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

OPERE EDİLEN EVRE IIB KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU'NUN SUBGRUPLARININ PROGNOSTIK İNCELEMESİ: SAĞKALIMIN ANALİZİ VE EVRELEME KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Didem Zirek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

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

OPERE EDİLEN EVRE IIB KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU'NUN SUBGRUPLARININ PROGNOSTIK İNCELEMESİ: SAĞKALIMIN ANALİZİ VE EVRELEME KRİTERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Didem Zirek

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Celal Buğra Sezen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden beri bilgi ve tecrübeleri ile bizlere kazandırdığı cerrahi becerilerin yanı sıra; meslek etiğiyle de iyi hekimlik ilkelerine sadık kalmayı öğreten, asil duruşu ve cerrahi yeteneğiyle her zaman ilham kaynağım ve idolüm olan kıymetli hocam Op. Dr. Aysun Ölçmen'e,

Tez yazdığım süre boyunca bana yol gösteren, her aşamada yanımda olan ve hem akademik hem de cerrahi yenilikçi nosyonlarını benimle paylaşan abilerim Doç. Dr. Celal Buğra Sezen ve Doç. Dr. Özgür İşgörücü'ye,
Cerrah olarak yetişmemi borçlu bildiğim, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim çok kıymetli abilerim Doç. Dr. Güven Olgaç, Op. Dr. Deniz Sansar, Doç. Dr. Özgür İşgörücü, Doç. Dr. Kemal
Karapınar ve Op. Dr. Tevrat Özalp'e,

Tecrübeleriyle yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Muzaffer Metin, Prof. Dr. Levent Cansever, Doç. Dr. Özkan Saydam, Doç. Dr. Mehmet Ali Bedirhan, Prof. Dr. Aslı Gül Akgül, Doç. Dr. Cemal Aker, Op. Dr. Ali Murat Akçıl, Op. Dr. Yaşar Sönmezoğlu, Doç. Dr. Volkan Erdoğu ve Doç Dr. Yunus Seyrek'e,

Öncelikle bana asistanlığım boyunca yol gösteren kıdemlim Op. Dr. Umut Kilimci olmak üzere beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Samed Alp, Dr. İnanç Yazıcı, Dr. Ezgi Kılıçarslan, Dr. Dilan Canyurt ve Dr. Emir Kaan Tekin'e ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığın bana kazandırdıklarından; asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, her konuda desteğini ve yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim yoldaşım Dr. Melek Erk'e,

Ekibimizin bir parçası olan ve her zaman takım halinde çalıştığımız bizden desteklerini esirgemeyen tüm Anestezi hekimlerimiz, ameliyathane hemşirelerimiz ve anestezi teknikerlerimize,

2. Göğüs Cerrahi Kliniği Sorumlu Hemşiresi Sultan Aydın başta olmak üzere her zaman işlerimizi kolaylaştıran, birlikte keyif alarak çalıştığımız tüm servis hemşirelerimize,

Hayatımın her anında yanımda olan, hem iyi günlerimizde hem de en kötü günlerimizde omuz omuza olduğum ikinci ailem başta Nikola Janáková olmak üzere; Ayça Asma, Firuze Astepe, Yiğit Özdemir ve Betül Aydoğan'a,

Bir yıl önce kaybettiğimiz babam İsmail Zirek'e,

Öncelikle eline doğduğum, o günden beri de bana hem annelik hem babalık yaparak beni yetiştirip bugünlere getiren, bana iyi ve doğru insan olmayı öğreten, "kadın başına" her işin altından kalkan ve ailemize de bunu yaşayarak gösteren, ailemizin direği, idolüm teyzem Nergis Zorcu'ya; teyzem ile omuz omuza beni yetiştiren, sevgisini, sıcaklığını hiç eksik etmeyen, iyilik meleği canım annem Süheyla Zorcu ve her zaman yanımda olan en iyi arkadaşım canım ablam Bahar Zirek'e ve de ailemizin şimdilerde neşe kaynağı huysuz ve tatlı kadınımız anneannem Sevim Ott'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi, yaşamıma sevgisiyle anlam katan, ince ruhu ve gücüyle bana her zaman ilham olmuş, 11 yıldır her anımda benimle olan ve hayallerimi paylaştığım, ilk aşkım, nişanlım M'Pablo'nun ışığına ve hatırasına ithaf ediyorum.
5 Şubat 2025'te gidişiyle dünyamda büyük bir boşluk bıraktı; ama varlığıyla bana kattığı güzellikler ve içimde yaşattığım sevgisi sonsuza kadar benimle olacak…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER iii

KISALTMALAR v

TABLOLAR LİSTESİ viii

ŞEKILLER LISTESI ix

ÖZET x

ABSTRACT xii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Akciğer Kanseri 3

2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyolojisi 3

2.1.2. Akciğer Kanseri Alt Tipleri 5

2.1.3. Akciğer Knserinde Evreleme 7

2.1.4. Akciğer Kanserinde Tanı ve Tarama 14

2.1.5. Akciğer Kanserinde Tedavi 18

2.2. Evre IIB KHDAK Alt Gruplarının Tanımı ve Klinikopatolojik Özellikleri 21

2.2.1 Evre IIB Tanımı ve Alt Grupların Yapısı 21

2.2.2 KHDAK'ta N1 Lenf Nodu Metastazının Tanımı 21

2.2.3 Evre IIB KHDAK'ta Klinik ve Patolojik Özelliklerin Önemi 25

2.2.4 Yeni TNM 9. Baskı Önerileri ve Gelecek Perspektif 25

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26

3.1. Çalışma Populasyonu 26

3.2. Veri Toplanması ve Hastaların Değerlendirilmesi 27

3.3. Sistemik Lenf Nodu Diseksiyon Tekniği 28

3.4. İstatistiksel Yöntem 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 39
SONUÇ 45
KAYNAKÇA 47
EKLER 52

KISALTMALAR

KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
IASCL	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu
DFS	Disease free survival (hastalıksız sağ kalım)
OS	Over-all survival (genel sağ kalım)
IARC	International Agency for Research on Cancer
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
BT	Bilgisayarlı tomografi
F-18 FDG PET-BT	F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
EBUS	Endobronşial ultrasonografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
FOB	Fiberoptik bronkoskopi
TBNA	Tranbronşial ince iğne aspiraysonu
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi
VATS	Video destekli torakoskopi cerrahi
TOR	Torakotomi
EFS	Olaydan bağımsız sağkalım
R0	Komplet anatomik rezeksiyonu
R1	Mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği
R2	Makroskopik cerrahi sınır pozitifliği
CCI	Charlson Komorbidite İndeksi

AAH	Atipik Adenomatöz Hiperplazi
AIS	Adenokarsinoma In Situ
MİA	Minimal İnvaziv Adenokarsinom
IAH	İnvaziv Adenokarsinom
TTF-1	Transkripsiyon Faktör -1
VPL	Viseral Plevra İnvazyonu
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
STAS	Hava Boşlukları Boyunca Tümör Yayılımı
EGFR	Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
KOAH	Kronik Obsrüktif Akciğer Hastalığı
LN	Lenf Nodu
TTİAB	Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
TBİA	Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
İHK	İmmünhistokimya
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
PD-L1	Programlı Ölüm Ligandı 1
AJCC	Akciğer Kanser Ortak Komitesi
T	Tümör Boyutu
N	Lenf Nodu Metastazı
M	Metastaz
CM	Santimetre
MM	Milimetre
FEV-1	1. Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
HR	Hazard Ratio
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

SPSS	Sosyal Bilmler İçin İstatistiksel Paket Programı
RUL	Sağ Üst Lobektomi
RML	Sağ Orta Lobektomi
RLL	Sağ Alt Lobektomi
RUBL	Sağ Üst Bilobektomi
RLBL	Sağ Alt Bilobektomi
LUL	Sol Üst Lobektomi
LLL	Sol Alt Lobektomi
RP	Sağ Pnömonektomi
LP	Sol Pnömonektomi
RUPS	Sağ Üst Posterior Segmentektomi
LULS	Sol Üst Lingulektomi
LUTS	Sol Üst Divizyonektomi
LLSS	Sol Alt Superior Segmentektomi
RLSS	Sağ Alt Superior Segmentektomi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2021 Sınıflaması Akciğer Kanseri Alt Tipleri 6
Tablo 2. 8. TNM Evrelemesi T Faktörü 8
Tablo 3. 8. TNM Evrelemesi N Faktörü 9
Tablo 4. 8. TNM Evrelemesi M Faktörü 10
Tablo 5. IASLC 8. TNM Evrelemesi 11
Tablo 6. 9. TNM Evrelemesi T Faktörü 12
Tablo 7. 9. TNM Evrelemesi N Faktörü 13
Tablo 8. 9. TNM Evrelemesi M Faktörü 13
Tablo 9. IASLC 9. TNM Evrelemesi 14
Tablo 10. Lenf Nodu İstasyonları ve Anatomik Lokalizasyonları 23
Tablo 11. Evre 2B'de yapılan Rezeksiyonlar 29
Tablo 12. Hastaların TNM evrelemesi 30
Tablo 13. Sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi 32
Tablo 14. Sağkalıma etki eden faktörlerin Cox regresyon analizi 36
Tablo 15. Hastalıksız sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi 37

ŞEKILLER LISTESI

Şekil 1. Türkiye'de 2020 yılına ait akciğer kanseri verileri 4
Şekil 2. N1'in Subgrubuna göre (N1a ve N1b) Sağkalım Kaplan Meier Grafiği 33
Şekil 3. Vasküler invazyona göre Kaplan Meier Grafiği 34
Şekil 4. Neoadjuvan tedavinin Kaplan Meier Grafiği 35
Şekil 5. N1 Subgrubunun DFS üzerine etkisinin Kaplan Meier Grafiği 38

ÖZET

Giriş ve Amaç: Evre IIB Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK), sağkalım açısından farklı alt gruplar içeren heterojen bir evre olarak tanımlanmaktadır. TNM 8. baskı evreleme sistemi içerisinde T3N0, T1N1 ve T2N1 tümörleri aynı evre altında toplanmakta, ancak bu alt grupların sağkalım sonuçlarında anlamlı farklar gözlenmektedir. Bu çalışmada, Evre IIB KHDAK hastalarında tümör evresi, nodal tutulum tipi, cerrahi yöntem, histopatolojik alt tip, vasküler/perinöral invazyon ve neoadjuvan tedavi gibi faktörlerin sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız Ocak 2015 - Aralık 2022 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Evre IIB KHDAK tanısıyla opere edilen 396 hastanın verileri ile yürütülmüştür. Patoloji raporları ve onkolojik takip verileri hastane sisteminden elde edilmiştir. Demografik bilgiler, klinik değişkenler, cerrahi detaylar, patolojik invazyon tipleri ve adjuvan/neoadjuvan tedavi durumu kaydedilmiştir. Genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmış, prognostik faktörler çok değişkenli Cox regresyon modeli ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların %89.1'i erkek olup ortalama yaş 62.42 ± 8.66 yıl olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım süresi ortalama 60.6 ay, 5 yıllık sağkalım %60.7 olarak saptanmıştır. Tek istasyon N1 tutulumu sağkalımı, multiple N1 istasyonlarına göre anlamlı derecede uzun görülmüştür (68.3 ± 3.7 ay vs 46.3 ± 3.9 ay; $p<0.001$). Cox regresyon analizinde multiple N1 tutulumu bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (HR: 2.382; %95 CI: 1.631–3.479; $p<0.001$). Neoadjuvan uygulanan hastalarda genel sağkalım (88.3 ± 4.5 ay vs 54.8 ± 3.2 ay; $p<0.001$) ve DFS (71 ± 3.7 ay vs 45 ± 2.9 ay; $p<0.001$) anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. Vasküler invazyon, sağkalımı olumsuz etkilemiş (55 ± 3.5 ay vs 62.6 ± 3.1 ay; $p=0.040$) ancak çok değişkenli analizde anlamını yitirmiştir ($p=0.397$). Adenokarsinom alt tipinde DFS anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (43 ± 2.9 ay vs 55 ± 3.3 ay; $p=0.002$). Lobektomi uygulanan hastalarda genel sağkalım süresi pnömonektomiye kıyasla daha uzun saptanmıştır (62.7 ± 3.5 ay vs 48.8 ± 3.9 ay; $p=0.025$).

Sonuç: Evre IIB KHDAK hastaları, mevcut TNM sınıflaması altında homojen bir prognoz göstermemektedir. Lenf nodu tutulum sayısı ve dağılımı, tümör alt tipi ve uygulanan cerrahi/tıbbi tedavi yaklaşımları sağkalımı belirgin şekilde etkilemektedir. Elde edilen veriler, bu evre için daha rafine alt sınıflandırmalara ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Evre IIB, akciğer kanseri, lenf nodu tutulum tipi, sağkalım, prognoz

ABSTRACT

Introduction: Stage IIB non-small cell lung cancer (NSCLC) represents a heterogeneous group with varying survival outcomes. According to the 8th edition of the TNM staging system, T3N0, T1N1, and T2N1 tumors are categorized under the same stage, despite significant prognostic differences among these subgroups. This study aimed to evaluate the prognostic effects of tumor stage, type of nodal involvement, surgical method, histopathological subtype, vascular/perineural invasion, and neoadjuvant therapy in patients with resected Stage IIB NSCLC.

