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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Yener YÖRÜK

T1-T3N0M0 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE HİSTOPATOLOJİK FAKTÖRLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Sedat KOÇAL

EDİRNE–2010

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sağladığı sayısız katkıları ve yol göstericiliği ile beni yetiştiren, Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Yener YÖRÜK'e, bizlere duyduğu güven ile sahip olduğu sonsuz cerrahi birikimini paylaşan ve yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Rüstem MEMEDOV'a, mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan değerli ağabeyim ve hocam Yrd. Doç. Dr. Yekta Altemur KARAMUSTAFAOĞLU'na, birlikte çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tezimin istatistiksel değerlendirmesi için Doç. Dr. Necdet SÜT'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ** 3
- **PATOLOJİ** 4
- **AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME** 8
- **AKCİĞER KANSERİNDE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER** 13

GEREÇ VE YÖNTEMLER 15

BULGULAR 17

TARTIŞMA 23

SONUÇLAR 28

ÖZET 30

SUMMARY 32

KAYNAKLAR 34

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında en yüksek *mortaliteye* neden olan kanserdir (1). Akciğer kanseri ülkemizde erkeklerde sıklık sıralamasında birinci sıradayken, kadınlarda beşinci sırada yer almaktadır (2).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, akciğer kanserlerinin yaklaşık %80 kadarını oluşturur (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yassı hücreli *karsinoma*, *adenokarsinoma* ve büyük hücreli *karsinoma* olmak üzere başlıca üç tipi bulunmaktadır (1).

Yassı hücreli *karsinoma* tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve diğer tiplere göre *lokal* kalma eğilimindedir (1,3). Tedavi sonrası *lokal nüksler* daha fazladır (3).

Adenokarsinomalar ve büyük hücreli *karsinomalar* tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ını oluşturur. *Adenokarsinomalar* sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen tiptir (3).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tanı esnasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması, önemli kilo kaybının olmaması (%5'ten daha az kilo kaybı olması) iyi *prognostik* faktörlerdir (1).

Bunlara ek olarak *Plazma laktat dehidrojenaz, albümin, prealbümin, hemoglobin, trombosit* ve *lökosit* sayımı değerleri, *Erb B2, hepatosit growth* faktör*, vasküler endotelyal growth* faktör seviyeleri, *Bcl2* pozitifliği ve *K Ras mutasyonu* varlığı, *perinöral invazyon,* kan damarı *invazyonu* veya *lenfatik invazyon* varlığı, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalıma etkisi araştırılan *prognostik* faktörlerdir.

Bu çalışmada amaç; şu ana kadar üzerinde çok fazla çalışma yapılmayan patolojik faktörlerin *lenfatik* ve *metastatik* yayılımı olmayan T1–3N0M0 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda; *arteryel, venöz, lenfatik* damar ve *nöral invazyonun* sağkalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmekte olan bazı ülkelerde, her yaş grubunda oranı artmaya devam eden akciğer kanserinin, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görüldüğü ve her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin başında yer aldığı bilinmektedir (4).

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın 2004–2006 yılları Türkiye Kanser *insidansı* raporunda (2) akciğer kanseri erkeklerde tüm kanserler içinde %27 oranla en sık gözlenen kanserken, kadınlarda ise %5 oranla beşinci sıklıkta gözlenen kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri ve bazı batı ülkelerinde son yıllarda erkeklerde akciğer kanseri sıklığının azaldığı, ancak kadınlarda sigara içiminin artmasına bağlı olarak sıklığının artmaya devam ettiği izlenmektedir (3).

Akciğer kanseri bir erişkin yaş hastalığıdır. Otuz beş ve 60 yaşlar arasında her 5 yılda sıklığı iki katına çıkar ve bu yaştan sonra 75 yaşına kadar artmaya devam eder (3).

Akciğer kanseri *etiyolojisinde* en önemli faktör sigaradır (5). Sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki 1950 ve 1960'lı yıllarda yapılan *epidemiyolojik* çalışmalarla ortaya konmuştur. Sigara akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat artırmaktadır. Risk, sigara içme süresi, toplam içilen sigara miktarı, sigaraya başlama yaşı ve içilen sigaranın tipine göre değişir. On paket-yıldan fazla sigara içenlerde ölüm sıklığı içmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır. Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri gelişme riski 15 yılda sigara içmeyenlere yakın bir düzeye inmektedir.

Aktif sigara içiminden sonra akciğer kanserinin en önemli ikinci risk faktörü pasif sigara maruziyetidir (5). Pasif içicilik akciğer kanseri gelişmesi riskini yaklaşık 2 kat artırmaktadır.

