**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

# KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK) TANILI KLİNİK T1N0 HASTALARDA SELEKTİF MEDİASTİNAL LENF NODU DİSEKSİYON STRATEJİSİ

**DR. DİLEKHAN KİZİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ISTANBUL/ 2026**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

# KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK) TANILI KLİNİK T1N0 HASTALARDA SELEKTİF MEDİASTİNAL LENF NODU DİSEKSİYON STRATEJİSİ

**DR. DİLEKHAN KİZİR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. CELAL BUĞRA SEZEN**

**ISTANBUL/ 2026**

**TEŞEKKÜR**

Bana akademik süreçleri ve bilimsel bakış açısını öğreten, yurt dışında da mesleğimi öğrenmemi sağlayarak ufkumu genişleten, mesleğime karşı motivasyon kazandıran, tezimin ve asistanlığımın her aşamasında destek olan sayın hocam Prof. Dr. Celal Buğra Sezen'e,

Cerrahinin hem zorluklarını hem de değerli yönlerini görmemi sağlayan; mesleki birikimi, tecrübesi ve etik yaklaşımıyla yolumu aydınlatan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özkan Saydam'a,

Yalnızca iyi bir cerrah olmayı değil, aynı zamanda çalışma ortamında aile olabilmeyi de bana gösteren, mesleki ve sosyal alanlarda desteğini esirgemeyen, insani yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mustafa Vedat Doğru'ya,

Kısa süre çalışma imkânı bulmuş olmama rağmen, cerrahi olarak yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın hocalarım Op. Dr. Aysun Ölçmen'e, Prof. Dr. Kemal Karapınar'a, Doç. Dr. Özgür İşgörücü'ye, Op. Dr. Deniz Sansar'a, Op. Dr. Tevrat Özalp'e ve Op. Dr. Oğuz Girgin'e,

Asistanlık yolculuğumun başında bana mesleğimi sevdiren, hatalarımı örten ve zor günlerimde yanımda olan sayın hocalarım Prof. Dr. Muzaffer Metin'e, Doç. Dr. Volkan Erdoğu'ya, Op. Dr. Yaşar Sönmezoğlu'na, Op. Dr. Gamze Tanrıkulu'na, Op. Dr. Melike Ülker'e ve birlikte çalışma fırsatı yakaladığım sayın kıdemlilerim Dr. Semih Erduhan'a, Dr. Meral Selin Onay Mahmuti'ye ve Dr. Ayşegül Çiftçi'ye,

İhtisas sürecimde aynı klinikte çalışma fırsatı bulamamış olsam da, tecrübeleriyle bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Adnan Sayar'aProf. Dr. Levent Cansever'e, Doç. Dr. Mehmet Ali Bedirhan'a, Prof. Dr. Aslı Gül Akgül'e, Doç. Dr. Yunus Seyrek'e, Doç. Dr. Ali Cevat Kutluk'a, Doç. Dr. Cemal Aker'e, Op. Dr. Ali Murat Akçıl'a ve Op. Dr. Merve Ekinci Fidan'a,

Deneyimlerini her zaman benimle paylaşan, akademik açıdan çalışmalarını kendime örnek aldığım, bir abla olarak desteğini yanımda daima hissettiğim sayın Op. Dr. Gizem Özçıbık Işık'a; vakalarda kıdemlim, yeri geldiğinde ağabeyim olarak desteğini esirgemeyen sayın Op. Dr. Muhammed Alhatip'e, Op. Dr. Umut Kilimci'ye, Op. Dr. Abdulsamed Alp'e ve Op. Dr. İnanç Yazıcı'ya,

Bir çalışma arkadaşından öte, zorlukları birlikte göğüslediğimiz, güzel anları birlikte paylaştığımız yol arkadaşlarım ve kendilerini bir ömür dost edindiğim Dr. Oğuzhan Bayraktar'a, Dr. Dağıstan Bozkurt'a, Op. Dr. Ahmet Ubeyd Bozan'a ve Dr. Anıl Demirel'e,

Muhteşem bir ekip olduğumuz çok değerli arkadaşlarım Op. Dr. Merve Özbek Doğançay'a, Dr. Ezgi Kılıçarslan'a, Dr. Nilay Ezgi Yağcı Kazanasmaz'a, Dr. Zübeyir Özdemir'e, Dr. Mehmet Civan Turan'a, Dr. Bella Doğan'a, Dr. Burak Mustafa Kurt'a, Dr. Ayşegül İlhan'a, Dr. Saliha Ölmez'e ve başta onlar olmak üzere tüm cerrahi asistanlarına,

Cerrahi ekip olarak bir bütün hâlinde çalıştığımız, öğrettikleri ve destekleriyle her zaman yanımızda olan tüm anestezi hekimlerine,

Birlikte çalıştığım sorumlu hemşireler Songül Alp, Sultan Aydın ve Ayla Ataş başta olmak üzere; emekleri, sabırları ve ekip ruhlarıyla birlikte çalışmayı keyifli kılan tüm servis ve ameliyathane hemşirelerine, personeline ve anestezi teknikerlerine,

Hayatım boyunca iyi veya kötü her günümde yanımda olan, benimle üzülüp benimle sevinen, ömür boyu can dostum Op. Dr. Oğuzhan Şal'a,

Aileme,
Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, evlatları olmaktan onur duyduğum, her koşulda varlıklarını hissettiğim biricik annem Uğur Ümit Kizir'e, biricik babam Kemal Kizir'e, biricik anneannem Birsen Esen Sarıkaya'ya ve biricik ninem Dilek Sarıkaya'ya,

Bana büyük bir ailenin parçası olmanın mutluluğunu ve sevgisini yaşatan, desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan canım annem Habibe Değirmenci'ye ve canım babam Engin Değirmenci'ye; hayatıma ayrı bir anlam katan, tanıştığımız günden beri her sabaha mutlulukla uyanmamı sağlayan hayat arkadaşım, canpârem, eşim Güliz Kizir'e ve ailemizin neşesi Kaju'ya,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilekhan KİZİR
İstanbul, 2026

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR ……3

İÇİNDEKİLER……6

KISALTMALAR…….8

TABLOLAR LİSTESİ.....9

ŞEKILLER LISTESI ……..10

ÖZET ……..12

ABSTRACT ……14

1. GİRİŞ VE AMAÇ……16

2. GENEL BİLGİLER.....17

2.1. Akciğer Kanseri ve Tipleri.....17

2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Klinik Özellikleri ve Tedavi Yaklaşımları.....17

2.3. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Klinik Yönetim ve Kılavuz Yaklaşımları.....18

2.4. Klinik T1N0 Tanımı ve Tedavi Stratejisi.....21

2.5. Mediastinal Lenf Nodu Haritası ve Lenf Nodu İstasyonları.....22

2.6. Sistematik ve Selektif Mediastinal Lenf Nodu Diseksiyonu.....24

2.7. Minimal İnvaziv Cerrahi ve Lenf Nodu Diseksiyonu Stratejilerinin Güncel Önemi.....24

3. MATERYAL VE METOD.....26

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi.....26

3.2. Klinik Verilerin Toplanması.....27

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....27

3.4. Cerrahi Teknik.....28

3.5. İstatistiksel Analiz.....29

4. BULGULAR.....30

5. TARTIŞMA.....36

5.1. Güçlü Yönler ve Kısıtlılıklar.....39

6. SONUÇLAR.....40

7. KAYNAKÇA.....42

8. EKLER.....45

**KISALTMALAR LİSTESİ**

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**CCI** : Charlson Komorbidite İndeksi
(Charlson Comorbidity Index)

**EBUS** : Endobronşiyal Ultrasonografi
(Endobronchial Ultrasound)

**ESTS** : Avrupa Torasik Cerrahlar Birliği
(European Society of Thoracic Surgeons)

**FDG** : Florodeoksiglukoz
(Fluorodeoxyglucose)

**GGO :** Buzlu Cam Opasitesi
(Ground-Glass Opacity)

**HRCT :** Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
(High Resolution Computed Tomography)

**IASLC** : Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
(International Association for the Study of Lung Cancer)