Methods: This study included 396 patients who underwent surgical resection for Stage IIB NSCLC at Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Hospital between January 2015 and December 2022. Pathology reports and oncological follow-up data were obtained from hospital records. Demographic characteristics, clinical variables, surgical details, pathological invasion types and adjuvant/neoadjuvant treatment data were collected. OS and DFS were analyzed using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were evaluated with multivariate Cox regression analysis.

Results: Among the patients, 89.1% were male, with a mean age of 62.42 ± 8.66 years. The mean OS was 60.6 months, and the 5-year survival rate was 60.7%. Patients with single-station N1 involvement had significantly longer OS compared to those with multiple-station N1 disease (68.3 ± 3.7 months vs 46.3 ± 3.9 months; $p<0.001$). Multivariate Cox regression identified multiple-station N1 as an independent negative prognostic factor (HR: 2.382; 95% CI: 1.631–3.479; $p<0.001$). Patients receiving neoadjuvant therapy had significantly longer OS (88.3 ± 4.5 months vs 54.8 ± 3.2 months; $p<0.001$) and DFS (71 ± 3.7 months vs 45 ± 2.9 months; $p<0.001$). Although vascular invasion was associated with reduced survival (55 ± 3.5 months vs 62.6 ± 3.1 months; $p=0.040$), it was not significant in multivariate analysis ($p=0.397$). The DFS was significantly shorter in patients with adenocarcinoma compared to those with squamous cell carcinoma (43 ± 2.9 months vs 55 ± 3.3 months; $p=0.002$). Patients who underwent lobectomy had significantly better OS than those who had pneumonectomy (62.7 ± 3.5 months vs 48.8 ± 3.9 months; $p=0.025$).

Conclusion: Patients with Stage IIB NSCLC exhibit heterogeneous prognoses despite being classified under a single TNM stage. The number and distribution of involved lymph nodes, tumor histology, and surgical or medical treatment modalities significantly influence survival outcomes. These findings highlight the need for refined sub-staging and individualized therapeutic strategies in this patient group.

Keywords: Stage IIB, lung cancer, lymph node involvement, survival, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de en çok görülen, görülme sıklığı giderek artan ve en fazla ölüme sebebiyet veren malignite türü akciğer kanserleridir(1). Akciğer kanserleri histopatolojik olarak geniş kapsamda iki temel gruba ayrılmış olup; %85 kadarını Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri(KHDAK) oluştururken, kalan %15'lik kısmını Küçük Hücreli Akciğer Kanseri(KHAK) oluşturmaktadır. Bu %85'lik KHDAK grubunda da ilk sıklıkta Adenokarsinom görülmekte iken, onu ikinci olarak Skuamöz Hücreli Karsinom(SCC) izlemektedir(2). Tanı aşamasında gerçekleştirilen klinik evreleme süreci, hastanın genel sağlık durumunun da değerlendirilmesi ile birlikte, tedavi planlamasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, cerrahi müdahale, neoadjuvan ve adjuvan tedavi yaklaşımları, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ile hedefe yönelik tedavi seçenekleri veya bu yöntemlerin kombinasyonları hastaya özel olarak belirlenerek uygulanmaktadır. KHDAK'nin doğru evrede altın standart tedavisi uygun anatomik cerrahi rezeksiyon ve medliastinal lenf nodu diseksiyonudur. Cerrahi rezeksiyonun ardından patolojik evreleme amacıyla Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASCL) tarafınca 2017 yılında belirlenen 8. TNM (T: Primer tümör N: Lenf Nodu M: Uzak Metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (3). Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASCL) 2024 yılında 9.TNM evreleme sistemini önermiş olup hastaların sağkalım oranlarına dayalı olarak, evreleme işlemi sırasında daha doğru ve güvenilir sonuçlar sağlamayı amaçlamaktadır (4). Patolojik veriler ışığında hastalığın evrelenmesi hedef tedaviyi belirlemek açısından en mühim basamaklardan biri olup hastalar için kritik bir önem arz etmektedir.

Evre IIB KHDAK, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve lokal invazyon gibi özellikler göz önünde bulundurularak evrelendirilen, cerrahi tedaviye aday olan ancak prognozu geniş bir yelpazeye yayılan bir hasta grubudur (5). Bu evrede uygulanan tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi veya bu yöntemlerin kombinasyonları gibi çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bu evredeki hastalar, genellikle cerrahi tedaviye uygun olmakla birlikte, gerek sağkalım oranları ve gerek de nüks riskleri açısından oldukça heterojen bir

popülasyon olup hastalığın seyrini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Tedavi sürecinde de erken tanı sonrası isabetli evreleme hastaların sağkalımlarını artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Yapılan araştırmaların ışığında Evre IIB KHDAK hastalarının prognozunu belirleyen faktörlerin başında histopatolojik özellikler, tümör boyutu ve lenf nodlarının durumu gelmektedir (6).

Mevcut TNM evreleme kriterleri tüm prognostik farklılıkları açıklayacak düzeyde değildir ve dolayısıyla, Evre IIB KHDAK farklı alt gruplarının belirlenmesi durumunda prognozun daha doğru tahmin edilmesinin ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejisinin bu bulgularla oluşturulmasının hasta sağkalımlarında etkisinin olabileceği düşüncesi oluşmuştur. Literatürde, bu hasta grubunda cerrahi tedavi sonrası sağkalım analizleri sınırlı kalmış olup, Evre IIB'nin alt grupları arasındaki sağkalım farkları henüz detaylı olarak değerlendirilmemiştir.

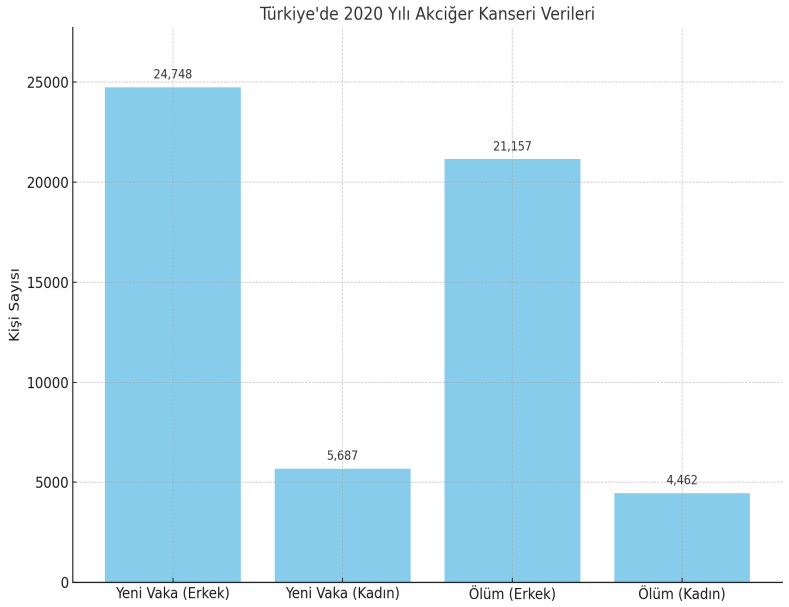
Bu çalışmada amaçlanan mevcut bilgi boşluğunu doldurarak opere edilen Evre IIB KHDAK hastalarının lenf nodu subgruplarının prognostik analizini gerçekleştirmek ve mevcut evreleme kriterlerinin sağkalımlar üzerindeki etkisini ortaya koymaktır. Bu doğrultuda elde edilecek bulguların, akciğer kanserinin tedavi yönetiminde daha etkili stratejilerin geliştirilmesine ve hasta prognozunun iyileştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Akciğer kanseri, gerek sebep olduğu sağlık sorunları, ölüm oranları gerekse yol açtığı iş gücü kaybı nedeniyle dünya çapında oldukça önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 20. yüzyıl öncesi daha nadir görülmesine karşın sigara kullanımında görülen artış, kimyasal maruziyetler, beslenme biçiminde görülen değişiklikler ve hava kirliliğinin giderek artması gibi sebepler ile birlikte sıklığı yıllar içerisinde artış göstermiştir. Böylece akciğer kanseri, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de en yaygın ve mortal seyreden malignitelerden biri olmaya devam etmekte olup önemli bir halk sağlığı sorununa sebebiyet vermektedir. GLOBOCAN 2020 uluslararası verileri göz önüne alındığında, akciğer kanseri tüm yeni kanser vakalarının ortalama %11,4'ünü ve kanser ilişkili ölümlerin de %18 kadarını oluşturarak, dünya çapında kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerin başlıca nedeni haline gelmiştir (7). Aynı çalışmada tüm maligniteler içerisinde akciğer kanserinin, erkeklerde birinci sıklıkta görülen ve kanser nedenli ölüme en sık yol açan kanser olduğu, kadınlarda ise meme kanseri ve kolorektal kanserlerinin ardından 3. sıklıkta izlenen, mortalite açısından ise meme kanserinin ardından 2. Sırada bulunduğu gözlemlenmiştir. Türkiye'ye baktığımızda ise T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2020 yılı verilerini incelediğimizde akciğer kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser türü olup 24.748 yeni vaka ile tüm erkek cinsiyetteki malignitelerin %29'unu oluşturmaktadır. Ülkemiz kadınlarında ise 5.687 yeni vaka ile kadınlarda görülen maligniteler içerisinde beşinci sırada yer almakta ve kadınlarda görülen tüm kanser vakalarının %4,7'sini temsil etmektedir (8). Ayrıca, Türkiye'de akciğer kanserine bağlı ölümler 2020 yılında erkeklerde 21.157 vaka ile birinci sırada, kadınlarda ise 4.462 vaka ile üçüncü sırada yer almakta olup, bu hastalık ülkemizde de önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (9).



Yukarıdaki grafikte, Türkiye'de 2020 yılına ait akciğer kanseri verileri görselleştirilmiştir. Erkeklerde hem yeni vaka sayısı hem de ölüm oranı kadınlara kıyasla oldukça yüksektir.

Şekil SEQ Şekil * ARABIC 1. Türkiye'de 2020 yılına ait akciğer kanseri verileri

Akciğer kanserinin küresel epidemiyolojisi, risk faktörlerinin çeşitliliği ve yaygınlığı, tütün ürünleri tüketimi ile ilgili kontrol politikaları, çevresel maruziyetler ve sağlık hizmeti uygulamalarının farklılıklarından etkilenen belirgin coğrafi nitetiliğinde varyasyonlar göstermektedir. Örneğin ülkemiz gibi, Doğu Avrupa ve Doğu Asya ülkeleri gibi tütün ürünleri tüketiminin yüksek olduğu coğrafyalarda yüksek insidans ve mortalite oranları gözlemlenmektedir. Buna karşın, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın bazı bölgelerinde, özellikle başlatılan kapsamlı sigara karşıtı kampanyalarının da başarısındaki gelişmeler sayesinde akciğer kanseri insidansı ve mortalitesinde düşüş görüldüğü tespit edilmiştir (10). Ancak, özellikle de düşük ve orta gelirli ülkelerde, tütün kullanımının giderek artması ve çevresel maruziyetlerde de gerekli önlemlerin alınmayıp devamı nedeniyle akciğer kanseri oranları yükselme eğrisini sürdürnektedir.

Tütün ürünlerinin kullanımı, akciğer kanserinin etiyolojisinde tartışmasız en önemli faktörlerden biri olup görülen tüm vakaların yaklaşık %80–90'ından sorumlu olduğu gösterilmiştir (11). Riskin derecesi, toplam maruziyet süresi ve yoğunluğu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Sigara kullanıp bırakmış olan kişiler, hiç tütün ürünü tüketim geçmişi olmayan bireylerle kıyaslandığında daha yüksek oranda risk

taşımaya devam etmektedir. Skuamöz hücreli karsinom(SCC) ve küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) alt türlerinin sigara kullanımı ile daha yakından ilişkili olduğu gözlenmişse de KHDAK'nin en yaygın alt tipi olan adenokarsinomlar da hem sigara içen bireyler hem de içmeyenlerde gün geçtikçe daha yaygın olarak gözlenir hale gelmiştir.

Sigara ve diğer mevcut tütün ürünlerinin dışında, akciğer kanseri patogenezine katkıda bulunan önemli diğer etiyolojik faktörler de mevcut olup bunların bir kısmı mesleki risk olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna örnek olarak 2018 yılında Loomis ve ark. tarafından yapılan çalışmada akciğer kanseri riskini artıran 46 adet kimyasala rastlandığı yazılmış ve en sık görülenler sıralanarak; Radon, bis (klorometil) eter, klorometil metil eter, kömür katranı zifti, kükürt, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom (VI) bileşikleri, nikel, asbest, dış ortam hava kirliliği, silika tozu, kuvars, kaynak dumanı, dizel motor egzoz dumanı, plütonyum olarak bildirilmiştir. Kimyasallar dışında X Işını ve Gama radyasyonu da karsinojenik olarak belirtilmiştir (12). Ayrıca Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafınca ortam hava kirliliği de PM2.5 (ince partikül madde) dahil olmak üzere Grup 1 karsinojenler sınıflamasında yer almaktadır (13).

Özellikle sigara içicisi olmayan ve genç bireylerde akciğer kanseri gelişiminde, genetik yatkınlıklar ve moleküler değişiklikler(driver mutasyonlar olarak da tanımlanmakta) de kritik rol oynayan faktörlerdendir. Yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), akciğer kanseri riskini artıran çeşitli sayıda genetik varyasyon tanımlanmıştır; bunların arasında örnek olarak gösterilen 5p15, 6p21 ve de 15q25 kromozomlarındaki varyantlar yer almaktadır (14). EGFR, KRAS ve ALK gibi genlerdeki "drive" mutasyonlar, KHDAK'nin gelişimi ve progresyonunda sıklıkla rol oynamakta olup, dağılımları ise histopatolojinin dışında bireylerin etnisitesine ve sigara içme durumlarına göre değişiklik göstermektedir.