Ülkemizde akciğer kanseri *etiyolojisinde* rol oynayan bir diğer önemli faktör asbest maruziyetidir (1,5). Asbest ısıya aşınmaya ve kimyasal maddelere karşı çok dayanıklı lifli yapıda bir mineraldir ve halk arasında ak toprak, çorak toprak adlarıyla da bilinmektedir. Asbest, hava yoluyla taşınan asbest liflerıyle karşılaşan kişilerde, özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir *karsinojendir* (5). Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat artırmaktadır. Akciğer kanserinin yaklaşık %3–4 kadarının asbest maruziyetine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

Radon gazı akciğer kanseri *etiyolojisinde* rol oynayan bir diğer faktördür (5). Radyum 266'nın parçalanma ürünü olan radon renksiz ve kokusuz bir gaz olup; toprak ve kayalarda doğal olarak bulunmaktadır.

Şehirlerde hava kirliliğinin akciğer kanserine neden olduğu öne sürülmekte ve bunda da özellikle oluşan duman içerisinde yer alan *polisiklik hidrokarbonların* rol oynadığı düşünülmektedir. Hava kirliliğinin akciğer kanseri gelişimindeki rolü hakkındaki bilgiler yetersiz olmasına rağmen akciğer kanserine bağlı ölüm oranı şehirde yaşayanlarda kırsal alanda yaşayanların 2 katı kadardır (5).

Diffüz akciğer *fibrozisi*, *tüberküloz, silikozis, kronik bronşit* ve *amfizem* akciğer kanserine yol açabilecek akciğer hastalıklarıdır. *Diffüz* akciğer *fibrozisi* olan olgularda akciğer kanseri gelişmesi riskinin 14 kat arttığı bildirilmektedir (5).

Genetik faktörler *karsinogenezde* önemli rol oynamaktadır. Bazı ailelerde çok sayıda tümör tipinin birlikte gelişmesi ya da organa özgü kanserlerin ailevi geçiş göstermesi söz konusu olabilmektedir. Sigara içenlerin tamamında akciğer kanseri gözlenmez. Akciğer kanserli hastaların sigara içen akrabaları, kontrol bireylerinin sigara içen akrabaları ile karşılaştırıldığında bunlarda akciğer kanserinden ölüm riski 2–2,5 kat fazladır. Bununla beraber akciğer kanserli hastaların sigara içmeyen akrabaları, kontrol grubunun sigara içmeyen akrabalarına göre daha fazla kanser riskine sahiptir (5).

PATOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer ve *plevranın* tümör ve tümör benzeri lezyonlarını 8 ayrı ana başlık altında sınıflandırmaktadır (Tablo 1) (3). Akciğerin en sık görülen tümörleri

olan akciğer kanserleri, bu sınıflamada *malign epitelyal* tümörler başlığı altında yer almaktadır (Tablo 2) (3).

Tablo 1. Akciğer ve plevra tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (DSÖ 1999): Ana hatlar

1. Epitelyal tümörler
    - Benign
    - Pre-invaziv
    - Malign
2. Yumuşak doku tümörleri
3. Mezotelyal tümörler
4. Çeşitli tümörler
5. Lenfoproliferatif hastalıklar
6. Sekonder tümörler
7. Sınıflandırılamayan tümörler
8. Tümör benzeri lezyonlar

Akciğer kanserinin başlıca tipleri yassı hücreli *karsinoma, adenokarsinoma,* küçük hücreli *karsinoma* ve büyük hücreli *karsinomadır.*

Yassı hücreli *karsinoma* tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Yassı hücreli *karsinomaların* daha çok büyük *bronşlarda* yer aldığı bilinmekle birlikte yeni çalışmalarda yassı hücreli *karsinomalarla adenokarsinomaların* benzer *lokalizasyonlar* gösterdiği bildirilmiştir (3). Diğer tiplere göre yassı hücreli *karsinomalar lokal* kalma eğilimi gösterirler ve tedavi sonrasında *lokal nüksler* daha sıktır. Mikroskobik olarak *keratinizasyon* ve/veya hücreler arası köprüleşme gösteren hücrelerden oluşan *malign epitelyal* tümördür. Her ne kadar bir kısım tümör hücresi dar bir *sitoplazmaya* sahip olsa da, genellikle geniş *eozinofilik* ve yer yer lifsi *sitoplazma* içerirler.