**KHAK** : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

**KHDAK** : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

**LS-LND :** Lob-Spesifik (Selektif) Lenf Nodu Diseksiyonu
(Lobe-Specific Lymph Node Dissection)

**MR** : Manyetik Rezonans

**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme

**PET-BT :** Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

**RATS** : Robot Yardımlı Torasik Cerrahi
(Robot-Assisted Thoracic Surgery)

**S-LND :** Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu
(Systematic Lymph Node Dissection)

**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences

**STAS** : Hava Boşlukları Boyunca Tümör Yayılımı
(Spread Through Air Spaces)

**SUVmax** : Maksimum Standardize Tutulum Değeri
(Maximum Standardized Uptake Value)

**TNM** : Tümör–Nod–Metastaz Evreleme Sistemi

**VATS** : Video Yardımlı Torasik Cerrahi
(Video-Assisted Thoracic Surgery)

**TABLOLAR LİSTESİ**

Tablo 1. 9. TNM Evreleme Sistemindeki T Sınıflandırması.....19

Tablo 2. 9. TNM Evreleme Sistemindeki N Sınıflandırması.....20

Tablo 3. 9. TNM Evreleme Sistemindeki M Sınıflandırması.....20

Tablo 4. TNM Evrelerinin Sınıflandırılması.....21

Tablo 5. Demografik Veriler.....30

Tablo 6. Patolojik Veriler.....31

Tablo 7. Klinik Veriler.....33

Tablo 8. Sağkalım Analizi.....34

**ŞEKİLLER LİSTESİ**

Şekil 1. Mediastinal Lenf Nodu Haritası.....23

Şekil 2. Hasta Seçim Akış Şeması.....26

Şekil 3. Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi.....35

**ÖZET**

**Giriş ve Amaç**

Bu çalışmanın amacı, klinik T1N0M0 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu ile sistematik lenf nodu diseksiyonu stratejilerini; sağkalım, patolojik nodal evreleme, postoperatif komplikasyonlar, hastanede yatış süresi ve drenaj miktarı açısından karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem**

Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında opere edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik evresi T1N0M0 olan ve anatomik rezeksiyon uygulanan toplam 320 KHDAK hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar uygulanan lenf nodu diseksiyonu stratejisine göre lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu (LS-LND; n=188) ve sistematik lenf nodu diseksiyonu (S-LND; n=132) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik, klinik, patolojik ve perioperatif veriler karşılaştırıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi.

**Bulgular**

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, Charlson Komorbidite İndeksi, histopatolojik alt tip, tümör çapı, STAS, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve plevral invazyon açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Patolojik nodal durum açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi (p=0,007). S-LND grubunda pN1 ve pN2 hastalık oranları daha yüksek bulundu. Postoperatif yatış süresi ve komplikasyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Drenaj miktarı S-LND grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (608,3 ± 498 mL'ye karşı 556,6 ± 351,2 mL; p=0,013). İki yıllık sağkalım oranları LS-LND grubunda %95,7, S-LND grubunda ise %95,5 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,913).

**Sonuç**

Klinik T1N0M0 KHDAK hastalarında lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu, uygun hasta seçimi ile sistematik lenf nodu diseksiyonuna benzer kısa dönem sağkalım ve perioperatif sonuçlar sağlayabilir. Sistematik lenf nodu diseksiyonu daha kapsamlı nodal evreleme sağlamakla birlikte, çalışmamızda bu durum kısa dönem sağkalım avantajına yansımamıştır. Daha uzun takip süreleri ve geniş hasta serileri ile desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu, mediastinal lenf nodu diseksiyonu, sistematik lenf nodu diseksiyonu, sağkalım

## ABSTRACT

### Introduction and Objective

The aim of this study was to compare lobe-specific lymph node dissection and systematic lymph node dissection strategies in patients with clinical T1N0M0 non-small cell lung cancer (NSCLC) in terms of survival, pathological nodal staging, postoperative complications, length of hospital stay, and drainage volume.

**Materials and Methods**

Patients who underwent surgery between January 2022 and December 2024 were retrospectively evaluated. A total of 320 patients with clinical T1N0M0 NSCLC who underwent anatomical resection were included in the study. Patients were divided into two groups according to the lymph node dissection strategy: lobe-specific lymph node dissection (LS-LND; n=188) and systematic lymph node dissection (S-LND; n=132). Demographic, clinical, pathological, and perioperative data were compared between the groups. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method.

**Results**

There were no significant differences between the groups in terms of age, sex, Charlson Comorbidity Index, histopathological subtype, tumor size, STAS, vascular invasion, lymphatic invasion, or pleural invasion. A significant difference was observed in pathological nodal status between the groups (p=0.007). The rates of pN1 and pN2 disease were higher in the S-LND group. No significant differences were found in postoperative length of hospital stay or complication rates. Drainage volume was significantly higher in the S-LND group compared with the LS-LND group (608.3 ± 498 mL vs 556.6 ± 351.2 mL; p=0.013). The two-year survival rates were 95.7% in the LS-LND group and 95.5% in the S-LND group, with no statistically significant difference between the groups (p=0.913).

**Conclusion**

In patients with clinical T1N0M0 NSCLC, lobe-specific lymph node dissection may provide

comparable short-term survival and perioperative outcomes to systematic lymph node dissection when appropriate patient selection is performed. Although systematic lymph node dissection provides more comprehensive nodal staging, this did not translate into a short-term survival advantage in the present study. Further studies with larger patient cohorts and longer follow-up periods are needed.

**Keywords:** Lobe-specific lymph node dissection, mediastinal lymph node dissection, non-small cell lung cancer, systematic lymph node dissection, survival

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, günümüzde kanser ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin büyük bölümünü

oluşturmakta olup, erken evrede saptanan hastalarda cerrahi rezeksiyon temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (1,2).

Erken evre KHDAK'ta cerrahi tedavinin amacı yalnızca primer tümörün çıkarılması değil, aynı zamanda doğru patolojik evrelemenin sağlanmasıdır. Bu nedenle anatomik rezeksiyona ek olarak mediastinal lenf nodu değerlendirmesi, tedavi planlaması ve prognozun belirlenmesi açısından önemli bir yere sahiptir (2). Sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu, daha kapsamlı evreleme sağlaması nedeniyle uzun yıllardır standart yaklaşım olarak kabul edilmekle birlikte, cerrahi morbiditeyi artırabilecek daha geniş bir diseksiyon gerektirmektedir (3).

Son yıllarda erken evre ve periferik yerleşimli KHDAK olgularında, tümörün bulunduğu loba özgü lenfatik yayılım paternleri dikkate alınarak daha sınırlı lenf nodu diseksiyonu stratejileri gündeme gelmiştir. Bu bağlamda lob-spesifik ya da selektif mediastinal lenf nodu diseksiyonunun, uygun hasta grubunda sistematik diseksiyona alternatif olup olamayacağı tartışılmaktadır (4).

Teknolojinin gelişmesi, düşük doz bilgisayarlı tomografi tarama programlarının yaygınlaşması ve minimal invaziv cerrahi tekniklerin artan kullanımı ile gelecekte erken evre akciğer kanseri olgularıyla daha sık karşılaşılması beklenmektedir (5). Bu nedenle yalnızca rezeksiyon genişliğinin değil, lenf nodu diseksiyonu stratejisinin de hasta özelinde yeniden değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı; klinik evresi T1N0 olan KHDAK hastalarında sistematik ve selektif lenf nodu diseksiyonu stratejilerini sağkalım, komplikasyon oranları, hastanede yatış süresi ve drenaj miktarı açısından karşılaştırmak; nodal evreleme sonuçlarını değerlendirmek ve erken evre KHDAK'ta lenf nodu diseksiyonu karar sürecine katkı sağlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Kanseri ve Tipleri

Akciğer kanseri, günümüzde gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda meme kanserinin ardından kanser ilişkili ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir (2). Akciğer kanseri genel olarak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) ve Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (6).

KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80–85'ini oluşturmaktadır. KHAK ise hızlı büyüme ve erken metastaz eğilimi nedeniyle daha agresif bir biyolojik davranış sergilemekte, kötü prognoz ile ilişkilendirilmekte ve hastalar çoğunlukla cerrahi tedavi şansını kaybetmiş olarak kliniklere başvurmaktadır.

### 2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Klinik Özellikleri ve Tedavi Yaklaşımları

KHDAK; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve sınıflandırılamayan diğer histolojik alt tipleri kapsamaktadır. Adenokarsinom yaklaşık %40, skuamöz hücreli karsinom yaklaşık %25, büyük hücreli karsinom ise yaklaşık %15 oranında görülmektedir.