2.1.2. Akciğer Kanseri Alt Tipleri

Akciğer kanseri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2021 yılında yaptığı son güncelleme ile beş ana grupta toplanmış olup bunlar; epitelyal tümörler, akciğerin nöronendokrin neoplazileri, ektopik doku tümörleri, akciğere özgü mezenkimal tümörler, hematolenfoid tümörler olarak yayınlanmıştır (15).

Tablo 1. DSÖ 2021 Sınıflaması Akciğer Kanseri Alt Tipleri

Tümör Grubu	Alt Tipler
1) Epitelyal Tümörler	- Skuamöz hücreli karsinom - Adenokarsinom - Büyük hücreli karsinom - Adenoskuamöz karsinom - Bazaloid karsinom - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom - NUT karsinomu - Sarkomatoid karsinom - Papiller adenokarsinom - Müsinöz adenokarsinom - Solid adenokarsinom - Lepidik adenokarsinom - Preinvaziv lezyonlar (AAH, AIS, MIA)
2) Nöroendokrin Neoplaziler	- Küçük hücreli karsinom - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Tipik karsinoid - Atipik karsinoid - Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi (DIPNECH)
3) Ektopik Doku Tümörleri	- Tiroid doku tümörleri - Paratiroid doku tümörleri - Salis gland doku tümörleri (mukoepidermoid karsinom vb.)
4) Akciğere Spesifik Mezenkimal Tümörler	- Pulmoner hamartom - Pulmoner blastoma - Inflamatuar miyofibroblastik tümör - Pulmoner miksoma - Soliter fibröz tümör - Kaposi sarkomu
5) Hematolenfoid Tümörler	- Lenfomalar (B-hücreli, T-hücreli) - MALT lenfoma - Hodgkin lenfoma - Miyeloid sarkom - Langerhans hücre histiyositozu

Epitelyal karsinomlar yaklaşık %85 oranlar ile akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Karsinomlar içerisinde ise KHDAK'dan adenokarsinomlar %40 oran ile en sık görülmekte iken onu %25-30 oranlar ile SCC izlemektedir.

2.1.3. Akciğer Knserinde Evreleme

Akciğer kanserinde evreleme, tümörün yaygınlığı, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığını saptayan, prognozu etkileyen en temel ölçüt olup tedavi modalitelerinin belirlenmesinde ana rol oynamaktadır. Bu nedenle doğru evreleme gerek hastaya özgü tedavi planının oluşturulması, gerek hastalığın seyri, gerek ise sağkalım tahminlerinin isabetli olması açısından kritik bir öneme sahiptir (6). Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASCL) tarafınca 2024 yılında 9.TNM evreleme sistemi önerilene dek 2017 yılından beri 8. TNM (T: Primer tümör N: Lenf Nodu M: Uzak Metastaz) evreleme sistemi kullanılmıştır (3). 8. TNM evreleme sistemi Tablo 2,3,4 ve 5'te; 9. TNM evreleme sistemi ise Tablo 6,7,8 ve 9'da gösterilmiştir.

Klinik pratikte evreleme kavramı yapılma biçimi ve zamanına göre iki şekilde belirtilir. Klinik evreleme (cTNM) anamnez, fizik muayene, Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri, bronkoskopi ve biyopsi gibi noninvaziv ve invaziv elde edilen veriler eşliğinde yapılır. Patolojik evremele (pTNM) ise tümörün total olarak eksize edildiği cerrahi rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu sonrası histopatolojik olarak belirlenen bilgiler sonucu elde edilir. Özellikle hastanın lenf nodu metastaz durumunun doğru belirlenmesi açısından patolojik evreleme klinik evrelemeye kıyas ile daha fazla etkilidir (16).

Tablo 2. 8. TNM Evrelemesi T Faktörü

Evre		Tanım
Tx		Tümörün değerlendirilemediği durumlar veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0		Primer tümör kanıtı yok.
Tis		Karsinoma in situ (Predominant lepidik patern soliter adenokarsinom (≤3 cm) veya en geniş yerinde ≤5 mm invazyon).
T1		Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3 cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeyel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
	T1a(mi)	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, ≤3 cm.
T2		Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az biri mevcut: • Karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu • Visseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)
	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 veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri) • Frenik sinir • Parietal perikardium • Aynı lobda farklı nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: • Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karina • Aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

Tablo 3. 8. TNM Evrelemesi N Faktörü

Evre	**Tanım**
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal/hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu metastazı

Tablo 4. 8. TNM Evrelemesi M Faktörü

Evre		Tanım
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon[1]. [1] Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz[2]. [2] Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 5. IASLC 8. TNM Evrelemesi

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

Tablo 6. 9. TNM Evrelemesi T Faktörü

Evre	Tanım
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor veya balgam ya da bronş lavajında malign hücre bulunuyor, ancak görüntüleme ile tümör saptanamıyor.
T0	Primer tümör saptanamamış.
Tis	Karsinoma in situ (yüzeyel yayılım, invazyon yok).
T1a	Tümör ≤ 1 cm, visseral plevraya invazyon yoK, ana bronştan uzak.
T1b	Tümör > 1 cm ve ≤ 2 cm.
T1c	Tümör > 2 cm ve ≤ 3 cm.
T2a	Tümör > 3 cm ve ≤ 4 cm veya visseral plevra invazyonu, ana bronşa 2 cm'den yakın, parsiyel atelektazi.
T2b	Tümör > 4 cm ve ≤ 5 cm.
T3	Tümör > 5 cm ve ≤ 7 cm veya göğüs duvarı, frenik sinir, parietal plevra/perikard invazyonu, aynı lobda birden fazla nodül.
T4	Tümör > 7 cm veya diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, karina, vertebral korpus invazyonu; farklı loblarda nodül.

Tablo 7. 9. TNM Evrelemesi N Faktörü

Evre	Tanım
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşial ve/veya hiler lenf nodlarında ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz (doğrudan yayılım dahil)
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz
N2a	Tek bir N2 istasyon tutulumu
N2b	Birden fazla N2 istasyon tutulumu
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen ya da supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Tablo 8. 9. TNM Evrelemesi M Faktörü

Evre	Tanım
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Kötü huylu plevral veya perikardiyal efüzyon ya da plevral/perikardiyal nodüller veya karşı lobda ayrı tümör nodülü
M1b	Tek bir organ sisteminde tek ekstratorasik metastaz
M1c	Birden fazla ekstratorasik metastaz
M1c1	Tek bir organ sisteminde metastazlar
M1c2	Birden fazla organ sisteminde metastazlar

Tablo 9. IASLC 9. TNM Evrelemesi

T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1	IIA	IIB	IIB
T1b	IA2	IIA	IIB	IIIA
T1c	IA3	IIA	IIB	IIIA
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIA
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIA
T2b	IIB	IIIA	IIIA	IIIA
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIA
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIA
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIA
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c1	IVB	IVB	IVB	IVB
M1c2	IVB	IVB	IVB	IVB

2.1.4. Akciğer Kanserinde Tanı ve Tarama

Akciğer kanseri, dünya çapında hem erkek hem de kadın cinsiyette kansere bağlı ölümlerin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) son verilerini incelediğimizde her geçen yıl yaklaşık 2,2 milyon yeni akciğer kanseri vakası tespit edilmekte ve bunların 1,8 milyon kadarı da yaşamını yitirmektedir (17). Görüdüğümüz bu yüksek mortalite oranı, hastaların genellikle ileri evrelerde iken tanı almasından kaynaklanmaktadır. Normal şartlarda akciğer kanserinin erken evrede tespit edildiği vakit küratif tedavi şansı oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, erken tanı koyabilmek ve etkin tarama stratejileri geliştirmek, akciğer kanseriyle mücadelede temel önceliklerden biri haline gelmiştir. Göğüs cerrahları olarak bu sürecin yalnızca tedavi boyutunda değil, aynı zamanda tanı, tarama ve evreleme aşamalarında da aktif birer bileşeni olduğumuzu

vurgulamak gerekir.

Akciğer kanseri taramasında günümüzde en etkili yöntem, düşük doz bilgisayarlı tomografi (LDCT) olarak tanımlanmıştır. Konvansiyonel akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı çok daha yüksek olan LDCT, akciğer kanseri açısından yüksek risk grubundaki bireylerde uygulanması durumunda hastaların mortalite oranlarında anlamlı azalmalar sağlamaktadır. Bu konuda elimizde olan en önemli kanıtlardan biri National Lung Screening Trial (NLST) çalışması örneğidir. Bu çalışma, 53 binden fazla kişinin katılımı ile gerçekleştirilmiş ve yılda sadece bir kez yapılan LDCT taramasının akciğer kanserine bağlı ölümleri %20 oranında azalttığını ortaya koymuştur (18). Yine bu çalışmaya benzer sonuçlar Avrupa merkezli NELSON çalışmasında da bildirilmiş olup; yılda bir kez olacak şekilde LDCT ile yapılan dört yıllık taramaların sonucu olarak erkek bireylerde akciğer kanserine bağlı mortalitenin %24, kadınlarda görülen mortalitenin ise %33'lere varan oranlarda azaldığı saptanmıştır (19).

İlk olarak 2011'de başlanan çalışmalar sonucunda, tarama programları genellikle 50 ile 80 yaş aralığındaki, aktif olarak sigara içicisi olan ya da son 15 yıl içinde sigarayı bırakmış ve 20 paket/yıl üzerinde sigara içme öyküsü olan bireyleri dahil etmeyi hedef almıştır. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Çalışma Grubu (USPSTF) 2021 yılında bu mevcut kriterleri güncelleyerek daha geniş bir popülasyonu kapsam dahiline almıştır (20). Ancak tarama programlarının başarıya ulaşması için teknik yeterliliğin sağlanabilmesi tek başına bir etken değildir. Yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olması, aşırı tanı (overdiagnosis) riski ve hastaların gereksiz olarak invaziv işlemlere yönlendirilmek durumunda kalınması gibi olumsuzlukları da beraberinde getirebilir. Bu nedenle tarama programlarının multidisipliner ekipler eşliğinde ve belirli algoritmalar dahilinde yürütülmesi de kritik önem arz etmektedir (21).

Tanı sürecinde hastaların klinik belirtilerinin çoğu zaman yönlendirici olduğu söylenebilse dahi ne yazık ki akciğer kanseri uzun süre herhangi bir belirti vermeyerek sessiz seyreden bir hastalıktır. Belirtiler genel olarak hastalığın ilerlemesinden sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların kliniğe başvuru nedenleri arasında en sık görülenler olarak kronik öksürük, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, pnömoni ve istemsiz kilo kaybı sayılabilir. İleri evrelerde başvuran hastalarda

tümörün lokal invazyonuna veya metastaza bağlı olarak disfoni, ptozis, vena cava superior sendromu, plevra efüzyon, kaşeksi gibi bulgular da gözlemlenebilir. Aynı zamanda akciğer kanseri %10 kadar hastada, hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, cushing sendromu, akromegali, hipoglisemi, karsinoid sendrom gibi çeşitli paraneoplastik sendromlara da sebebiyet vermektedir (22). Paraneoplastik sendrom, tümör hücrelerinin endokrin veya immünolojik yollarla sistemik reaksiyonlar oluşturması sonucu ortaya çıkan tablolardır ve bazı hastalarda tanının ilk ipucunu oluşturabilir (23).

Herhangi bir klinik şüphe durumunda ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak konvansiyonel akciğer grafisi tercih edilse de sensitivitesi son derece kısıtlıdır. Özellikle de küçük nodüllerin, apikal lezyonların, plevral tutulumların saptanmasında önemli ölçüde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bilgisayarlı toraks tomografisi (BT), daha detaylı görüntüleme sunabilmesi ile tanı sürecinde oldukça kritik bir yere sahiptir (24). BT ile lezyonun boyutu, lokalizasyonu, konturları ve de çevre yapılarla ilişkisi değerlendirilebilmektedir. Ayrıca mevcutsa lenf nodu büyümeleri, plevral efüzyon ve akciğer dışı invazyonların varlığı da bu yöntemle incelenebilmektedir. Bununla birlikte pozitron emisyon tomografisi (PET) ile kombine edilen PET-BT, özellikle metabolik aktivitesi yüksek tümör odaklarını saptamada ve ekstratorasik; sistemik metastazların taranmasında son derece etkilidir. Bu yöntem aynı zamanda malign-benign lezyonların ayrımında, lenf nodu tutulumlarını değerlendirmede de oldukça yardımcıdır (25). Ayrıca şüphelenilen hastalarda ve ileri evre tümörlerde, PET-BT ile ayırt edilemeyen ve en sık görülen uzak metastaz bölgesi olan beyin metastazlarının ekartasyonu için kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) gerekmektedir (26).