Nekroz birçok yassı hücreli *karsinomada* izlenen bir bulgudur. Bu bulgunun daha çok *neovaskülarizasyon* hızını aşan tümör büyümesi ve *obliteratif intestinal fibrozisin* damar lümenini daraltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

Yassı hücreli *karsinoma preoperatif* biyopsi materyallerinde doğru tanı oranı en yüksek olan tümör tipidir ve *yassı hücreli karsinomalarda* biyopsi ile doğru tanı oranı

%79'lara ulaşabilmektedir (3). Yassı hücreli *karsinomanın* alt tipleri olarak *papiller*, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve *bazaloid morfoloji* tanımlanmıştır.

Tablo 2. Akciğer ve plevra tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (DSÖ 1999): Epitelyal malign tümörler

1. Yassı hücreli karsinoma
   - Papiller
   - Şeffaf (berrak) hücreli
   - Küçük hücreli
   - Bazaloid
2. Küçük hücreli karsinoma
   - Kombine küçük hücreli karsinoma
3. Adenokarsinoma
   - Asiner
   - Papiller
   - Bronkoalveoler
     1. Müsinöz
     2. Non-müsinöz
     3. Miks müsinöz ve non-müsinöz ya da hücre tipi belirlenemeyen
   - Müsin bulunduran solid adenokarsinoma
   - Mikst adenokarsinoma
   - Varyantlar
     1. İyi diferansiye fetal adenokarsinoma
     2. Müsinöz (kolloid) adenokarsinoma
     3. Müsinöz kistadenokarsinoma
     4. Taşlı yüzük hücreli karsinoma
     5. Şeffaf hücreli adenokarsinoma
4. Büyük hücreli karsinoma
   - Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma
     Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinoma
   - Bazaloid karsinoma
   - Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma
   - Şeffaf hücreli karsinoma
   - Rabdoit fenotipli büyük hücreli karsinoma
5. Adenoskuamöz karsinoma
6. Pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren karsinomalar
   - İğsi ve/veya dev hücreli karsinomalar
     1. Pleomorfik karsinoma
     2. İğsi hücreli karsinoma
     3. Dev hücreli karsinoma
   - Karsinosarkoma
   - Pulmoner blastoma
   - Diğerleri
7. Karsinod tümör
   - Tipik karsinoid
   - Atipik karsinoid
8. Tükrük bezi tipi karsinomalar
   - Mukoepidermoid karsinoma
   - Adenoid kistik karsinoma
   - Diğerleri
9. Sınıflandırılamayan karsinomalar

Küçük hücreli *karsinoma, nöroendokrin* özellikler gösteren *endodermal* kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülen oldukça *agresif* seyirli tümördür. Küçük hücreli akciğer kanserinin sigara içimi ile kuvvetli bir ilişkisi vardır. Oldukça hızlı büyüme, erken sistemik yayılım gösterme ve *kemoterapiye* iyi yanıt verme gibi özellikleri ile diğer akciğer kanserlerinden ayrılır. Daha çok *santral* olma eğilimindedirler ancak *periferik* yerleşimli de olabilirler. *Santral* yerleşimli olanlar büyük *bronşların* duvarı boyunca yayılır ve bu yayılım esnasında yüzeydeki normal döşeyici *epiteli* bozmadan *submukozal* olarak ilerlerler. Mikroskobik olarak dar *sitoplazmalı*, belirgin olmayan hücresel sınırlara sahip, ince *granüler kromatinli, nükleolü* belirgin olmayan küçük boyutlu hücrelerden meydana gelen bir tümördür (3).

Pulmoner adenokarsinomaların çoğu *periferiktir*, bu nedenle *semptomlar* nispeten geç ortaya çıkar. *Adenokarsinomalar* mikroskobik olarak *glandüler* farklılaşma gösteren ya da *müsin* oluşturan tümörlerdir. *Adenokarsinomalar* büyüme şekillerine göre *asiner, papiller, bronkioloalveoler* ve *müsin* oluşturan *solid adenokarsinoma* olarak sınıflandırılır.