KHAK'a kıyasla daha iyi prognoza sahip olan KHDAK'ta, metastatik olmayan hastalarda temel tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi tedavi, primer tümörün anatomik rezeksiyonu ile birlikte lenf nodu değerlendirmesini içermektedir. Bu yaklaşım, 1995 yılında RJ Ginsberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın kabul görmesinden bu yana erken evre KHDAK tedavisinde standart yaklaşım olarak yerini korumaktadır (7).

### 2.3. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Klinik Yönetim ve Kılavuz Yaklaşımları

Tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik öneme sahip olan evreleme, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından oluşturulan TNM sistemine göre yapılmaktadır (8).

Bu sistemde tümör boyutu T, mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu N, uzak metastaz ise M harfi ile ifade edilmektedir. Klinik yönetimde T, N ve M bileşenlerini belirlemek amacıyla Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT), Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır.

Tetkiklerinde ipsilateral mediastinal lenf nodu tutulumu bulunan (N2), kontralateral mediastinal veya supraklaviküler lenf nodu metastazı bulunan (N3) ya da tek veya çoklu uzak organ metastazı (M1) saptanan hastalar cerrahi rezeksiyon açısından uygun kabul edilmemektedir. Bu hastalarda cerrahi dışı tedavi yöntemleri veya cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir.

**Tablo 1.** 9. TNM Evreleme Sistemindeki T Sınıflandırması

| | |
|---|---|
| **Tx** | Tümörün değerlendirilememesi,<br>Balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin tespit edilmesi, ancak bronkoskopi ya da diğer görüntüleme yöntemleri ile tümörün saptanamaması |
| **T0** | Primer Tümör Kanıtı Yok |
| **Tis** | Karsinoma İn Situ |

| | |
|---|---|
| **T1**<br>**-T1mi**<br>**-T1a**<br>**-T1b**<br>**-T1c** | ≤3 cm tümör çapı, bronkoskopik olarak lob bronşuna invazyon yok.<br>-Minimal İnvaziv Adenokarsinom<br>-≤1 cm<br>->1 cm ile ≤2 cm aralığı<br>->2 cm ile ≤3 cm aralığı |
| **T2**<br><br><br><br>**-T2a**<br>**-T2b** | >3 cm ile ≤5 cm aralığında,<br>Karinaya uzaklığından bağımsız ana bronş invazyonu olması,<br>Visseral plevra invazyonu olması,<br>Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni<br>->3 cm ile ≤4 cm aralığı<br>->4 cm ile ≤5 cm aralığı |
| **T3** | >5 cm ile ≤7 cm aralığı,<br>Göğüs duvarı, frenik sinir, parietal perikardiyum invazyonu,<br>Aynı lobda farklı nodüller |
| **T4** | >7 cm<br>Diyafragma, kalp, trakea, mediasten, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, vertebral cisim, özefagus, karina invazyonu,<br>Aynı taraf farklı lobda nodüller |

**Tablo 2.** 9. TNM Evreleme Sistemindeki N Sınıflandırması

| | |
|---|---|
| **Nx** | Bölgesel Lenf Düğümlerinin Değerlendirilememesi |
| **N0** | Bölgesel Lenf Düğümü Metastazı yok |
| **N1** | İpsilateral peribronşiyal ve/veya,<br>İpsilateral hiler ve/veya,<br>İntrapulmoner lenf düğümlerine metastaz veya direkt invazyon |

| | |
|---|---|
| **N2**<br>**-N2a**<br>**-N2b** | İpsilateral mediastinal ve/veya,<br>Subkarinal lenf düğümlerine metastaz<br>Tek N2 istasyonunda metastaz varlığı<br>Multipl N2 istasyonunda metastaz varlığı |
| **N3** | Kontralateral mediastinal,<br>Kontralateral hiler,<br>İpsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf düğümlerine metastaz |

**Tablo 3.** 9. TNM Evreleme Sistemindeki M Sınıflandırması

| | |
|---|---|
| **M0** | Uzak metastaz yok |
| **M1**<br>**-M1a**<br><br><br>**-M1b**<br>**-M1c**<br>**-M1c1**<br>**-M1c2** | Uzak metastaz var<br>-Karşı akciğerde ayrı tümör nodül veya/nodülleri<br>-Plevral veya perikardiyal nodüller<br>-Malign plevral veya perikardiyal efüzyon<br>-Tek ekstratorasik organda tek metastaz<br>-Multipl ekstratorasik metastaz<br>-Tek organda multipl ekstratorasik metastaz<br>-Multipl organda multipl ekstratorasik metastaz |

**Tablo 4.** TNM Evrelerinin Sınıflandırılması

| **T/M** | **Alt Grup** | **N0** | **N1** | **N2** | | **N3** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **N2a** | **N2b** | |
| **T1** | T1a | IA1 | IIA | IIB | IIIA | IIIB |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | T1b | IA2 | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| | T1c | IA3 | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| **T2** | T2a | IB | IIB | IIIA | IIIB | IIIB |
| | T2b | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIB |
| **T3** | T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| **T4** | T4 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC |
| **M1** | M1a | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1b | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1c1 | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |
| | M1c2 | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |

### 2.4. Klinik T1N0 Tanımı ve Tedavi Stratejisi

Klinik T1 tanımı, çapı 3 cm veya daha küçük olan tümörleri kapsamaktadır. N0 ise hiler veya mediastinal lenf nodlarında tümör tutulumu saptanmaması anlamına gelmektedir.

T1N0 gibi erken evre tümörlerde anatomik cerrahi rezeksiyon ve lenfadenektomi önerilmektedir. Anatomik rezeksiyon; torakotomi, günümüzde giderek yaygınlaşan Video Yardımlı Torasik Cerrahi (VATS) veya özellikle gelişmiş ülkelerde daha sık kullanılan Robot Yardımlı Torasik Cerrahi (RATS) yöntemleri ile gerçekleştirilebilmektedir.

Erken evre KHDAK'ta lenfadenektominin gerekliliği zaman zaman tartışılmış olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda lenf nodu diseksiyonunun ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerine olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (9). Bu nedenle lenf nodu diseksiyonu, erken evre hastalarda dahi doğru evreleme ve tedavi planlaması açısından önemini korumaktadır.