Görüntüleme yöntemlerinin ardından kesin tanı koyulabilmesi için doku örneklemesi mutlak şarttır. Histopatolojik tanı, hem tümörün malign olup olmadığını hem de alt tipini saptamak amacıyla gereklidir. Santral yerleşimli lezyonlarda fiber-optik bronkoskopi (FOB) ile doğrudan tümörden biyopsi ile doku örneği alınabilir. Yine aynı seansta bronkoalveoler lavaj ve fırça sitolojisi de örneklebilmektedir. Lezyonun periferik yerleşimli olduğu durumlarda ise, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİA) veya Tru-cut biyopsi tercih edilmektedir. Bu işlem genellikle BT eşliğinde yapılır ve oldukça yüksek doğruluk

oranına sahiptir. Ancak bu işlemler esnasında pnömotoraks, hemoptizi, hemoraji gibi komplikasyon riskleri bulunduğundan, hasta bilgilendirilmeli ve işlemler dikkatle uygulanmalıdır (27). Plevral efüzyonu olan hastalarda plevra metastazını göstermek için plevral mayi sitolojisi veya plevra biyopsisi yapılabilir (28).

Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi, hem tanı hem de evreleme açısından çok kritik bir önem teşkil etmektedir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile transbronşiyal iğne aspirasyonu yapılması, bu lenf nodlarının minimal invaziv yöntemle örneklenmesine olanak sağlar. Benzer şekilde endoskopik ultrasonografi (EUS) da bazı anatomik bölgelerde tercih edilen bir yöntemdir (29). Eğer bu yöntemlerle tanı konulamıyorsa, mediastinoskopi, veya modüle video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) yöntemi ile ile wedge rezeksiyonu uygulanabilir. Göğüs cerrahisinin aktif rol aldığı bu girişimler, tanının yanı sıra evreleme açısından da değerli bilgiler sunmaktadır.

Histopatolojik inceleme sonrasında, tümörün alt tipi belirlenmektedir. 2021 yılında yayımlanan WHO torasik tümörler sınıflamasına göre akciğer kanseri başlıca küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) (%15 oranında) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) (%85 oranında) olmak üzere iki gruba ayrılır. KHDAK içerisinde adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom gibi alt tipler yer almaktadır (30). Bu ayrım yalnızca tanı açısından değil, tedavi algoritması ve prognoz açısından da belirleyicidir. Adenokarsinomlar genellikle periferik yerleşimli olurken skuamöz hücreli karsinomlar daha çok santral yerleşimli olarak görülmektedir.

Günümüzde yalnızca histolojik sınıflandırma yeterli değildir. Moleküler düzeyde yapılan analizler sayesinde, hastalara özel hedefe yönelik tedavi seçenekleri belirlenmektedir. Özellikle adenokarsinomlarda EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS gibi sürücü mutasyonların saptanması, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedaviye olanak sağlar. Ayrıca PD-L1 ekspresyon düzeyi, immünoterapi kararı verirken dikkate alınan önemli bir biyomarkerdır. Bu nedenle, doku örnekleme sürecinde moleküler analiz için yeterli materyal elde edilmesi büyük önem arz eder (31).

Gelecekte tanıya yönelik yöntemlerde de yenilikler beklenmektedir. Özellikle likit biyopsi ile dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) analizi, non-invaziv tanı aracı olarak önem kazanmaktadır. Bu yöntem, hem tanıda hem de tedaviye yanıtın

izlenmesinde kullanılabilir. Ayrıca yapay zekâ destekli görüntüleme analizleri ile pulmoner nodüllerin malignite riski daha doğru şekilde sınıflandırılabilmektedir (32).

Yapılan tüm bu tetkikler sonucunda evresi uygun olan ve operasyona uygun olduğu düşünülen hastalarda, hastanın fizyolojik olarak operasyona uygunluğu değerlendirilir. Hastaların solunum kapasitesini ölçmek için solunum fonksiyon testi (SFT), kardiyopulmoner egzersiz testi veya türevleri yapılmalı, fizyolojik uygunluk görülmelidir (33). Ayrıca hastanın ek hastalıkları, yaşı da göz önüne alınarak ilgili branşlara konsülde edilmesi sonrası operasyon kararı değerlendirilmelidir. Akciğer kanserinin geç semptom vermesi, sigara ve yaş ile yüksek ilişkisi, erken evre sonuçları iyi olmasına karşın ileri evrede yüksek mortalite görülmesi gibi özellikleri, akciğer kanserini tarama programı için uygun bir hastalık durumuna getirmektedir. ABD, Çin gibi ülkelerde akciğer kanseri taraması programı yürütülmekte olup, 2025 itibariyle ülkemizde aktif tarama programı uygulanmamaktadır.

Sonuç olarak, akciğer kanserinde tanı ve tarama süreçleri, hastalığın erken dönemde teşhis edilmesini ve sağkalımın artırılmasını sağlamaktadır. LDCT ile yapılan taramalar, yüksek riskli bireylerde hastalığın saptanma oranını artırmakta ve de mortaliteyi düşürmektedir. ABD, Çin gibi ülkelerde akciğer kanseri taraması programı yürütülmekte olup ülkemizde henüz aktif tarama programı uygulanmamaktadır. Tanı sürecinde multidisipliner yaklaşım, doğru görüntüleme tekniklerinin kullanılması, uygun doku örneklemesi ve moleküler testlerin uygulanması ile hasta yönetiminde başarı sağlanmaktadır. Göğüs cerrahisi uzmanları bu sürecin merkezinde yer almakta; tanı koyma, evreleme ve tedavi kararlarında aktif sorumluluk üstlenmektedir. Tanının doğruluğu, cerrahi müdahalelerin zamanlaması ve seçilecek tedavi protokollerinin başarısı, bu bütüncül yaklaşımın kalitesine doğrudan bağlıdır.

2.1.5. Akciğer Kanserinde Tedavi

Akciğer kanseri tedavisinde yaklaşım; tümörün histolojik alt tipi, evresi, hastanın genel performans durumu, eşlik eden hastalıklar ve moleküler profiline göre şekillenmektedir. Temel olarak akciğer kanseri iki ana gruba ayrılır: küçük hücreli

akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK). Bu ayrım, tedavi planlamasının temelini oluşturur. KHDAK, tüm olguların yaklaşık %85'i ile çoğunluğu oluştururken, KHAK daha agresif seyirlidir ve sıklıkla ileri evrede tanı almaktadır. KHAK tanı konulduğunda çoğunlukla ileri evrede olmaları ve Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'ye duyarlılıkları nedeniyle genellikle cerrahiye uygun değildir. Ancak erken evrede tespit edilebilen KHAK hastalarında için rezeksiyon ve multimodal tedavinin olumlu sonuçları olduğu gösterilmiştir (34).

KHDAK tedavisinde cerrahi, erken evrede altın standart olarak kabul edilir. Özellikle IA–IIB evrelerindeki hastalar için kardiyopulmoner rezervi yeterli ve ciddi komorbid hastalığı olmayan bireylerde cerrahi rezeksiyon önerilir. Cerrahi prosedür genellikle lobektomi veya pnömonektomi ile birlikte sistematik mediastinal lenf nodu diseksiyonunu içerir. Minimal invaziv tekniklerin gelişmesiyle video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ve robot yardımlı torakoskopik cerrahi (RATS) gibi yaklaşımlar yaygınlaşmış ve postoperatif iyileşme süreçlerini hızlandırmıştır. Cerrahi sınırın yeterli olduğu sublobar rezeksiyonlar (segmentektomi, wedge rezeksiyon) özellikle düşük riskli hastalarda ve küçük lezyonlarda alternatif olarak önerilebilmektedir.

Lokal ileri evre KHDAK olgularında, cerrahi öncesi neoadjuvan tedavilerle tümör hacminin küçültülmesi ve mikrometastazların eradikasyonu hedeflenmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, komplet rezeksiyon şansını artırabilir. Bununla birlikte, cerrahi sonrasında uygulanan adjuvan kemoterapinin, özellikle evre II ve IIIA hastalarda sağkalımı artırdığı çeşitli meta-analizlerle gösterilmiştir (35). Bu hastalarda kullanılan standart rejimler cisplatin bazlı kombinasyonları içermektedir.

SRadyoterapi, hem küratif hem de palyatif amaçlarla kullanılabilmektedir. Erken evrede ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda stereotaktik ablative radyoterapi (SBRT) yüksek başarı oranlarıyla cerrahiye alternatif olarak önerilebilmektedir. SBRT, tümör bölgesine yüksek dozun hassasiyetle verilebildiği, fraksiyone edilmiş bir yöntemdir ve özellikle periferik yerleşimli lezyonlarda tercih edilmektedir. Lokal ileri evre hastalıklarda ise eş zamanlı kemoradyoterapi standardı oluşturmuştur. Bunun yanında pozitif cerrahi sınır bulunan olgularda adjuvan radyoterapi lokal kontrolü sağlamada etkilidir (36).

KHDAK'de moleküler hedeflere yönelik tedaviler son yıllarda tedavi

paradigmasını değiştirmiştir. EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, MET ve KRAS gibi mutasyonların varlığı, hastaların tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) duyarlılığını belirlemektedir. Örneğin EGFR mutasyonu pozitif hastalarda erlotinib, gefitinib ve osimertinib gibi TKI'lar medyan progresyonsuz sağkalımı anlamlı derecede artırmaktadır (37). FDA onaylı bu ajanlar, ileri evre hastalarda ilk basamak tedavi olarak tercih edilebilmektedir.

İmmünoterapiler, özellikle ileri evre KHDAK'de immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı ile ön plana çıkmıştır. Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ve anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) ajanları ile sağkalım süresi anlamlı düzeyde artırılmıştır. CheckMate 816 çalışmasında, neoadjuvan kemoterapiye nivolumab eklenmesinin, patolojik tam yanıt ve olaysız sağkalım (event-free survival) açısından anlamlı fayda sağladığı bildirilmiştir (38).

KHAK, yüksek proliferatif aktivite potansiyeli nedeniyle genellikle sistemik tedaviye yanıt verir. Tanı anında yaygın hastalık saptanma oranı yüksek olduğundan cerrahi seçeneği yalnızca sınırlı vakalarda (T1–T2, N0) gündeme gelmektedir. Kombine kemoterapi (cisplatin-etoposid) ve radyoterapi temel tedavi modaliteleridir. Sınırlı evrede eş zamanlı kemoradyoterapi, yaygın evrede ise sistemik kemoterapi standardı oluşturmaktadır (39).

Akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı yalnızca malign hücrelerin eradikasyonunu değil, aynı zamanda yaşam kalitesinin korunmasını da hedeflemelidir. Bu nedenle hastaların genel durumu, komorbiditeleri, yaşam beklentileri ve tedaviye yanıt gibi faktörler karar sürecine mutlaka entegre edilmelidir. Günümüzde multidisipliner onkoloji konseyleri bu kararların verilmesinde önemli rol oynamaktadır. Cerrahiden sistemik tedavilere kadar geniş bir yelpazeyi içeren bu bütüncül yaklaşım, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin temelini oluşturmaktadır.

Sonuçta akciğer kanseri tedavisinde son yıllarda yaşanan gelişmeler, sağkalım oranlarını artırmakta ve hastalara daha iyi yaşam süresi ve kalitesi sunmaktadır. Özellikle moleküler biyolojideki ilerlemelerle birlikte, tedavi artık histolojik sınıflamanın ötesine geçerek genetik profillere dayalı olarak şekillenmektedir. Göğüs cerrahları, akciğer kanserinde yalnızca cerrahi işlemlerle sınırlı kalmayıp, tanı, evreleme ve tedavi planlama aşamalarında da aktif rol almaktadır. Bu bağlamda, hastaya özgü, multidisipliner, evresine ve biyolojik belirteçlere göre yönlendirilen

tedavi modelleri modern onkolojik yaklaşımın önemli bir parçası olmuştur.

2.2. Evre IIB KHDAK Alt Gruplarının Tanımı ve Klinikopatolojik Özellikleri

Akciğer kanseri evrelemesi, hem tedavi planlamasının temelini oluşturmakta hem de sağkalım açısından öngörü sağlamaktadır. TNM evreleme sisteminin 8. baskısına göre, Evre IIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastaları, anatomik ve biyolojik açıdan farklı iki alt grubu içerir: T3N0M0 ve T1–2N1M0. Bu alt gruplar, primer tümörün invazyon paternine ya da lenf nodu tutulumu varlığına göre belirlenmektedir. Ancak her iki grup da tek bir evre başlığı altında sınıflandırılsa da, klinik davranış, tedaviye yanıt ve sağkalım sonuçları bakımından oldukça heterojenite göstermektedir (40,41).

2.2.1 Evre IIB Tanımı ve Alt Grupların Yapısı

Evre IIB KHDAK hastaları, TNM sisteminde iki farklı tümör ve nodal kombinasyonu ile tanımlanır:

- **T3N0M0:** Bu grupta tümör çapı >5 cm ile ≤7 cm arasındadır. Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra, parietal perikardtan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya aynı lobta ayrı nodülleri olan tümör gibi özellikler T3 olarak sınıflanır. Bu hastalarda lenf nodu metastazı yoktur (N0) ve uzak metastaz da saptanmaz (M0) (42).
- **T1–2N1M0:** Bu grupta primer tümör ≤5 cm'dir. T1 tümörleri ≤3 cm, T2a tümörleri >3 cm ile ≤4 cm, T2b tümörleri ise >4 cm ile ≤5 cm çapındadır. Bu tümörler ayrıca visseral plevra invazyonu, ana bronşa invazyon (karinaya ≥2 cm uzaklıkta), parsiyel atelektazi veya post-obstrüktif pnömoni ile de T2 olarak sınıflandırılabilir. Bu alt gruptaki hastalarda ipsilateral hiler, peribronşiyal veya intrapulmoner (istasyon 10–14) N1 lenf nodu metastazı mevcuttur. Uzak metastaz yoktur (M0) (43).

