size. *Chest*,2008: 133, 662–669.
76. Yoshida J, Nagai K. Asamura H et al. Visceral pleura invasion impact on non-small cell lung cancer patient survival: Its implications for the forthcoming TNM staging based on a largescale nation-wide database. *Journal of Thoracic Oncology*,2009: 4, 959–963..
77. Tian . Pei Y, Zheng Q, Zhang, et al . Effect of visceral pleural invasion on the prognosis of patients with lymph node negative non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*,2017: 8(2), 97-105.
78. Kameyama K, Okumura N, Miyaoka E et al. Prognostic value of intraoperative pleural lavage cytology for non-small cell lung cancer: The influence of positive pleural lavage cytology results on T classification. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*,2014: 148, 2659–2664.
79. Hung JJ, Jeng W,Hsu W H, Chou T Y et al. Prognostic significance of the extent of visceral pleural invasion In completely resected node-negative non-small cell lung cancer. *Chest*,2012: 142, 141–150.

- 80. Kang JH, Kim DK, & Chung KY .** Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*,2003 23, 865-869.
- 81. Ettinger D S, Wood D E, Akerley W et al.** Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*,2015: 13, 515-524.
- 82.Bilgi Z & Colson Y L .** Lymphatic Drainage of the Pleura and Its Effect on Tumor Metastasis and Spread. *Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey: Department of Thoracic Surgery*,2009:9-11
- 83. Seok Y, Jeong J Y & Lee E .** Extent of visceral pleural invasion and the prognosis of surgically resected node-negative non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*, 2017 :8, 197–202.
- 84. Lim W, Ridge C A, Nicholson A G & Mirsadraee S .** The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*,2018: 8(7), 709-718.
- 85. Shimizu K, Ohtaki Y, Okumura T, Boku N.** Outcomes and prognostic factors after pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer with previously resected hepatic metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2019: 157(5), 2049-2057.