### 2.5. Mediastinal Lenf Nodu Haritası ve Lenf Nodu İstasyonları

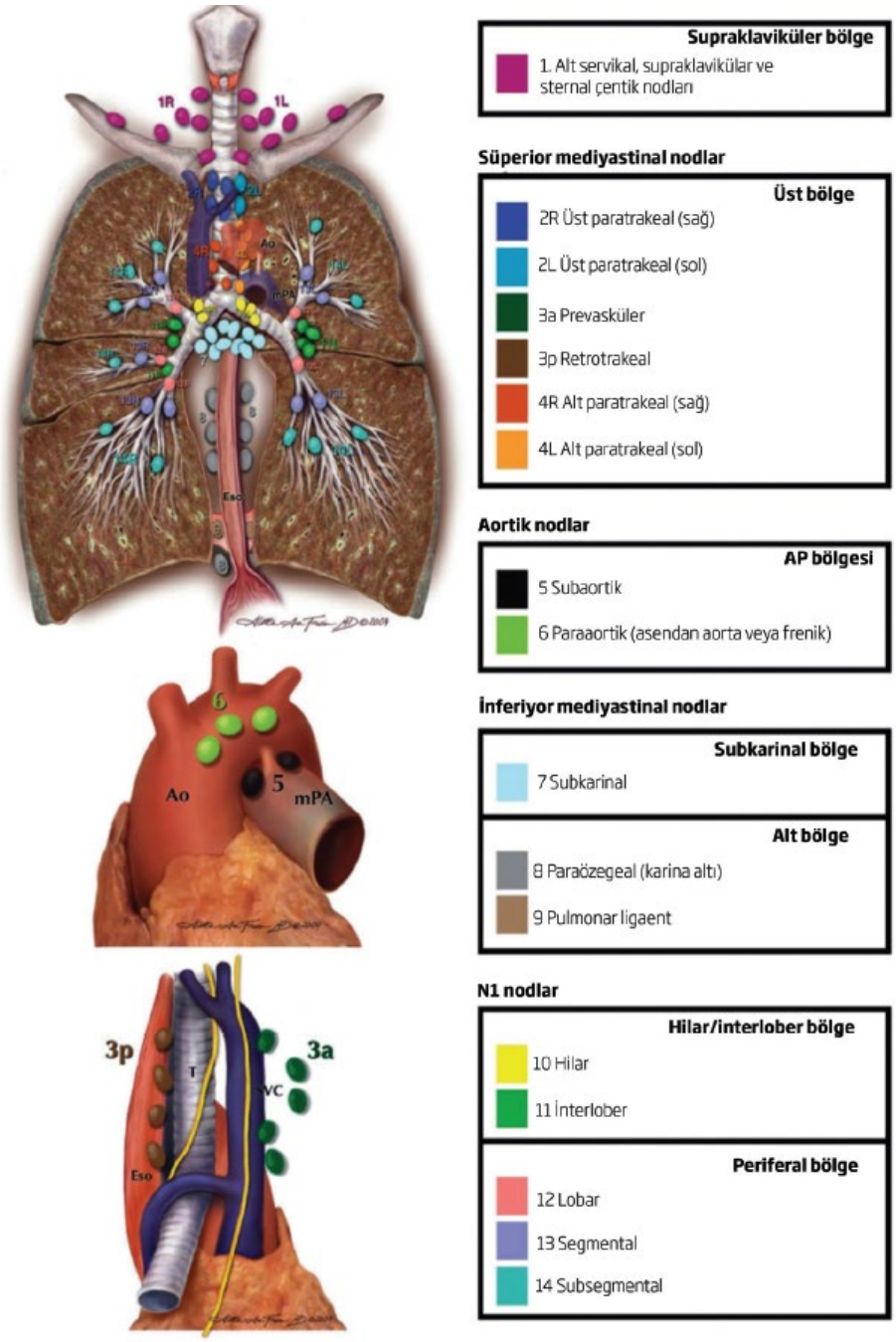
#### 2.5.1 Lenf Nodu İsimlendirmesi

1. **Üst mediastinal lenf nodları**, toraks içerisinde trakeanın üst üçte birlik kısmı boyunca yerleşim gösterir.

2. **Üst Paratrakeal lenf nodları**, üst mediastinal lenf nodları ile trakeobronşiyal lenf nodları arasında yer alır ve trakeanın lateral duvarları boyunca lokalizedir.
3. **Pretrakeal lenf nodları**, pretrakeal, retrotrakeal ve anterior mediastinal lenf nodları olmak üzere sınıflandırılır.
    - Pretrakeal lenf nodları, üst mediastinal lenf nodlarının kaudalinde, trakeanın anterior duvarı düzeyinde; vena cava superior'un posterior duvarı ile brakiosefalik venin posterior duvarı komşuluğunda yer alır.
    - **Anterior mediastinal lenf nodları (3a)**, brakiosefalik venin anterior duvarında ve vena cava superior'un anterior duvarının üst bölümünde lokalizedir.
    - **Retrotrakeal lenf nodları (3p)**, trakeanın posteriorunda yer alır.
4. **Alt Paratrakeal lenf nodları**, trakea ile ana bronşlar arasında oluşan geniş açı boyunca yerleşim gösterir.
    - Sağ taraftaki nodlar, azygos ven düzeyinde ve onun inferiorunda, geniş açı bölgesinde bulunur.
    - Sol taraftaki nodlar ise subaortik lenf nodlarının medialinde yer alır.
5. **Subaortik lenf nodları**, aort arkı ile sol pulmoner arter arasında, ligamentum arteriosum komşuluğunda lokalizedir.
6. **Paraaortik lenf nodları**, çıkan aortanın arterolateral duvarı boyunca yer alır.
7. **Subkarinal lenf nodları**, trakeal bifurkasyon düzeyinde bulunur.
8. **Paraözofageal lenf nodları**, trakeal bifurkasyonun kaudalinde ve özofagus komşuluğunda yer alır.
9. **Pulmoner ligament lenf nodları**, ligamentum pulmonale içerisinde yer alır; inferior pulmoner venin posterior duvarı ve alt kenarı boyunca bulunan nodlar bu gruba dahildir.
10. **Hiler lenf nodları**, ana bronşlar çevresinde yerleşim gösterir.
11. **İnterlober lenf nodları**, lob bronşları arasında bulunur.

- Sağ tarafta bu nodlar gerektiğinde; üst ve orta lob arasındakiler (11s) ile orta ve alt lob arasındakiler (11i) olarak alt gruplara ayrılır.

12. **Lober lenf nodları**, bir lob bronşu çevresinde lokalizedir.
13. **Segmental lenf nodları**, segmental bronş boyunca yerleşim gösterir.
14. **Subsegmental lenf nodları**, subsegmental bronş ve/veya periferik bronş çevresinde bulunur.




**Şekil 1.** Mediastinal Lenf Nodu Haritası. IASLC lenf nodu haritasından Türkçe'ye çevrilmiştir (10).

### 2.6. Sistematik ve Selektif Mediastinal Lenf Nodu Diseksiyonu

Avrupa Torasik Cerrahlar Birliği (ESTS), 2006 yılında KHDAK cerrahisinde lenf nodu diseksiyonu stratejilerine ilişkin bir kılavuz yayımlamıştır (3). Bu kılavuzda tüm vakalarda sistematik lenf nodu diseksiyonu (S-LND) önerilmiş olup, bu yöntem lenf nodları ile birlikte çevresindeki mediastinal yağlı dokuların anatomik sınırlara uygun şekilde çıkarılmasını ifade etmektedir.

Sistematik lenf nodu diseksiyonunda, biri mutlaka subkarinal istasyon olmak üzere en az üç mediastinal lenf nodu istasyonunun yanı sıra hiler ve intrapulmoner lenf nodlarının da diseke edilmesi minimum gereklilik olarak tanımlanmıştır.

Bununla birlikte, bazı erken evre tümörlerde lenfatik yayılımın tümörün yerleştiği loba göre belirli paternler izleyebileceği öne sürülmüştür. Tümörün periferik yerleşimli olması, skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip olması ve T1 evresinde bulunması durumunda, Ichinose ve Naruke'nin çalışmalarına dayanılarak lenf nodu diseksiyonunun loba özgü, yani lob-spesifik şekilde yapılabileceği belirtilmiştir.

Lob-spesifik lenf nodu diseksiyonunda (LS-LND) önerilen istasyonlar şu şekildedir:

- Sağ üst ve orta lob tümörlerinde: 2R, 4R ve 7
- Sağ alt lob tümörlerinde: 4R, 7, 8 ve 9
- Sol üst lob tümörlerinde: 5, 6 ve 7
- Sol alt lob tümörlerinde: 7, 8 ve 9

Ayrıca çıkarılan spesimende en az altı lenf nodu bulunması gerektiği belirtilmiştir.

### 2.7. Minimal İnvaziv Cerrahi ve Lenf Nodu Diseksiyonu Stratejilerinin Güncel Önemi

Erken evre KHDAK'ta altın standart tedavi yöntemi cerrahidir (1). Teknolojinin gelişmesi ve hastalara daha az invaziv yöntemlerle cerrahi uygulanma isteği doğrultusunda, torakotominin yerini zaman içerisinde Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) almaya başlamıştır (2).

Geçmişte erken evre cerrahi denildiğinde öncelikle lobektomi akla gelirken, son yıllarda yapılan çalışmalar çapı 2 cm'nin altında olan tümörlerde segmentektomi veya kama rezeksiyonunun sağkalım açısından lobektomi ile karşılaştırılabilir sonuçlar verdiğini göstermiştir (11). Bu gelişmeler, erken evre akciğer kanseri cerrahisinde daha sınırlı ve hasta özelinde planlanan yaklaşımların önemini artırmıştır.