Bu iki alt grup, hastalığın lokal invaziv potansiyeli ile lenfatik yayılım yönünden farklı klinik seyir göstermekte olup, bu da prognozda önemli farklılıklara neden olmaktadır.

2.2.2 KHDAK'ta N1 Lenf Nodu Metastazının Tanımı

N1 hastalığı, ipsilateral peribronşiyal, ipsilateral hiler ya da intrapulmoner lenf

nodlarında metastazı ifade eder. TNM sisteminde bu nodlar 10–14 numaralı istasyonlarda tanımlanır ve "bölgesel lenf nodu metastazı" sınıfına girer. Histopatolojik olarak N1 metastazı, lenf nodunun kapsül invazyonu, sinusoidal dolum veya ekstranodal yayılım gibi farklı paternlerde saptanabilir (44).

Güncel öneriler, N1 hastalığını istasyon sayısına göre iki alt gruba ayırmaktadır:

- **N1a:** Tek bir istasyonda lenf nodu tutulumu
- **N1b:** Birden fazla N1 istasyonunda metastaz varlığı (45).

Bu sınıflamanın temel amacı, prognoz öngörüsünü daha hassas hale getirmektir. Literatürde, N1b tutulumunun N1a'ya göre daha yüksek nüks ve daha kısa sağkalım süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (46).

Akciğerin lenfatik sistemi, juxta-alveoler düzeyden başlayıp segmental, lobar ve ana bronşlar üzerinden hiler ve mediastinal istasyonlara ulaşır. N1 bölgesi, anatomik olarak beş istasyonu içerir.

Tablo 10. Lenf Nodu İstasyonları ve Anatomik Lokalizasyonları

Nodal İstasyon	İsimlendirme	Anatomik Lokalizasyon
1 (sol/sağ)	Alt servikal, supraklavikular, sternal çentik nodları	Üst sınırı krikoid kartilajın alt sınırı; alt sınırı bilateral klavikular ve orta hatta manibriumun üst sınırını oluşturur.
2 (sol/sağ)	Üst paratrakeal nodlar	2R: Üst sınır; akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrium üst sınırı. Alt sınır: trakea ile innominate venin kesişimi. 2L: Üst sınır akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibrium üst sınırı. Alt sınır: arkus aortanın üst sınırı.
3	Prevasüküler ve retrotrakeal nodlar	3a (prevasüküler): Sağda; üst toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada vena kava süperiorun önü. Solda; üst toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter. 3p (retrotrakeal): Üst sınırı toraksın üst kısmı, alt sınırı karina oluşturur.
4 (sağ R/sol L)	Alt paratrakeal nodlar	4R: trakeanın sağında kalan paratrakeal nodları içerir. 4L: trakeanın solunda kalan ve ligamentum arteriosumun medialindeki lenf nodlarını içerir.
5	Subaortik (aortikopulmoner pencere)	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodları. Üst sınır: arkus aortanın alt sınırı. Alt sınır: sol ana pulmoner arterin üst kenarı.
6	Para-aortik nodlar (inen aort ya da frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodları. Üst sınır: arkus aortanın üstünden teğet geçen çizgi. Alt sınır: arkus aortanın alt sınırı.

7	Subkarinal nodlar	Üst sınır: karina. Alt sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı.
8 (sol/sağ)	Paraözefageal nodlar (karinanın altında)	Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik lenf nodları. Üst sınır: sol alt lob bronşunun üst sınırı. Alt sınır: diyafragma.
9 (sol/sağ)	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodları. Üst sınır: inferior pulmoner ven. Alt sınır: diyafragma.
10 (sol/sağ)	Hiler nodlar	Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodları. Üst sınır: sağda azigos venin üst kenarı, solda pulmoner arterin üst kenarı. Alt sınır: interlober bölge.
11	İnterlober nodlar	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodları. 11s (süperior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında. 11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında.
12	Lober nodlar	Lober bronşa bitişik lenf nodları.
13	Segmental nodlar	Segment bronşuna bitişik lenf nodları.
14	Subsegmental nodlar	Subsegment bronşuna bitişik lenf nodları.

Bu lenf nodlarının diseksiyonu sırasında yapılan doğru istasyon tanımlamaları, evreleme doğruluğunu artırmakta ve adjuvan tedavi kararlarını doğrudan etkilemektedir (47).

2.2.3 Evre IIB KHDAK'ta Klinik ve Patolojik Özelliklerin Önemi

Evre IIB alt grupları arasındaki fark yalnızca TNM evrelemesinde değil, biyolojik davranışta da gözlenmektedir. T3N0 hastalarda tümör büyüklüğü ve lokal invazyon ön planda olup, sistemik yayılım olmaksızın rezeksiyon sonrası daha iyi lokal kontrol sağlanabilir. Buna karşılık T1–2N1 hastalarda sistemik lenfatik yayılım başladığı için daha yüksek nüks riski ve daha düşük sağkalım oranları gözlenebilir (48). Bu fark, bazı rehberlerde adjuvan tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde dikkate alınmaktadır.

2.2.4 Yeni TNM 9. Baskı Önerileri ve Gelecek Perspektif

TNM evreleme sisteminin 9. baskısı için önerilen değişiklikler kapsamında, N1 metastazların kapsamını ve sınıflamasını daha ayrıntılı hale getirmeyi amaçlanması beklenmiş; Bunun içinde N1 metastazların sayısal yoğunluğu, istasyon sayısı ve istasyon dağılımı gibi parametreler değerlendirilmesi; böylece N1a ve N1b ayrımı ile klinik kararlara daha doğrudan etki edecek şekilde revize edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür (49). Ancak 2024 yılında IASLC tarafından önerilen 9.TNM evrelemesinde N1 ile ilgili herhangi bir revizyona gidilmemiş, sadece N2 lenf nodu metastazı ile ilgili beklenen değişiklikler sağlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın gerçekleştirildiği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi üçüncü basamak bir hastanedir. Bir yılda 1600'ün üzerinde göğüs cerrahisi operasyonunun yapılmakta olup oldukça yüksek volümlü bir hastanedir. Çalışmamız için üniversitenin lokal Etik Kurul'undan onay alınmıştır ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır (Onay Tarihi:27.03.2025, Karar No:7/33).

3.1. Çalışma Populasyonu

Bu araştırma Ocak 2015 ile Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemizin göğüs cerrahisi kliniğinde ameliyat edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastaların prospektif olarak toplanmış verilerinin retrospektif analizi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın ana amacı, evre IIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış hastalarda prognozu detaylı bir şekilde değerlendirmektir. Çalışmaya, ameliyat sonrasında nihai patolojide 8. TNM Evrelemesine göre Evre IIB olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalarımızın cinsiyet, yaş, operasyon tarafı, operasyon şekli, tümör yerleşim yeri, tümör boyutu, komorbiditeleri, sigara kullanım hikayesi, Charlson Komorbidite İndeksleri (CCI), patolojik değerlendirmeleri, sağkalımları ve nüks bilgileri kaydedilmiştir.

Demografik bilgileri, cerrahi detayları, multimodal tedavi süreçleri ile sağkalım verileri analiz edilmiştir. Farklı hasta grupları arasında anlamlı değişiklikler incelenmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri:

- Araştırma, 18 ile 90 yaş arasında olup,
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evre IIB tanısına sahip olan hastaların verilerini kapsamaktadır.

Dışlanma Kriterleri:

- Çalışmadan dışlanma kriterleri arasında belirtilen yaş aralığına uymayanlar,
- Anatomik rezeksiyon uygulanmayanlar,
- Akciğer kanseri dışı diğer maligniteli olanlar,
- Tanı anında metastazı bulunan (M1) hastalar,
- Takibi eksik olan ya da verilerine ulaşılamayan kişiler yer almaktadır.

3.2. Veri Toplanması ve Hastaların Değerlendirilmesi

Protokoller kapsamında, hastaların ameliyat öncesi döneminde tomografi (BT), Pozitron emmisyon tomgrafisi (PET-BT) ve kraniyal MRI görüntülemeleri yapılmıştır. Bu dönemde, solunum fonksiyonu yeterliliği için SFT değerlendirmeleri ve DLCO yapılmıştır. Bu testlerle operabilitesi sınırda olan hastalar kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) için dış merkeze yönlendirilerek fizyolojik olarak in-operabl olanlar anatomik rezeksiyona uygun görülmemiştir. Hastalar operasyon öncesinde anestezi uzman hekimi tarafından görülmüş olup önerileri doğrultusunda komorbiditesi bulunan hastalar ilgili branş hekimine yönlendirilmiş ve görüşleri alınmıştır. 65 yaş üzerindeki veya kardiyovasküler sorun geçmişi bulunan hastaların detaylı kardiyolojik muayeneleri de sağlanmıştır. Tanı aşamasında, endobronşiyal lezyon şüphesi bulunan hastalar için FOB ile değerlendirme yapılmıştır.

Çalışmada yer alan hastalar genel anestezi altında çift lümenli entübasyon yöntemiyle cerrahi işlemlerine tabi tutulmuştur. Hastanın tümörüne göre lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi yapılmıştır. Hastalara intraoperatif sistematik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır.

Evrelemede 9. TNM sınıflandırması referans alınarak, evre IIB hastalıklarda neoadjuvan tedavi seçenekleri, onkoloji birimi ile birlikte değerlendirilmiştir. Ameliyat sonrasında, patolojik değerlendirme sonuçlarına dayanarak tedavi yaklaşımı yeniden gözden geçirilmiştir.

3.3. Sistemik Lenf Nodu Diseksiyon Tekniği

Akciğer rezeksiyonları video yardımlı torasik cerrahi (VATS) veya torakotomi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Lenf nodu diseksiyon tekniği Watanebe ve ark tanımladığı şekilde kabul edilmiştir (50). Sistemik lenf nodu diseksiyonunda sağ tümörlerde üst paratrakeal, alt paratrakeal, subkarinal, paraözefageal, pulmoner ligaman ve hiler lenf nodları alınırken, sol taraf tümörlerde ise sağ taraftaki lenf nodlarından farklı olarak aorta-pulmoner, para-aortik lenf nodları alınmıştır. Sol taraf tümörlerde paratrakeal lenf nodları alınmamıştır.

Ameliyat sonrasında adjuvan tedavi önerileri doğrultusunda onkoloji birimlerine danışılarak takip edilmiştir. Evre 2B odaklı hasta takibi, ilk 2 yıl boyunca üç aylık periyotlarla, daha sonra altı ayda bir olarak fizik muayene ve toraks BT takibi ile sağlanmıştır. Gerekli hallerde, ek tanı ve değerlendirme işlemleri uygulanarak çalışmanın hedeflerine ulaşılmıştır. Bu çalışma, evre 2B KHDAK'li hastalarda prognozun anlaşılmasına ilişkin değerli veriler sağlamayı amaçlamaktadır. Çalışmada N1 lenf nodları 2 grup altında değerlendirilmiştir. Tek istasyon N1 grubu (N1a) ve multiple N1 ise N1b olarak çalışmada ayrılmıştır.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada, sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak tanımlanırken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, kesikli değişkenler için ise frekanslar tercih edilmiştir. Hastaların sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edilmiş ve sağkalım farklılıkları Log-rank testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizlerde $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler, güncel ve kapsamlı bir istatistiksel yazılım olan IBM SPSS Statistics 26 programı aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, 396 akciğer kanseri hastasını (353 erkek, %89.1; 43 kadın, %10.9) kapsamaktadır. Hastaların ortalama yaşı 62.42 ± 8.66 yıl olarak belirlenmiştir. Hasta popülasyonunun 358'inde (%90.4) sigara öyküsü mevcutken, 38 hasta (%9.6) sigara kullanmamış veya kullanmıyordur. CCI "1" olan 257 hasta (%64.7), CCI "2"olan 105 hasta (%26.5), CCI "3" olan 25 hasta (%6.6) , CCI "4" olan 8 hasta (%2) ve CCI "5" olan 1 hasta (%0.3) saptanmıştır.

Rezeksiyon tarafına göre dağılım şu şekildedir: 204 hastaya (%51.5) sağ taraf, 192 hastaya (%48.5) ise sol taraf rezeksiyonu uygulanmıştır. Histolojik tanıya göre; 147 hasta (%37.1) adenokarsinom, 214 hasta (%54) skuamöz hücreli karsinom ve 35 hasta (%8.8) diğer histolojik tipler nedeniyle ameliyat edilmiştir. Cerrahi yaklaşım açısından; 346 hastaya (%87.4) torakotomi, 50 hastaya (%12.6) ise video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) uygulanmıştır. Gerçekleştirilen cerrahi prosedürler incelendiğinde; 319 hastaya (%80.6) lobektomi, 77 hastaya (%19.4) ise pnömonektomi yapıldığı görülmüştür. Sağ üst lobektomi, en sık uygulanan cerrahi prosedür olup, toplam 119 hastada (%30.1) gerçekleştirilmiştir. 97 hastada (%24.5) perinoral invazyon varken, 166 hastada (41.9) lenfatik invazyon , 136 hastada (%34.3) vasküler invazyon bulunmaktadır. 63 hastaya (%15.9) neoadjuvan tedavi verilmiştir.

Detaylı operasyon dağılımı tabloda sunulmuştur.