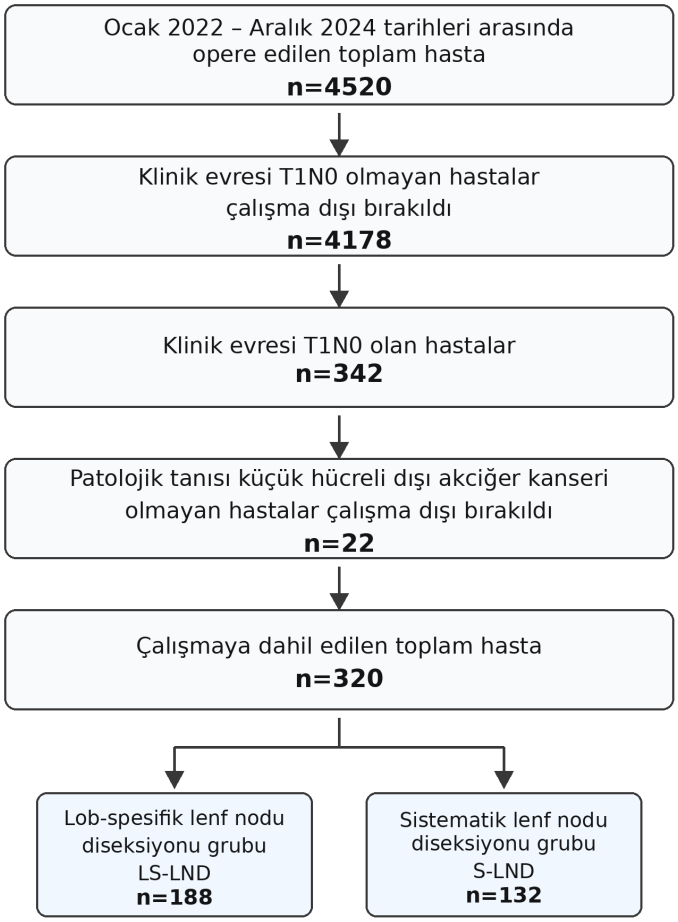
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve düşük doz BT tarama programlarının yaygınlaşmasıyla gelecekte erken evre veya yavaş seyirli akciğer kanserleri ile daha sık karşılaşılması beklenmektedir. Bu nedenle güncel çalışmalar; rezeksiyon hacmini azaltmayı, akciğer parankim rezervini korumayı ve cerrahi invazyonu en aza indirmeyi hedeflemektedir (5).

Benzer şekilde, lenf nodu diseksiyonu stratejisinin de tüm hastalara aynı şekilde uygulanması yerine, tümörün lokalizasyonu, klinik evresi, histopatolojik özellikleri ve intraoperatif bulgular dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gündeme gelmiştir. Bu bağlamda, klinik T1N0 KHDAK hastalarında sistematik ve lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu stratejilerinin karşılaştırılması klinik açıdan önem taşımaktadır.

# 3. MATERYAL VE METOD

## 3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında opere edilen toplam 4520 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik evresi T1N0 olmayan 4178 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 342 hasta içerisinde patolojik tanısı küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmayan 22 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak, klinik evresi T1N0 olan ve patolojik tanısı küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak doğrulanan toplam 320 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, uygulanan lenf nodu diseksiyonu stratejisine göre lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu (LS-LND; n=188) ve sistematik lenf nodu diseksiyonu (S-LND; n=132) olmak üzere iki gruba ayrıldı.




**Şekil 2**. Hasta Seçim Akış Şeması

### 3.2. Klinik Verilerin Toplanması

Hastalara ait klinik veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Çalışmada değerlendirilen klinik değişkenler arasında yaş, cinsiyet, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), hastanede yatış süresi, postoperatif komplikasyonlar ve drenaj miktarı yer almaktaydı. Bu klinik değişkenler patolojik veriler ile birlikte analiz edildi.

### 3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Klinik evrelemenin değerlendirilmesinde, en yüksek doğruluk oranına sahip görüntüleme yöntemleri olarak F-18 florodeoksiglukoz (FDG) ile gerçekleştirilen pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) ve intravenöz kontrastlı, 5 mm kesit kalınlığına sahip bilgisayarlı tomografi (BT) incelemeleri kullanıldı. Bu görüntüleme yöntemleri, minimal invaziv yöntemlerle biyopsi uygulanabilecek olası metastatik odakların belirlenmesinde rehber olarak kabul edildi.

Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalar, toraks ve üst abdomeni kapsayan 5 mm kesit kalınlığındaki BT görüntüleri ile klinik olarak evrelendirildi. Primer tümör, operasyon öncesinde 1 mm kesit kalınlığına sahip ince kesit helikal BT ile değerlendirilerek buzlu cam opasitesi (ground-glass opacity, GGO) oranı açısından analiz edildi.

BT incelemelerinde kısa aks çapı 10 mm'nin üzerinde olan lenf nodları metastaz açısından şüpheli olarak değerlendirildi. FDG-PET/BT incelemesinde nodal metastaz lehine bulgu saptanmasına rağmen ilgili anatomik bölgede BT'de karşılık gelen bir lenf nodunun izlenmemesi durumunda ileri invaziv değerlendirme yapılmadı.

Kısa aks çapı 10 mm'nin altında olan ve FDG-PET/BT incelemesinde FDG tutulumu göstermeyen (SUVmax <2,5) lenf nodları klinik olarak N0 (cN0) kabul edildi. PET veya BT bulgularına dayanarak N2 hastalığından şüphelenilen hastalara mediastinal cerrahi evreleme uygulandı (mediastinoskopi veya endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde biyopsi). Bu hastalar,

evreleme sonuçlarından bağımsız olarak çalışma analizine dahil edilmedi.

Rezektabl tümörlerin evrelemesinde beyin değerlendirmesi amacıyla kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18F-FDG PET incelemesi rutin olarak uygulandı. Lenf nodları, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) lenf nodu haritasına göre sınıflandırıldı. Hastalık evrelemesi ise 9. TNM sınıflamasına göre yapıldı.

Kemik veya beyin metastazı şüphesi bulunan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme referans standart yöntem olarak kabul edildi.

### 3.4. Cerrahi Teknik

Sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanan grupta, lob rezeksiyonu ile birlikte IASLC tanımlarına uygun şekilde mediastinal lenf nodlarının radikal, sistematik ve en-blok diseksiyonu gerçekleştirildi.

Lob-spesifik (selektif) lenf nodu diseksiyonu uygulanan grupta ise diseksiyon, tümörün yerleşim gösterdiği loba özgü lenfatik yayılım paternleri temel alınarak gerçekleştirildi. Tümörün sağ üst lobda yerleşim gösterdiği olgularda üst mediastinal lenf nodları (üst ve alt paratrakeal lenf nodları) ile hiler lenf nodları sistematik olarak çıkarıldı. Tümörün sol üst lobda yerleşim gösterdiği olgularda ise aortopulmoner pencere lenf nodları, paraaortik lenf nodları, trakeobronşiyal lenf nodları ve hiler lenf nodları sistematik olarak diseke edildi.

Bu olgularda intraoperatif değerlendirme sonucunda hiler ve üst mediastinal veya aortik lenf nodlarında metastaz saptanmaması durumunda alt mediastinal diseksiyon uygulanmadı. Lenf nodlarında metastaz şüphesi bulunan durumlarda intraoperatif frozen kesit incelemesi yapıldı. Tümörün alt lobda yerleşim gösterdiği hastalarda ise subkarinal, alt mediastinal ve hiler lenf nodları diseke edildi. İntraoperatif değerlendirmede metastaz saptanmayan olgularda üst mediastinal diseksiyon uygulanmadı.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanıldı.

Lenf nodu diseksiyonu gruplarına ait tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ise ortalama ± standart sapma ile minimum ve maksimum değerler şeklinde ifade edildi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak değerlendirildi.

Tek değişkenli analizlerde, parametrik verilerin normal dağılım göstermesi durumunda Student t-testi, normal dağılım göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi.

Çok değişkenli analizlerde parametrik veriler için lineer regresyon analizi, kategorik değişkenler için lojistik regresyon analizi ve sağkalım verileri için Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 320 hasta dahil edildi. Hastaların 188'i (%58,8) lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu (LS-LND), 132'si (%41,2) sistematik lenf nodu diseksiyonu (S-LND) grubunda yer aldı.

**Tablo 5**. Demografik Veriler

| | **Selektif Lenf Nodu Diseksiyonu n=188** | **Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu n=132** | **p Değeri Odds Ratio/ (95% CI)** |
|---|---|---|---|
| **Yaş** | 64,4 ± 10,6 | 64,9 ± 8,7 | 0,058 |
| **Cinsiyet**<br>**-Kadın**<br>**-Erkek** | <br>56 (%30)<br>132 (%70) | <br>49 (%37)<br>83 (%63) | 0,169 |
| **Charlson Comorbidity Index (CCI)**<br>**- 0**<br>**- 1**<br>**- 2**<br>**- 3**<br>**- 4**<br>**- 5** | <br>16 (%9)<br>27 (%14)<br>74 (%39)<br>51 (%27)<br>18 (%10)<br>2 (%1) | <br>4 (%3)<br>22 (%17)<br>54 (%41)<br>38 (%29)<br>14 (%11)<br>0 | 0,346 |

Demografik özellikler açısından gruplar benzer özellikler göstermekteydi. Ortalama yaş LS-LND grubunda 64,4 ± 10,6 yıl, S-LND grubunda ise 64,9 ± 8,7 yıl olarak bulundu (p=0,058). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,169). Benzer şekilde Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,346).

**Tablo 6**. Patolojik Veriler

| | **Selektif Lenf Nodu Diseksiyonu n=188** | **Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu n=132** | **p Değeri Odds Ratio/ (95% CI)** |
|---|---|---|---|
| **Patoloji**<br>**-Adenokarsinom**<br>**-Skuamöz**<br>**-Diğer** | <br>125 (%66)<br>41 (%22)<br>22 (%12) | <br>92 (%70)<br>20 (%15)<br>20 (%15) | 0,249 |
| **TNM**<br>**-T1aN0**<br>**-T1aN1**<br>**-T1bN0**<br>**-T1bN1**<br>**-T1bN2**<br>**-T1cN0**<br>**-T1cN1**<br>**-T1cN2**<br>**-T2N1**<br>**-T3N0** | <br>21 (%11)<br>0<br>97 (%52)<br>1 (%1)<br>2 (%1)<br>58 (%31)<br>6 (%3)<br>2 (%1)<br>0<br>1 (%1) | <br>20 (%15)<br>1 (%1)<br>44 (%33)<br>2 (%2)<br>2 (%2)<br>48 (%36)<br>8 (%6)<br>5 (%4)<br>1 (%1)<br>1 (%1) | 0,079 |
| **pN**<br>**- pN0**<br>**- pN1**<br>**- pN2** | <br>175 (%93)<br>7 (%4)<br>6 (%3) | <br>108 (%82)<br>15 (%11)<br>9 (%7) | 0,007 |
| **STAS**<br>**-STAS Negatif**<br>**-STAS Pozitif** | <br>138 (%73)<br>50 (%27) | <br>100 (%76)<br>32 (%24) | 0,635 |
| **Vasküler İnvazyon**<br>**-Yok**<br>**-Var** | <br>168 (%89)<br>20 (%11) | <br>113 (%86)<br>19 (%14) | 0,312 |

Histopatolojik incelemede LS-LND grubunda hastaların %66'sı adenokarsinom, %22'si skuamöz hücreli karsinom ve %12'si diğer KHDAK alt tiplerinden oluşurken; S-LND grubunda bu oranlar sırasıyla %70, %15 ve %15 olarak bulundu. Histopatolojik alt tip dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,249).

TNM evre dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan ancak anlamlılık sınırına yakın bir farklılık gözlendi (p=0,079). S-LND grubunda T1c ve nodal pozitif olguların nispeten daha yüksek oranda temsil edildiği görüldü.

Patolojik nodal durum (pN) değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,007). LS-LND grubunda pN0 oranı %93 iken S-LND grubunda %82 olarak bulundu. Buna karşılık pN1 ve pN2 oranları S-LND grubunda daha yüksekti (sırasıyla %11 ve %7'ye karşı %4 ve %3).

Tümör biyolojisini yansıtan parametreler incelendiğinde, STAS pozitifliği LS-LND grubunda %27, S-LND grubunda %24 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,635). Benzer şekilde vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve plevral invazyon oranları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,312; p=0,172 ve p=0,452).

**Tablo 7**. Klinik Veriler

| | **Selektif Lenf Nodu Diseksiyonu n=188** | **Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu n=132** | **p Değeri Odds Ratio/ (95% CI)** |
|---|---|---|---|
| **Tümör Çapı (cm)** | 1,9 ± 0,7 | 2 ± 0,7 | 0,172 |
| **Postoperatif Yatış (Gün)** | 5,3 ± 3,7 | 5,8 ± 4,2 | 0,245 |
| **Postoperatif Komplikasyon**<br>**-Yok**<br>**-Var** | <br>162(%86)<br>26(%14) | <br>117(%89)<br>15(%11) | 0,516 |
| **Postoperatif Komplikasyon**<br>**-Pnömoni**<br>**-Hipoksik Solunum Yetmezliği**<br>**-Cilt Altı Amfizem**<br>**-Uzamış Hava Kaçağı**<br>**-Revizyon**<br>**-TİA**<br>**-Atrial Fibrilasyon**<br>**-Yara Yeri Enfeksiyonu**<br>**-Hemoraji**<br>**-Şilotoraks** | <br>4<br>2<br>1<br>8<br>2<br>1<br>2<br>4<br>2<br>0 | <br>3<br>2<br>1<br>2<br>2<br>0<br>2<br>1<br>1<br>1 | <br>0,930<br>0,721<br>0,801<br>0,165<br>0,721<br>0,401<br>0,721<br>0,331<br>0,780<br>0,232 |
| **Drenaj Miktarı (mL)** | 556,6 ± 351,2 | 608,3 ± 498 | 0,013 |

Perioperatif sonuçlar değerlendirildiğinde, postoperatif yatış süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (5,3 ± 3,7 gün ve 5,8 ± 4,2 gün; p=0,245). Genel postoperatif komplikasyon oranları da benzer bulundu (%14 ve %11; p=0,516).

Komplikasyon alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; pnömoni, hipoksik solunum

yetmezliği, cilt altı amfizem, uzamış hava kaçağı, revizyon gereksinimi, geçici iskemik atak, atriyal fibrilasyon, yara yeri enfeksiyonu, hemoraji ve şilotoraks açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için p>0,05).

Postoperatif komplikasyon gelişen hastalar değerlendirildiğinde, LS-LND grubunda yer alan bir hasta hemoraji nedeniyle cerrahi revizyona alınmış olup, diğer komplikasyonlar konservatif tedavi yöntemleri ile yönetildi.

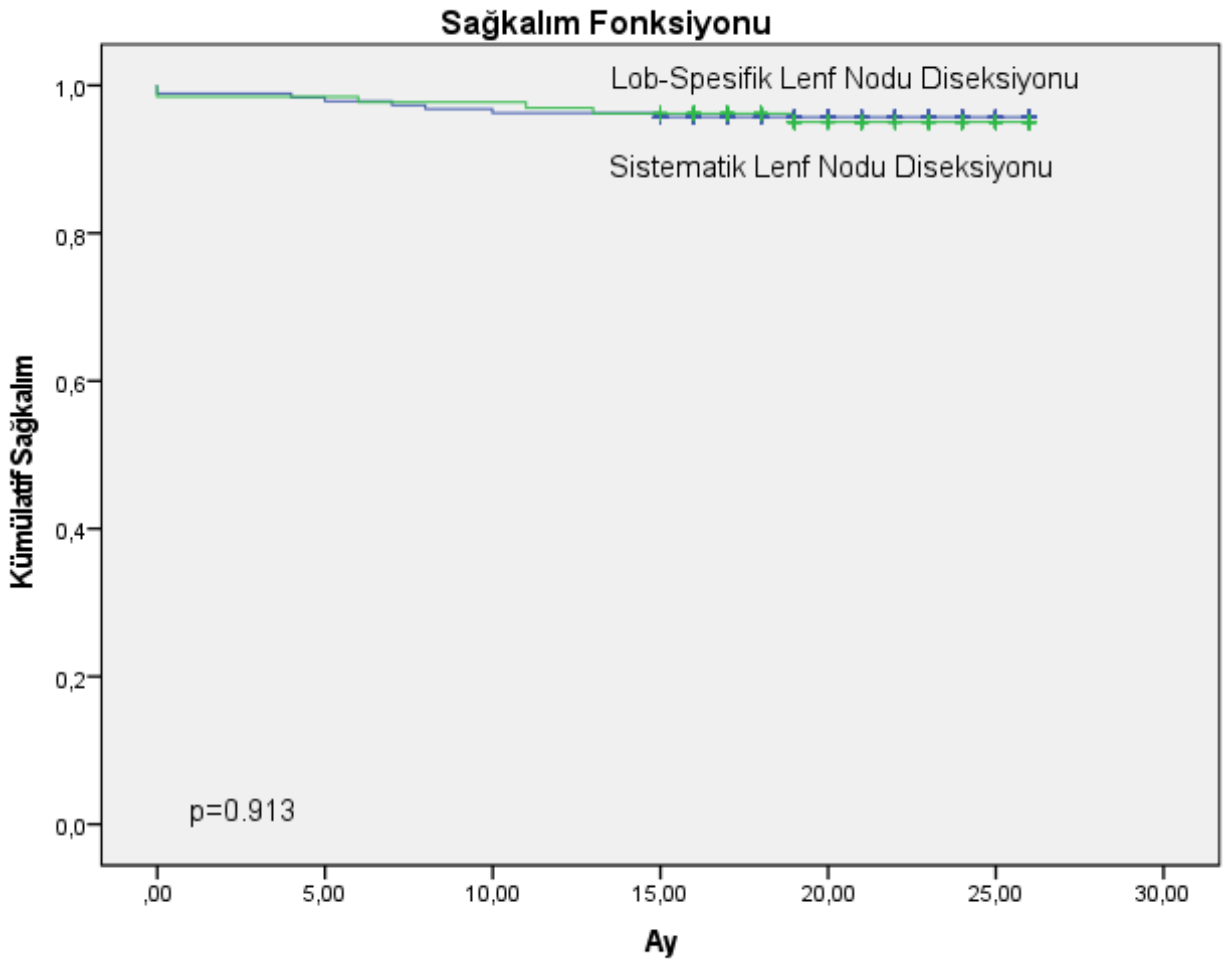
Drenaj miktarı açısından değerlendirildiğinde, S-LND grubunda drenaj miktarının LS-LND grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (608,3 ± 498 mL'ye karşı 556,6 ± 351,2 mL; p=0,013).