Tablo 11. Evre 2B'de yapılan Rezeksiyonlar

Evre IIB'de yapılan Rezeksiyonlar			
Değişkenler		N	%
Rezeksiyonlar	LLL	48	12.1
	LP	57	14.4
	LUL	84	21.2
	RİL	1	.3
	RLBL	21	5.3
	RLL	29	7.3
	RML	6	1.5
	RP	21	5.3
	RUBL	10	2.5
	RUL	119	30.1

Ortalama tümör çapı 4.42 ± 1.59 cm olarak ölçülmüştür. Lenf nodu metastazı açısından; 207 hasta (%52.3) N0, 189 hasta (%47.7) ise N1 evresinde bulunmaktadır. Hastaların TNM evrelemesine göre dağılımına baktığımızda, en sık rastlanan evre T3N0M0'dır ve bu evrede hastaların %52.3'ü bulunmaktadır. Bu, genel hasta grubunun yaklaşık yarısından fazlasının bu evrede olduğunu göstermektedir. Ardından, T2AN1M0 evresinde hastaların oranı %21 iken, T2BN1M0 evresinde ise hastaların oranı %10.1'dir. Daha düşük oranlar ise sırasıyla, T1BN1M0 ve T1AN1M0 evreleri ile T0N1M0 evresinde yer almaktadır. T1BN1M0 evresinde hastaların oranı %4.8 iken, T1AN1M0'de ise %3.8'dir. En düşük oran ise, yalnızca lenf nodu tutulumu olan, tümör olmadan görülen T0N1M0 evresinde, hastaların %1.3'ünü oluşturmaktadır. Hastaların TNM evreleri tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 12. Hastaların TNM evrelemesi

Hastaların TNM evrelemesi			
Değişkenler		N	%
TNM Evrelemesi	T0N1M0	1	.3
	T1AN1M0	3	.8
	T1BN1M0	19	4.8
	T1CN1M0	43	10.9
	T2AN1M0	83	21.0
	T2BN1M0	40	10.1
	T3N0M0	207	52.3

Çalışmada, ortalama sağkalım süresi 78.5 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise %60.7 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyete göre sağkalım oranları karşılaştırıldığında, erkeklerin ortalama sağkalım süresi 64.3 ay iken, kadınlarda bu süre 56.6 ay olarak bulunmuştur. Ancak, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p=0.060). Yaş grubuna göre değerlendirmede ise, 70 yaş altı hastaların ortalama sağkalım süresi

62.4 ay, 70 yaş üstü hastalarda ise 50.3 ay olarak saptanmış ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p=0.073).

Charlson komorbidite indeksi göre, 1-2 referans grubunda ortalama sağkalım 58.4 ay iken, indeks değeri >2 olan grubun sağkalımı 65.5 ay bulunmuş ve bu fark da anlamlı değildir (p=0.432). Histopatolojik incelemede ise, adenokarsinomlu hastalarda ortalama sağkalım 55.7 ay, skuamöz hücreli kanser hastalarında ise 61.6 ay bulunmuştur, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.137).

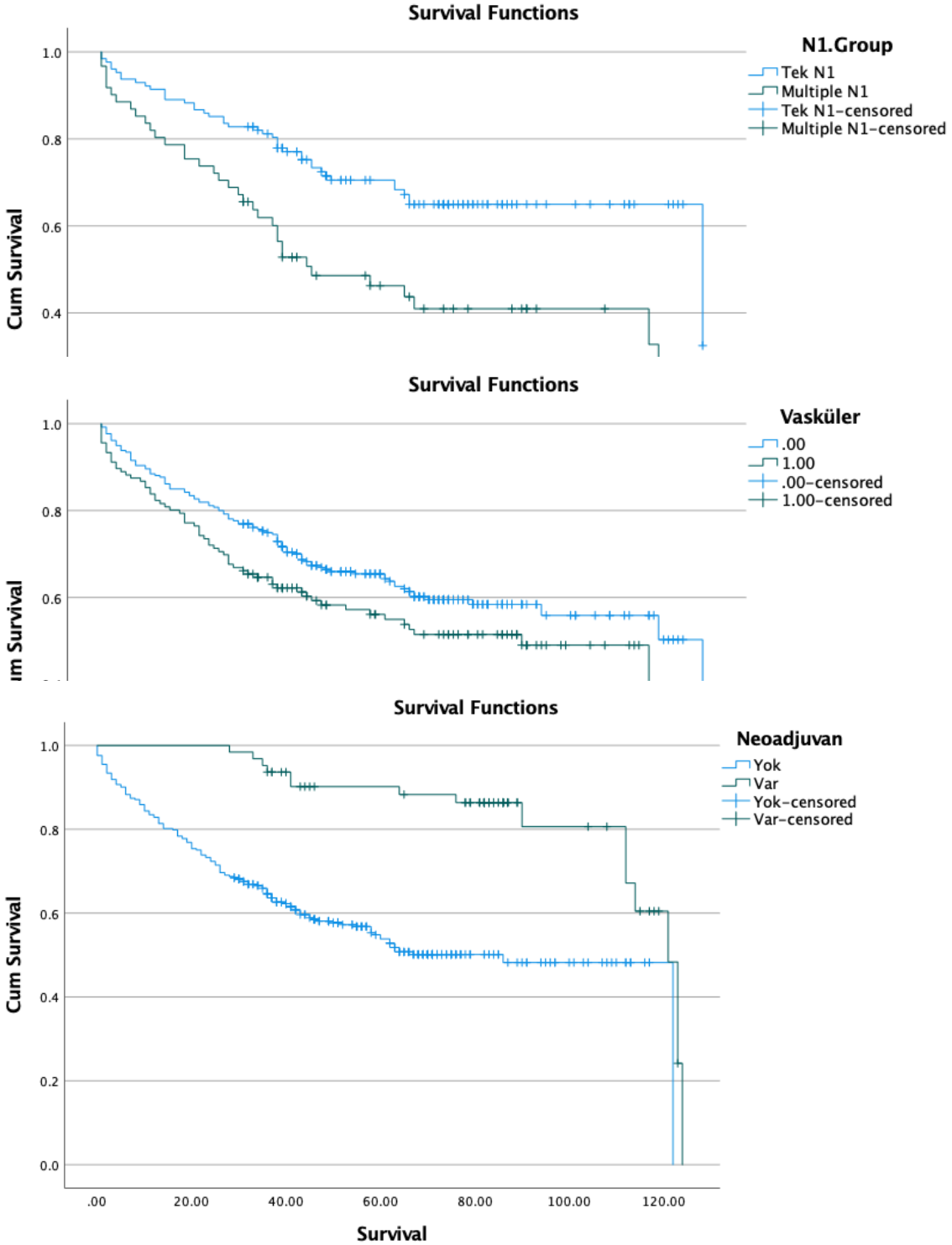
Cerrahi yöntemin sağkalıma etkisi incelendiğinde, lobektomi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süreleri 62.7 ay iken, pnömonektomi olanlarda bu süre 48.8 ay'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.025), yani lobektomi sağkalım açısından daha avantajlıdır. Nod metastaz durumu açısından, N0 grubunun ortalama sağkalım süresi 58.7 ay, N1 grubunda ise 61.3 ay bulunmuştur. N1 hastaların ise, özellikle tek N1 grup hastalarında sağkalım daha yüksektir (ortalama 68.3 ay, p<0.001). Çok sayıda N1 nodu olan grupta ise sağkalım süresi düşüktür (46.3 ay). Ayrıca, N durumunun yaşandığı ve yaşanmadığı gruplarda fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.379), ancak N1 grubu içinde tek ve çoklu nod metastazları arasında belirgin farklar vardır.

Perinöral ve vasküler invazyonun sağkalım üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir. Perinöral invazyon bulunan hastalarda sağkalım ortalama 61.5 ay iken, yok olanlarda 60.3 aydır ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.556). Ancak vasküler invazyon varlığında sağkalım 55 ay, yoksa 62.6 aydır ve bu fark anlamlıdır (p=0.040). Bu, vasküler invazyonun sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermektedir. En dikkat çekici faktörlerden biri de, neoadjuvan tedavinin sağkalım üzerindeki etkisidir. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların ortalama sağkalımı 88.3 ay olup, tedavi uygulanmayanlarda bu süre 54.8 ay olarak bulunmuştur. Bu fark son derece anlamlıdır (p<0.001), ve bu durum, neoadjuvan tedavinin sağkalımı belirgin şekilde artırdığını göstermektedir.T1N1 olan hastalarda ortalama sağkalım 87.7 ay (5 yıllık sağkalım %70,7) , T2N1 subgrubunda ortalama sağkalım 76.9 ay (5 yıllık sağkalım %59,2) ,T3N0 subgrubunda ortalama sağkalım 76,1 ay (5 yıllık sağkalım %58.7) (p=0.118).

Tablo 13. Sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

Sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi					
Değişkenler		**5 yıllık Sağkalım**	**Ortalama sağkalım (ay)**	**%95 CI**	**p-Değeri**
Cinsiyet	Erkek	64.3	76	71.3-82.3	0.060
	Kadın	56.6	73	78.8-107.7	
Yaş	<70 Yaş	62.4	81	75-87	0.073
	>70 Yaş	50.3	66	55-77	
CCI	1-2	58.4	77	70-93	0.432
	>2	65.5	79	71-87	
Histopatoloji	Adenokarsinom	55.7	72	64-81	0.137
	SCC	61.6	81	74-88	
Rezeksiyon	Lobektomi	62.7	81	75-86	0.025
	Pnömonektomi	48.8	67	56-79	
N Durumu	N0	58.7	76	68-83	0.379
	N1	61.3	81	73-88	
N1 Grup	Tek N1	46.3	90	81-98	<0.001
	Multiple N1	46.3	63	50-76	
N SubGrup	N0	58.7	76	68-83	0.024
	Tek N1	68.3	90	81-98	
TNM Evre	T1N1	70,7	87.7	76-98	0.188
	T2N1	59,2	76.9	67-86	
	T3N0	58.7	76,1	68-83	
Perinöral	Yok	60.3	77	71-83	0.556
	Var	61.5	80	70-91	
Lenfatik	Yok	61	80	74-87	0.272
	Var	59.9	75	67-83	

Vasküler	Yok	62.6	82	75-88	0.040
	Var	55	71	62-80	
Neoadjuvan Tedavi	Yok	54.8	73	75-78	<0.001
	Var	88.3	108	100-116	



Şekil SEQ Şekil * ARABIC 4. Neoadjuvan tedavinin Kaplan Meier Grafiği

üçte bir oranında artırdığı söylenebilir.

Vasküler invazyon ise, analize göre sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmayan faktörler arasında yer almaktadır (p=0.397). HR değeri 1.225 olup, bu da vasküler invazyonun hastanın sağkalımını belirgin biçimde etkilemediğine işaret etmektedir.

Tablo 14. Sağkalıma etki eden faktörlerin Cox regresyon analizi

Sağkalıma etki eden faktörlerin Cox regresyon analizi				
Değişkenler	p-Değeri	HR	95.0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Tek İstasyon N1	.000	2.382	1.492	3.803
Neoadjuvan Varlığı	.001	.251	.109	.577
Vasküler İnvazyon	.397	1.225	.766	1.959

140 hastada (%64.6) nüks meydana gelmiştir. Hastalıksız sağkalım süresi ortalama 50.6 ay olarak saptanmıştır . 5 yılık sağkalım %39.1 olarak izlenmiştir. erkeklerin ortalama hastalıksız sağkalımı 46-53 ay, kadınların ise 46-66 ay arasında değişmektedir (p=0.202). Yaş da hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir; 70 yaş altındaki hastaların ortalama sağkalımı 50 ay iken, 70 üzerindekilerde 53 ay olarak bulunmuştur (p=0.537). Histopatolojik analizde ise, adenokarsinomlu hastaların hastalıksız sağkalımı anlamlı şekilde daha düşük olup, ortalama 43 ay iken, skuamöz hücreli karsinomlu hastaların hastalıksız sağkalımı 55 ay olarak tespit edilmiştir (p=0.002). Bu sonuç, adenokarsinom türünün daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir.

Cerrahi yönteme ilişkin verilerde, lobektomi uygulanan hastaların hastalıksız sağkalımı ortalama 50 ay iken, pnömonektomi uygulanan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 52 ay olarak ortaya çıkmıştır; bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0.694). N durumu ise hastalıksız sağkalım açısından belirleyici olmamış olup, N0 hastaların ortalama sağkalımı 49 ay iken, N1 hastalarda 51 aydır; ayrıca, tek N1 grubu hastaların hastalıksız sağkalımı 54 ay, çok N1 hastalarının ise 43 ay olarak saptanmıştır, ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.501 ve p=0.219). Aynı şekilde, N0 ve N1 grupları karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark yoktur (p=0.256).