**Tablo 8**. Sağkalım Analizi

| | **2- Yıllık Sağkalım Oranı (%)** | **Ortalama Sağkalım (Ay)** | **95% Güven Aralığı** | **p Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Selektif Lenf Nodu Diseksiyonu** | 95,7% | 25,2 ± 0,3 | 24,6-25,7 | 0,913 |
| **Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu** | 95,5% | 25,2 ± 0,4 | 24,5-25,9 | |

Sağkalım analizinde, iki yıllık sağkalım oranları LS-LND grubunda %95,7, S-LND grubunda ise %95,5 olarak bulundu. Ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 25,2 ± 0,3 ay ve 25,2 ± 0,4 ay idi. Gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,913).

Kaplan–Meier sağkalım analizinde her iki grubun sağkalım eğrilerinin büyük ölçüde benzer seyrettiği gözlendi. Sistematik ve lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalar arasında kısa dönem sağkalım açısından anlamlı bir üstünlük gösterilemedi.




**Şekil 3**. Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada klinik evresi T1N0 olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında lob-spesifik ve sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu stratejileri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda iki yıllık sağkalım oranları, postoperatif komplikasyon oranları ve hastanede yatış süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık, sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanan grupta pN1 ve pN2 hastalık oranlarının daha yüksek olduğu ve drenaj miktarının anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu bulgular, sistematik lenf nodu diseksiyonunun daha kapsamlı patolojik evreleme sağlayabileceğini; ancak klinik T1N0 hasta grubunda bu avantajın kısa dönem sağkalım üzerine belirgin bir katkı göstermediğini düşündürmektedir.

1960 yılında Cahan tarafından tanımlanan sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonu, günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) cerrahi tedavisinde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir (12). Sistematik lenf nodu diseksiyonunun doğru patolojik evreleme sağlaması, adjuvan tedavi kararlarına katkıda bulunması ve prognoz hakkında önemli bilgiler sunması nedeniyle birçok merkez tarafından rutin olarak uygulanması önerilmektedir (13,14). Bununla birlikte, daha geniş diseksiyon gerektirmesi nedeniyle operasyon süresinin uzaması, kanama, rekürren laringeal sinir hasarı, şilotoraks ve bronkoplevral fistül gibi komplikasyon risklerini artırabileceği de bilinmektedir (15). Lenfatik yayılım paternlerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, tümörün yerleşim gösterdiği loba özgü lenf nodu metastaz yollarının varlığı gündeme gelmiş ve bu doğrultuda lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu stratejileri geliştirilmiştir. Nohl ve arkadaşları, üst lob yerleşimli akciğer kanserlerinde subkarinal lenf nodu metastazının nadir olduğunu göstermiştir (16). Benzer şekilde Asamura ve arkadaşları, sağ üst lob ve sol üst divizyon tümörlerinde subkarinal metastaz oranlarının oldukça düşük olduğunu, buna karşın alt lob tümörlerinde subkarinal istasyonun lenfatik yayılımın önemli bir basamağı olduğunu bildirmiştir (4).

Okada ve arkadaşları da alt lob tümörlerinde üst mediastinal lenf nodu metastazının, hiler veya subkarinal tutulum olmaksızın gelişmesinin nadir olduğunu göstermiştir (17). Bu çalışmalar, mediastinal lenf nodu metastazlarının tümör lokalizasyonuna bağlı belirli paternler izlediğini ortaya koymuş ve lob-spesifik diseksiyon yaklaşımının temelini oluşturmuştur.
Bu bilgiler ışığında geliştirilen lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu stratejisinin güvenilirliği çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Sugi ve arkadaşları, özellikle 2 cm'nin altında periferik yerleşimli KHDAK olgularında sistematik lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmayabileceğini bildirmiştir (18). Okada ve arkadaşları ise klinik evre I KHDAK hastalarında üst lob yerleşimli tümörlerde subkarinal metastazın nadir olduğunu ve özellikle klinik N0 skuamöz hücreli karsinom olgularında subkarinal diseksiyonun göz ardı edilebileceğini öne sürmüştür (19).
Çalışmamızda klinik evresi T1N0 olan hastalarda sistematik ve lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu stratejileri karşılaştırılmıştır. Patolojik nodal evreleme açısından değerlendirildiğinde, sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanan grupta pN1 ve pN2 hastalık oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,007). Bu bulgu, sistematik lenf nodu diseksiyonunun daha kapsamlı bir evreleme sağlaması ve klinik olarak saptanamayan okült nodal metastazların ortaya konulmasında üstünlük sağlayabilmesi ile açıklanabilir. Literatürde birçok çalışmada gruplar arasında pN2 oranları açısından anlamlı farklılık gösterilememiş olmakla birlikte (20,21), çalışmamızda sistematik diseksiyon grubunda daha yüksek oranda pN2 hastalık saptanmış olması dikkat çekici bir bulgudur.
Maniwa ve arkadaşları, lob-spesifik ve sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında beş yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptamamışlardır (20). Benzer şekilde Ishiguro ve arkadaşları, eğilim skoru eşleştirmesi kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada iki grup arasında sağkalım farkı göstermemiş; buna karşın lob-spesifik diseksiyon uygulanan hastalarda operasyon süresi,

intraoperatif kan kaybı ve hastanede yatış süresinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (21). Adachi ve arkadaşlarının çalışması da bu sonuçları desteklemektedir (22).

Çalışmamızda da iki yıllık sağkalım oranları açısından sistematik ve lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,913). Her iki grupta da iki yıllık sağkalım oranları %95'in üzerinde bulunmuştur. Bu sonuç, erken evre klinik T1N0 KHDAK hastalarında daha geniş lenf nodu diseksiyonunun kısa dönem sağkalım üzerine belirgin bir katkı sağlamayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmamızdaki takip süresinin görece kısa olması nedeniyle uzun dönem sağkalım sonuçları açısından kesin çıkarımlarda bulunmak mümkün değildir.

Literatürde sistematik lenf nodu diseksiyonunun sağkalım üzerine olumlu etkisini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Gajra ve arkadaşları, evre I KHDAK hastalarında daha fazla sayıda lenf nodunun değerlendirilmesinin daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13). Bununla birlikte söz konusu çalışmalardaki hasta popülasyonlarının heterojen yapısı, daha uzun takip süreleri ve farklı evre dağılımları göz önüne alındığında, sonuçların doğrudan çalışmamız ile karşılaştırılması güçtür.

Sistematik lenf nodu diseksiyonunun olası dezavantajları değerlendirildiğinde, en sık tartışılan konu cerrahi morbiditedir. Mokhles ve arkadaşlarının meta-analizinde sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda kanama, şilotoraks ve rekürren laringeal sinir yaralanması oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiş, ancak bu farkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gösterilmiştir (15). ACOSOG Z0030 çalışmasında da sistematik lenf nodu diseksiyonu grubunda komplikasyon oranları numerik olarak daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlı farklılık gösterilememiştir (23).

Jiang ve arkadaşları, klinik evre I KHDAK hastalarında sistematik ve lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu stratejilerini karşılaştırmış ve komplikasyon oranları, drenaj miktarı ve hastanede yatış süreleri açısından anlamlı farklılık saptamamıştır (24). Buna karşın Zhao ve arkadaşları,

sistematik lenf nodu diseksiyonu grubunda komplikasyon oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir (25).