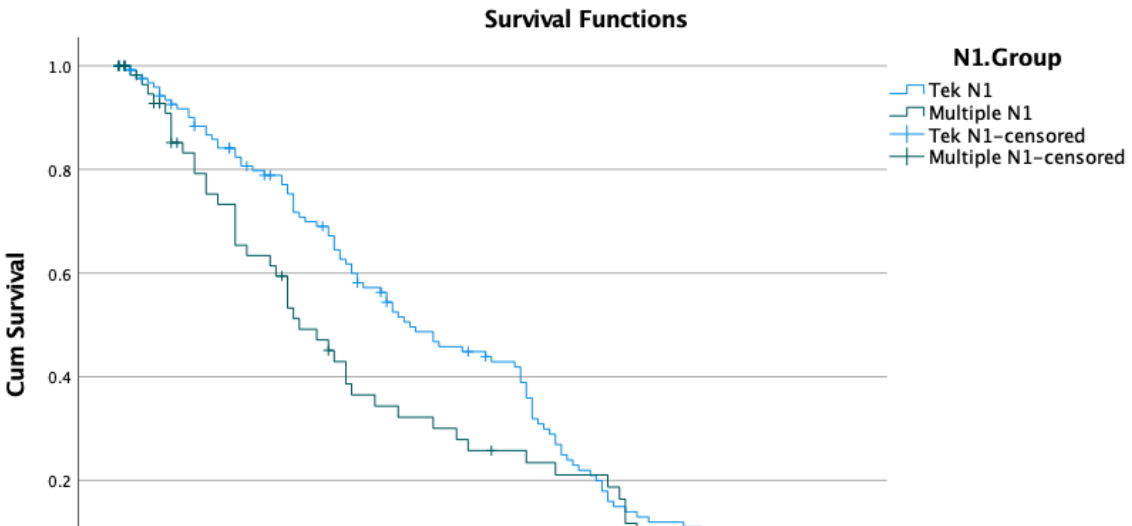
Bununla birlikte, hastalıksız sağkalımı etkileyen önemli bir faktör, neoadjuvan

tedavidir. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda hastalıksız sağkalımı ortalama 71 ay iken, tedavi almayan hastaların hastalıksız sağkalımı 45 ay olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak çok anlamlıdır (p<0.001).

Tablo 15. Hastalıksız sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

Hastalıksız sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi					
Değişkenler		**5 yıllık Sağkalım**	**Ortalama sağkalım (ay)**	**%95 CI**	**p-Değeri**
Cinsiyet	Erkek	39	39	46-53	0.202
	Kadın	40.7	56	46-66	
Yaş	<70 Yaş	39.5	50	46-53	0.537
	>70 Yaş	37.3	53	45-60	
Histopatoloji	Adenokarsinom	29	43	38-48	0.002
	SCC	46	55	50-60	
Rezeksiyon	Lobektomi	38.4	50	46-53	0.694
	Pnömonektomi	42.4	52	44-60	
N Durumu	N0	39.3	49	45-54	0.501
	N1	39.1	51	46-56	
N1 Grup	Tek N1	44.9	54	48-60	0.219
	Multiple N1	25.8	43	34-53	
N Grup	N0	39.3	49	45-54	0.256
	Tek. N1	44.9	54	48-60	
Neoadjuvan Tedavi	Yok	33.2	45	42-49	<0.001
	Var	64.6	71	62-79	

is
ha
bu



etkili olabileceğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Evre IIB Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) hastalarında sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin ayrıntılı analizini yapmak ve TNM evreleme sisteminin bu hasta grubundaki yeterliliğini sorgulamak amacıyla planlanmıştır. TNM 8. baskıya göre Evre IIB, hem T3N0 hem de T1-2N1 tümörleri kapsamaktadır. Ancak bu iki klinik tablo arasında gerek biyolojik davranış gerekse sağkalım açısından anlamlı farklar bulunmaktadır. Literatürde birçok çalışma, bu iki alt grubun prognoz açısından önemli farklılıklar gösterdiğini, bu nedenle aynı evre altında sınıflandırılmasının yetersiz olduğunu öne sürmektedir (55,56). Çalışmamızda da bu farklar istatistiksel verilerle ortaya konmuş ve literatürle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 396 hastanın büyük çoğunluğu erkektir (%89.1) ve ortalama yaş 62.42 ± 8.66 yıldır. Bu durum, KHDAK'nin erkeklerde daha sık görüldüğünü ve ileri yaş hastalığı olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu bazı çalışmalarda belirtilmişse de, bizim çalışmamızda erkek hastalarda ortalama sağkalımın kadınlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (64.3 ay vs 56.6 ay; p=0.060). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, erkek hastaların daha sık takip edilmesi veya daha erken tanı alması gibi nedenlerle açıklanabilir.

Yaş açısından yapılan değerlendirmede ise, 70 yaş altı hastalarda ortalama sağkalım 62.4 ay iken, ≥70 yaş grubunda bu sürenin 50.3 aya düştüğü görülmektedir. Yaş arttıkça sağkalım süresinin azalması, yaşla birlikte artan komorbid durumlar, azalmış fizyolojik rezerv ve tedaviye toleransın azalması ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olması, belki de hasta grubunun yaş dağılımının dengeli olmamasından ya da örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Yaşın prognoz üzerindeki etkisinin daha net ortaya konabilmesi için yaşa göre gruplandırılmış daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu durum, Evre IIB KHDAK'de sağkalımı belirleyen esas faktörlerin tümörle ilişkili değişkenler olduğunu göstermektedir.

Suzuki ve arkadaşları, T3N0 alt grubunun sağkalımının T1-2N1 alt grubuna göre daha iyi olduğunu ve bu nedenle ayrı evrelerde değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir (55). Benzer şekilde, Detterbeck ve Socinski tarafından yapılan çalışmalar da, anatomik temelli evreleme sisteminin klinik gerçekliği her zaman yansıtamayabileceğini vurgulamaktadır (56). Bu bağlamda çalışmamızda da hem T hem N komponentlerinin prognostik anlamı irdelenmiş, evreleme sistemine yönelik yeni öneriler literatür ışığında tartışılmıştır.

Bu analizlerde yalnızca sağkalım süreleri değil, aynı zamanda hastalıksız sağkalım, nüks oranları, histopatolojik alt tipler, cerrahi yaklaşım türü, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, Charlson Komorbidite İndeksi ve neoadjuvan tedavi uygulanıp uygulanmadığı gibi çok sayıda klinik değişken incelenmiştir. Çalışma bulguları, bu parametrelerin her birinin prognozu belirlemede farklı derecelerde etkili olduğunu göstermiştir.

Histopatolojik alt tipe göre değerlendirmede, çalışmamızda en sık görülen alt tipler adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. Sayan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da adenokarsinom alt tipinin nüks oranlarının daha yüksek olduğu ve bu durumun genel sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (57). Bu veriler, çalışmamızda elde edilen daha kısa hastalıksız sağkalım süreleri ile tutarlılık göstermektedir. Skuamöz hücreli tümörlerde genel sağkalım süresi adenokarsinomlara kıyasla daha uzun olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak hastalıksız sağkalım açısından fark istatistiksel olarak

anlamlıdır (55 ay vs 43 ay; p=0.002). Bu bulgular, adenokarsinomun biyolojik olarak daha agresif seyirli olabileceğini göstermektedir.

Adenokarsinomun daha erken hematolojik yayılım göstermesi, periferik yerleşimli olması ve bazı moleküler alt tiplerde tedaviye yanıtsızlık gibi nedenlerle daha kötü prognoza sahip olabileceği bilinmektedir. Bu durum, özellikle EGFR mutasyonlu veya ALK translokasyonlu alt tiplerde hedefe yönelik tedavi imkanı olsa da, erken metastaz ve nüks eğilimini ortadan kaldırmamaktadır. Literatürde de adenokarsinomun nüks oranlarının daha yüksek, genel sağkalım oranlarının ise daha düşük olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (58,59).

Cerrahi yöntem incelendiğinde, çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna lobektomi uygulanmıştır. 'Outcomes of Surgically Treated Patients with Stage IIB NSCLC' başlıklı çalışmada da benzer bir eğilim gözlenmiş, lobektomi yapılan hastalarda genel sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, pnömonektomi uygulanan hastaların genellikle daha büyük ya da santral yerleşimli tümörlere sahip olduğu ve bu durumun prognozu olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (60). Lobektomi uygulanan hastalarda genel sağkalım süresi 62.7 ay iken, pnömonektomi yapılan hastalarda bu süre 48.8 ay olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.025). Bununla birlikte hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.694). Bu sonuçlar, pnömonektomi yapılan hastaların anatomik olarak daha santral yerleşimli, invaziv ya da komplike tümörlere sahip olabileceğini göstermektedir.

Lobektomi, özellikle fonksiyonel rezervi sınırlı olan hastalarda tercih edilen cerrahi yöntem olup, postoperatif morbidite ve mortalite oranlarının daha düşük olması nedeniyle öncelikli tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Literatürde de lobektominin daha az komplikasyon ve daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, pnömonektominin postoperatif komplikasyon oranını anlamlı ölçüde artırdığı ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (61). Ayrıca pnömonektomi sonrası gelişen pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği gibi komplikasyonların hastaların uzun dönem prognozunu etkileyebileceği de bilinmektedir.

Lenf nodu tutulumu, Evre IIB evrelemesinin en belirleyici unsurlarından biridir. Çalışmamızda, N0 ile N1 hastalar arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı

değildir (58.7 ay vs 61.3 ay; p=0.379). Ancak lenf nodu tutulum tipi (tek istasyon N1a vs multiple istasyon N1b) önemli bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. N1 pozitifliğinin subgrup analizinde, tek istasyon N1 tutulumu olan hastalar, multiple N1 istasyona sahip hastalara kıyasla belirgin olarak daha uzun sağkalıma sahiptir (68.3 ay vs 46.3 ay; p<0.001). Bu bulgu, Sayar ve arkadaşlarının raporladığı ve tek istasyon N1 hastalarının daha iyi prognoza sahip olduğunu gösteren çalışmalarıyla uyumludur (62).

Multiple istasyonlu N1 tutulumu olan hastalarda sağkalımın düşüklüğü, bazı çalışmalarda N2 hastalarla benzer düzeyde risk taşıdığını ortaya koymuştur. Cerfolio ve Bryant da, multiple N1 istasyonunun bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu belirlemiştir (63). Bizim çalışmamızda da bu veri doğrulanmış ve Cox regresyon analizinde HR: 2.382 (p<0.001) olarak bulunarak bağımsız prognostik faktör olarak ortaya konmuştur.

Lenf nodu metastazı ile ilişkili olarak Zhou ve arkadaşları, nod sayısı ve oranının klasik anatomik sınıflamadan daha iyi prognostik bilgi sağladığını belirtmişlerdir (64). Bizim bulgularımız da bu görüşü desteklemektedir; çünkü sadece nodal metastazın varlığı değil, metastatik nod sayısı ve dağılımı da sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahiptir.

Özellikle neoadjuvan tedavinin sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığı görülmüştür. Neoadjuvan tedavi alan hastalarda ortalama genel sağkalım 88.3 ay, hastalıksız sağkalım ise 71 ay olarak bulunmuştur. Tedavi almayan grupta ise bu süreler sırasıyla 54.8 ay ve 45 ay olarak hesaplanmıştır (p<0.001). Bu bulgular, neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur (88.3 ay vs 54.8 ay; p<0.001). Benzer şekilde, hastalıksız sağkalım açısından da anlamlı fark saptanmıştır (71 ay vs 45 ay; p<0.001). Bu sonuçlar, neoadjuvan tedavinin Evre IIB hastalarda yalnızca tümörün küçültülmesi değil, aynı zamanda sistemik mikrometastazların baskılanması açısından da etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Zhou ve arkadaşları da çalışmalarında neoadjuvan tedavinin mikrometastatik hastalığı baskılayarak küratif cerrahinin etkinliğini artırdığını belirtmektedir (64).

Bu bağlamda, son yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalarda da neoadjuvan tedavi alan hastaların genel sağkalım ve rekürrens oranlarında belirgin düzelme

gözlenmiştir. Özellikle multiple N1 istasyonu olan hastalarda neoadjuvan tedavinin sağkalıma etkisi daha belirgin olmuştur (65). Neoadjuvan tedavinin sağladığı tümör regresyonu, cerrahi rezeksiyonun başarısını da artırmakta ve cerrahi sınırların negatif olma olasılığını yükseltmektedir.

Cerfolio ve Bryant'ın çalışmalarında adjuvan veya neoadjuvan tedavi almayan hastaların sağkalımının anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir (63). Bu nedenle, Evre IIB hastalarında yüksek riskli gruplar belirlenerek neoadjuvan tedavi stratejilerinin daha yaygın ve standart hale getirilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, optimal kemoterapi rejimi ve siklus sayısı konusunda literatürde tartışmalar hala devam etmektedir.

Vasküler invazyon, tümör hücrelerinin damar içine yayılımını ifade eder ve sistemik metastaz potansiyelini artıran önemli bir patolojik özelliktir. Çalışmamızda vasküler invazyonu olan hastalarda genel sağkalım 55 ay, olmayanlarda ise 62.6 ay olarak bulunmuş, fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.040). Ancak bu değişken cox regresyon analizinde anlamını yitirmiştir (HR: 1.225; p=0.397). Bu sonuç, vasküler invazyonun diğer faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ve izole bir prognostik gösterge olarak yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşın, perinöral invazyonun prognoz üzerindeki etkisi daha sınırlı bulunmuştur. Çalışmamızda perinöral invazyon varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.556). Ancak bazı literatürlerde, perinöral invazyonun özellikle lokal nüks açısından anlamlı olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, bu parametrelerin daha büyük örneklemlerle değerlendirilmesi önerilmektedir (66).

Genel olarak, Evre IIB KHDAK hastalarının 5 yıllık sağkalım verileri %60.7 olarak saptanmıştır. Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, Evre IIB hastalarının alt gruplara ayrılması gerektiği, özellikle T3N0 ve T2bN1 gibi kombinasyonların sağkalım farkları açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir. Yin'in çalışmasında, T3N0 alt grubunun sağkalımı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, bu da TNM sisteminde Evre IIB alt sınıflandırmasının gerekliliğine işaret etmektedir (67). Bu oran, mevcut literatürle paralellik göstermekte ve Sezen CB ve ark. çalışmasında bildirilen oranlarla benzerlik taşımaktadır (68). Bununla birlikte, alt grup analizlerinde ortaya çıkan belirgin farklılıklar, bu genel oranların her hasta

grubunu yeterince temsil edemeyeceğini göstermektedir. Özellikle multiple istasyon N1 tutulumu olan hastalarda sağkalım %30'ların altına düşerken, tek istasyon N1 veya N0 hastalarında %70'e yaklaşmaktadır. Bu farklılık, tek bir evre tanımının tüm hasta grubunu açıklamada yetersiz kaldığını bir kez daha ortaya koymaktadır.

Bu noktada, TNM sınıflamasında yer alan anatomik temelli N tanımının yerine, nod sayısı ve oranına dayalı sınıflandırmaların dahil edilmesi önerilebilir. Zhou ve arkadaşlarının önerdiği şekilde lenf nodu sayısına ve oranına göre yapılan yeniden sınıflandırmalar, Yang Y ve arkadaşlarının 'Can stage IIB non-small cell lung cancer be divided into subgroups?'' başlıklı çalışmasında önerilen modelleme yaklaşımlarıyla da örtüşmektedir. Bu çalışmada, Evre IIB hastalarının alt gruplara ayrılmasının, sağkalım farklarını daha doğru yansıttığı ve tedavi kararlarını kişiselleştirmede daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Özellikle T3N0 ve T2bN1 gibi alt tiplerin birbirinden ayrılması, tedavi protokollerinin planlanmasında yol gösterici olabilir (69). Bu durum hem hastaların risk gruplarını daha iyi tanımlamakta hem de tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesini kolaylaştırmaktadır (64). Özellikle multimodal tedavi kararı verilirken bu alt sınıfların dikkate alınması, prognozu iyileştirecek daha etkili tedavi protokollerinin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

Ayrıca, bu veriler ışığında klinik pratiğe yönelik olarak, Evre IIB hastalarının yalnızca evre başlığına göre değil, histolojik alt tip, nodal dağılım, cerrahi yöntem ve adjuvan/ neoadjuvan tedavi öyküsü dikkate alınarak multidisipliner konseylerde bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Limitasyonlar

Çalışmamızın retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve tek merkezli olması çalışmamızın limitasyonlarıdır.

SONUÇ

Bu çalışma, Evre IIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin çok boyutlu bir analizini sunmakta ve bu evreye dahil edilen hastaların homojen bir klinik grubu temsil etmediğini açık biçimde ortaya koymaktadır. Mevcut TNM 8. baskı evreleme sistemi, T3N0 ve T1-2N1 tümörlerini aynı evre altında toplamaktadır; oysa çalışmamızın bulguları, bu alt gruplar arasında anlamlı sağkalım farklılıkları bulunduğunu göstermektedir. Bu durum, evreleme sisteminde daha ayrıntılı bir alt sınıflandırmanın gerekliliğini gündeme getirmektedir.

Lenf nodu tutulumunun sadece varlığı değil, aynı zamanda tutulumun kapsamı (tek veya multiple istasyon) ve anatomik dağılımı, sağkalım üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Özellikle tek istasyon N1 hastalarının daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olması, nodal yükün daha hassas biçimde sınıflandırılmasının klinik anlamını güçlendirmektedir. Histolojik alt tipler incelendiğinde, adenokarsinomun daha yüksek nüks oranları ile seyretmesi ve daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirilmesi, tümör biyolojisinin tedavi stratejileri üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

Cerrahi yöntemlerin karşılaştırıldığı analizlerde, lobektominin pnömonektomiye kıyasla daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuş, bu da cerrahi kararların anatomik uygunluk kadar uzun dönem sonuçlar dikkate alınarak verilmesi gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, neoadjuvan tedavi uygulanan hastalarda hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım süresinin anlamlı şekilde daha uzun olması, multimodal yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, özellikle yüksek riskli hastaların tanımlanarak daha agresif tedavi protokolleriyle yönetilmesi gerektiği yönündeki literatürle de örtüşmektedir.

Sonuç olarak, Evre IIB KHDAK hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerin kompleks yapısı göz önünde bulundurulduğunda, mevcut evreleme sisteminin yeniden yapılandırılması ve tedavi planlamasının bireyselleştirilmesi kaçınılmaz görünmektedir. Tümörün anatomik özelliklerinin yanı sıra nodal dağılım, histolojik

yapı ve uygulanan tedavi stratejilerinin birlikte değerlendirilmesi, hasta bazlı optimal yaklaşımı mümkün kılacaktır. Gelecekte yapılacak, daha geniş örneklemlere sahip, prospektif ve moleküler düzeyde detaylı analizler içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür veriler, hem evreleme sistemlerinin revizyonunu destekleyecek hem de klinik karar verme süreçlerinin daha kanıta dayalı bir zemine oturmasını sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1) Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 74(3),229–263. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2) De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. Transl lung cancer Res. 2018;7(3):220-233. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06
3) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(1):39-51.
4) Rami-Porta, R., Nishimura, K. K., Giroux, D. J., Detterbeck, F., Cardillo, G., Edwards, J. G., Fong, K. M., Giuliani, M., Huang, J., Kernstine, K. H., Sr, Marom, E. M., Nicholson, A. G., Van Schil, P. E., Travis, W. D., Tsao, M. S., Watanabe, S. I., Rusch, V. W., Asamura, H., & Members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee and of the Advisory Boards, and Participating Institutions (2024). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 19(7), 1007–1027. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.02.011
5) Zhang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Xing Y, Lee JJ, Kim ES, William WN Jr. Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. J Thorac Oncol. 2015 Apr;10(4):682-90. doi: 10.1097/JTO.0000000000000456. PMID: 25590605; PMCID: PMC4368494.
6) Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017 Jan;151(1):193-203. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780786.
7) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, ve ark. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660
8) T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri
9) GLOBOCAN Türkiye Verileri. Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf
10) Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
11) National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/

12) Loomis, Dana, et al. "Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs." Occupational and environmental medicine 75.8 (2018): 593-603.
13) IARC. Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2013. https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr221_E.pdf
14) Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, ve ark. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature. 2008;452(7187):633–637. doi:10.1038/nature06885
15) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th edition, volume 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021 doi: 10.1002/ijc.33597
16) Schrevens L, et al. Clinical prognostic factors in NSCLC. Lung Cancer. 2004;45(Suppl 2):S25–S34. doi:10.1016/j.lungcan.2004.02.009
17) World Health Organization. Cancer Fact Sheet. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
18) National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395–409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
19) de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med. 2020;382(6):503–513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
20) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2021;325(10):962–970. doi:10.1001/jama.2021.1117
21) Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(5):330–338. doi:10.7326/M13-2771
22) Kanaji, Nobuhiro, et al. "Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer." World journal of clinical oncology 5.3 (2014): 197.
23) Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest. 1997;111(6):1710–1717. doi:10.1378/chest.111.6.1710
24) MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung AN, Mayo JR, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. Radiology. 2017;284(1):228–243. doi:10.1148/radiol.2017161659
25) Kim, Minjae, et al. "Diagnostic yield of staging brain MRI in patients with newly diagnosed non–small cell lung cancer." Radiology 297.2 (2020): 419-427.
26) Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. Lancet Oncol. 2009;10(7):655–664. doi:10.1016/S1470-2045(09)70154-2
27) Collins, Lauren G., et al. "Lung cancer: diagnosis and management." American family physician 75.1 (2007): 56-63.
28) Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e142S–e165S. doi:10.1378/chest.12-2353

29) Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya H, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound: current clinical applications and future directions. Lancet Respir Med. 2013;1(6):354–363. doi:10.1016/S2213-2600(13)70105-8
30) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th edition, Volume 5. Lyon: IARC; 2021. doi:10.1002/ijc.33597
31) Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. J Mol Diagn.2018;20(2):129–159. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.11.004
32) Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Cell. 2020;183(6):1665–1683. doi:10.1016/j.cell.2020.10.011
33) Chetta, Alfredo, et al. "Respiratory effects of surgery and pulmonary function testing in the preoperative evaluation." ACTA BIOMEDICA-ATENEO PARMENSE 77.2 (2006): 69.
34) 29. Sezen, Celal Buğra, et al. "Is surgical treatment effective option for survival of small cell lung cancer?." Current Thoracic Surgery 3.3 (2018).
35) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Lancet. 2008;371(9609): 675–684. doi:10.1016/S0140-6736(08)60384-4
36) Timmerman R, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA.2010;303(11):1070–1076. doi:10.1001/jama.2010.261
37) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
38) Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med.2022;386(21):1973–1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170
39) Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220–2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
40) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
41) Rami-Porta R, Call S, Obiols C, et al. Lung cancer staging: A concise update. European Respiratory Journal. 2018;51(1):1800190. doi:10.1183/13993003.00190-2018
42) Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193–203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010
43) Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumours: Impact of Advances Since 2015. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(5):679–693. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.022
44) Shapiro M, et al. Impact of Lymph Node Retrieval on Staging and Survival. Annals of Thoracic Surgery. 2016;101(1):147–153. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.06.084
45) Hu F, et al. Prognostic value of different N1 lymph node zones in pN1M0 non-small cell lung cancer. Scientific Reports. 2021;11:21606. doi:10.1038/s41598-021-01136-2
46) Ruiter, J., de Langen, A., Monkhorst, K., Veenhof, A., Klomp, H., Smit, J., … Hartemink, K. (2024). Survival difference between patients with single versus multiple metastatic

lymph nodes and the role of histology in pathological stage II-N1 non-small cell lung cancer. *Acta Chirurgica Belgica*, *124*(5), 387–395. https://doi.org/10.1080/00015458.2024.2322243

47) Darling GE, et al. ACOSOG Z0030: Nodal evaluation in resectable NSCLC. Chest. 2011;139(5):1124–1129. doi:10.1378/chest.10-2305
48) Ichinose J, et al. Prognostic implications of node-negative vs. node-positive stage IIB NSCLC. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2021;59(4):877–884. doi:10.1093/ejcts/ezaa297
49) Asamura H, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the 8th Edition of the TNM Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(12):1675–1684. doi:10.1097/JTO.0000000000000678
50) Shun-ichi Watanabe, Hisao Asamura, Kenji Suzuki, Ryosuke Tsuchiya, The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread, Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, Volume 4, Issue 2, April 2005, Pages 106–109, https://doi.org/10.1510/icvts.2004.098814
51) Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.
52) May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(12)
53) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
54) Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. Jpn J Clin Oncol. 2017;47(9):863-9.
55) Suzuki M, Yoshida S, Moriya Y, et al. Single T factors predict survival of patients with resected stage-IIB non-small-cell lung cancers. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;39(5):745–748. doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.014
56) Detterbeck FC, Socinski MA. Staging non-small cell lung cancer: IIB or not IIB?. Chest. 1997;112(1):229–230. doi:10.1378/chest.112.1.229
57) Sayan M, Valiyev E, et al. Prognostic significance of histological subtypes in Stage IIB NSCLC: a multicenter experience. Lung Cancer. 2020;149:95–101. doi:10.1016/j.lungcan.2020.09.001
58) Sayan M, Valiyev E, Bas A, et al. Outcomes of Surgically Treated Patients with Stage IIB Non-small Cell Lung Cancer. Indian J Surg. 2020;82(6):1026–1031. doi:10.1007/s12262-020-02084-3
59) Jin Y, Wang H, Ren Y, et al. Prognostic factors in resected pathological N1-stage II nonsmall cell lung cancer: A multi-institutional study. Thorac Cancer. 2018;9(5):582–590. doi:10.1111/1759-7714.12659
60) Valiyev E, et al. Outcomes of Surgically Treated Patients with Stage IIB Non-small Cell Lung Cancer. Lung India. 2021;38(4):312–318. doi:10.4103/lungindia.lungindia_382_20
61) Thomas PA, Berbis J, Baste JM, et al. Pneumonectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg.

2015;149(1):73–82.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.07.109
62) Sayar A, Turna A, Kilicgun A, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic multiple-station N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25(3):434–438. doi:10.1016/j.ejcts.2003.12.005
63) Cerfolio RJ, Bryant AS. Predictors of survival and disease-free survival in patients with resected N1 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007;84(1):182–190. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.03.030
64) Zhou B, Zang R, Zhang M, et al. The Number of Metastatic Lymph Nodes or the Currently Used Nodal Stage Classification: Which Is a Better Prognostic Factor in Resected Non–Small Cell Lung Cancer?. J Thorac Oncol. 2011;6(2):310–318. doi:10.1097/JTO.0b013e318208c3b6
65) Bugra A, et al. Prognostic Factors in Stage IIB Non-Small Cell Lung Cancer according to the 8th Edition of TNM Staging System. J Thorac Dis. 2022;14(5):1478–1488. doi:10.21037/jtd-22-227
66) Wang Y, et al. Prognostic significance of perineural invasion in resected non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2020;110(3):863–870. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.12.023
67) Yin Y, et al. Prognostic significance of subclassification of stage IIB lung cancer: a retrospective study of 226 patients. Oncotarget. 2017;8(28):45777–45783. doi:10.18632/oncotarget.16673
68) Sezen CB, Kocaturk CI, Bilen S, et al. Factors affecting survival after resection of stage IIB non-small cell lung cancer. Curr Thorac Surg. 2022;7(1):35–41. doi:10.26663/cts.2022.006
69) Yang Y, et al. Can stage IIB non-small cell lung cancer be divided into subgroups?. Thorac Cancer. 2022;13(9):1276–1284. doi:10.1111/1759-7714.14