Çalışmamızda postoperatif komplikasyon oranları ve hastanede yatış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,516 ve p=0,245). Ancak drenaj miktarının sistematik lenf nodu diseksiyonu grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,013). Bu durum, sistematik diseksiyon sırasında daha geniş mediastinal ve lenfatik doku rezeksiyonu yapılmasının doğal bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte artan drenaj miktarının komplikasyon oranlarında veya hastanede yatış süresinde anlamlı bir artışa yol açmaması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları klinik T1N0 KHDAK hastalarında lob-spesifik lenf nodu diseksiyonunun kısa dönem sağkalım açısından sistematik lenf nodu diseksiyonuna benzer sonuçlar verebildiğini göstermektedir. Sistematik lenf nodu diseksiyonu daha yüksek oranda nodal hastalık saptanmasına olanak sağlarken, bunun kısa dönem sağkalıma yansıdığı gösterilememiştir. Buna karşılık sistematik diseksiyon grubunda drenaj miktarı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, uygun hasta seçimi yapıldığı takdirde lob-spesifik lenf nodu diseksiyonunun erken evre KHDAK cerrahisinde güvenli bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

### 5.1 Güçlü Yönler ve Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak retrospektif tasarımı nedeniyle seçim yanlılığı riski mevcuttur. İkinci olarak çalışma tek merkez verilerine dayanmaktadır ve sonuçların genellenebilirliği sınırlı olabilir. Ayrıca takip süresinin görece kısa olması nedeniyle uzun dönem sağkalım sonuçları değerlendirilememiştir. Bununla birlikte klinik T1N0 KHDAK hastalarında lob-spesifik ve sistematik lenf nodu diseksiyonu stratejilerini karşılaştıran ülkemizdeki sınırlı sayıdaki çalışmalardan biri olması çalışmanın güçlü yönlerinden biridir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, klinik evresi T1N0M0 olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu ile sistematik lenf nodu diseksiyonu stratejileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda iki yıllık sağkalım oranları, postoperatif komplikasyon oranları ve hastanede yatış süreleri açısından lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu ve sistematik lenf nodu diseksiyonu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, uygun hasta seçimi yapıldığında lob-spesifik lenf nodu diseksiyonunun erken evre KHDAK cerrahisinde kısa dönem sağkalım ve perioperatif sonuçlar açısından sistematik lenf nodu diseksiyonuna benzer sonuçlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanan grupta pN1 ve pN2 hastalık oranlarının daha yüksek bulunması, bu yöntemin daha kapsamlı patolojik evreleme sağladığını ve klinik olarak saptanamayan okült nodal hastalığın ortaya konulmasında avantaj sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bu nodal evreleme avantajının çalışmamızda kısa dönem sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

Perioperatif sonuçlar değerlendirildiğinde, sistematik lenf nodu diseksiyonu grubunda drenaj miktarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, sistematik diseksiyon sırasında daha geniş mediastinal ve lenfatik doku çıkarılmasının cerrahi morbidite üzerine sınırlı da olsa etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, komplikasyon oranları ve hastanede yatış süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak, klinik T1N0 KHDAK hastalarında lob-spesifik lenf nodu diseksiyonu, uygun hasta seçimi ile sistematik lenf nodu diseksiyonuna güvenli bir alternatif olarak değerlendirilebilir. Ancak sistematik lenf nodu diseksiyonunun daha kapsamlı evreleme sağlaması göz önünde bulundurulmalı ve diseksiyon stratejisi hasta özellikleri, tümör lokalizasyonu, histopatolojik özellikler ve intraoperatif bulgular birlikte değerlendirilerek

belirlenmelidir.

Bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha geniş hasta serileri, daha uzun takip süreleri ve beş yıllık sağkalım verilerini içeren prospektif veya çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKÇA

(1) Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e278S-e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359. PMID: 23649443.

(2) Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PMID: 28881918.

(3) Lardinois, D., De Leyn, P., Van Schil, P., Porta, R. R., Waller, D., Passlick, B., Zielinski, M., Lerut, T., & Weder, W. (2006). ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 30(5), 787–792. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.08.008

(4) Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Jun;117(6):1102-11. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70246-1. PMID: 10343258.

(5) Cheng, Xinghua MD, PhD*; Onaitis, Mark W. MD, MPH†; D'amico, Thomas A. MD‡; Chen, Haiquan MD*. Minimally Invasive Thoracic Surgery 3.0: Lessons Learned From the History of Lung Cancer Surgery. Annals of Surgery 267(1):p 37-38, January 2018. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000002405

(6) Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhtman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol. 2022 Mar;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34808341.

(7) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995 Sep;60(3):615-22; discussion 622-3. doi: 10.1016/0003-4975(95)00537-u. PMID: 7677489.

(8) Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck FC, Cardillo G, Edwards JG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming ninth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(7):1007-1027.

(9) Manfredini B, Zirafa CC, Filosso PL, Stefani A, Romano G, Davini F, Melfi F. The Role of Lymphadenectomy in Early-Stage NSCLC. *Cancers*. 2023; 15(14):3735. https://doi.org/10.3390/cancers15143735

(10) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009;4(5):568-577. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e.

(11) Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, Nakamura S, Tada H, Tsuboi M. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). Japanese journal of clinical oncology. 2010 Mar 1;40(3):271-4.

(12) CAHAN WG. Radical lobectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1960 May;39:555-72. PMID: 13806783.

(13) Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1029-34. doi: 10.1200/JCO.2003.07.010. PMID: 12637467.

(14) Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Thorac Surg. 2000 Aug;70(2):358-65; discussion 365-6. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01673-8. PMID: 10969645.

(15) Mokhles S, Macbeth F, Treasure T, Younes RN, Rintoul RC, Fiorentino F, Bogers AJJC, Takkenberg JJM. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2017 Jun 1;51(6):1149-1156. doi: 10.1093/ejcts/ezw439. Erratum in: Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Oct 1;54(4):795. doi: 10.1093/ejcts/ezy297. PMID: 28158453; PMCID: PMC6095012.

(16) NOHL HC. An investigation into the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus. Thorax. 1956 Sep;11(3):172-85. doi: 10.1136/thx.11.3.172. PMID: 13371567; PMCID: PMC1019340.

(17) Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Dec;116(6):949-53. doi: 10.1016/S0022-5223(98)70045-5. PMID: 9832685.

(18) Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, Kaneda Y, Esato K. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. World J Surg. 1998 Mar;22(3):290-4; discussion 294-5. doi: 10.1007/s002689900384. PMID: 9494422.

(19) Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2006 Mar;81(3):1028-32. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.078. PMID: 16488715.

(20) Maniwa T, Okumura T, Isaka M, Nakagawa K, Ohde Y, Kondo H. Recurrence of mediastinal node cancer after lobe-specific systematic nodal dissection for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Jul;44(1):e59-64. doi: 10.1093/ejcts/ezt195. Epub 2013 May 3. PMID: 23644712.

(21) Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatooka S, Mitsudomi T. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Apr;139(4):1001-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.024. Epub 2009 Sep 5. PMID: 19733863.

(22) Adachi H, Sakamaki K, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ishikawa Y, Ando K, Yamanaka K, Watanabe K, Kumakiri Y, Tsuboi M, Maehara T, Nakayama H, Masuda M. Lobe-Specific Lymph Node Dissection as a Standard Procedure in Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Study. J Thorac Oncol. 2017 Jan;12(1):85-93. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.127. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27553515.

(23) Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 less than hilar non-small cell carcinoma: Results of the ACOSOG Z0030 trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(3):662-670. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.008.

(24) Jiang W, Chen X, Xi J, Wang Q. Selective mediastinal lymphadenectomy without intraoperative frozen section examinations for clinical stage I non-small-cell lung cancer: retrospective study of 403 cases. World J Surg. 2013 Feb;37(2):392-7. doi: 10.1007/s00268-012-1849-9. PMID: 23188534.

(25) Zhao Y, Mao Y, He J, Gao S, Zhang Z, Ding N, Xue Q, Gao Y, Wang D, Zhao J, Tan F, Yuan L, Li F, Wang S, Yang L. Lobe-specific Lymph Node Dissection in Clinical Stage IA Solid-dominant Non-small-cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Study. Clin Lung Cancer. 2021 Mar;22(2):e201-e210. doi: 10.1016/j.cllc.2020.09.012. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33187913.