Asiner tip, *bronş* benzeri veya *bronşları* döşeyen *epitelyum* hücrelerine benzeyen, *asinüs* ve *tübül* oluşturan, sıklıkla *müsin* üreten hücrelerden meydana gelen bir *adenokarsinomadır*. *Papiller* tip, alttaki *alveol* çatıyı ortadan kaldıran *papiller* yapıların hakim olduğu bir *adenokarsinomadır*. *Müsin* oluşturan *solid adenokarsinoma, asiner, tübüler* ve *papiller* yapıların izlenmediği ancak *müsin* içeren tümör hücrelerinin sıkça bulunduğu bir *adenokarsinomadır*. *Bronkioloalveoler* tip, *alveoller* boyunca büyümenin izlendiği bir *adenokarsinomadır*. *Bronkioloalveoler karsinomanın non-müsinöz, müsinöz* ve *miks müsinöz* ve *non-müsinöz* veya *indetermine* hücre tipi olmak üzere 3 tipi vardır. *Non-müsinöz* tip *stromal invazyon* yapmadan *alveol* boyunca büyüme gösteren *Clara* hücreleri ve/veya tip 2 *pnömositler* içeren *non-müsinöz* bir *adenokarsinomadır*. *Müsinöz* tip *stromal invazyon* yapmadan *alveoller* boyunca büyüme gösteren değişik miktarda *sitoplazmik müsin* içeren bir *müsinöz adenokarsinomadır*. *Miks müsinöz* ve *non-müsinöz* veya *indetermine* hücre tipi, *stromal invazyon* yapmadan *alveol* boyunca büyüme gösteren *müsinöz* ve *non-müsinöz* hücrelerin karışımından oluşan veya iki hücre tipinin ayırımının mümkün olmadığı bir *adenokarsinomadır* (3).

Büyük hücreli *karsinoma* ancak diğer tanıları dışlayarak ulaşılabilecek bir tanıdır. Bir akciğer kanseri küçük hücreli *karsinoma* özellikleri göstermiyorsa, *glandüler* ya da *skuamöz* yönde farklılaşma saptanmıyorsa büyük hücreli *karsinoma* olarak değerlendirilir. Büyük hücreli *karsinoma* daha çok *periferik* yerleşimli bir tümördür. Tipik olarak büyük hücreli

karsinomalar belirgin *nükleole* sahip, büyük *nükleolusları* olan orta büyüklükte *sitoplazmaya* sahip olan hücrelerdir (3).

AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Akciğer kanseri tanısı konmuş bir hastada tedavi seçimi, hastalığın *prognozu* ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması gerekir. Analitik, *terapötik* ve *prognostik* amaçla tümörün yaygınlığının ölçülmesi, tümör evrelemesi olarak tanımlanmaktadır (6).

Akciğer kanseri evrelemesinde kullanılan TNM (T: *Primer* tümörün büyüklüğü ve yayılımı; N: Bölgesel lenf bezi tutulumu; M: Uzak *metastaz*) evrelendirme sistemi tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını gösteren önemli bir rehber olarak *primer* akciğer kanseri olan tüm hastalara uygulanabilmektedir (6).

Günümüzde uygulanan TNM evrelemesinin prensipleri ilk olarak 1946 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konmuştur (6). 1966 yılında Union Internationale Contre le Cancer (UICC) adlı kuruluşun TNM sınıflandırma komitesi tarafından akciğer kanserli hastaların evrelendirmesinde TNM sistemi kullanılması önerilmiştir (7).

Akciğer kanserinin yedinci TNM sınıflandırması International Staging Committee (ISC) tarafından oluşturulan International Association for the study of Lung Cancer (IASLC) Uluslararası Evreleme Komitesi tarafından düzenlenmiştir (8).

Akciğer kanserinin tanı ve tedavisinin çeşitli fazlarında farklı evrelendirmeler vardır. Bunlar klinik evrelendirme, cerrahi evrelendirme, patolojik evrelendirme, tedavi sonrası evrelendirme ve otopsi evrelendirmesidir (7,9).

T (Primer tümör)

Tx: *Primer* tümörün bilinmemesi veya balgam ya da *bronş lavajında malign* hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesidir.

T0: *Primer* tümör kanıtı yok.

Tis: *Karsinoma insitu.*

T1: En büyük çapı 3 cm veya daha altında olan, akciğer veya *visseral plevra* ile çevrili, bronkoskopik olarak lob *bronşundan* daha *proksimale invazyon* kanıtı olmayan tümörlerdir. T1a tümörün en büyük çapı 2 cm'dir. 2 cm'den daha büyük ancak 3 cm ve daha küçük çaptaki tümörler T1b olarak sınıflandırılır (T1a: <2 cm, T1b: 2 cm>tm≤3).

T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 7 cm ve 7 cm'den küçük olmalı veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalıdır.

1. Ana *bronş* tutulmuş ancak *karinaya* uzaklık 2 cm veya 2 cm'den daha uzak,
2. *Visseral plevra invazyonu*,
3. Tümörün *hiler* bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan *atelektazi* ya da *obstrüktif pnömoniye* neden olması.

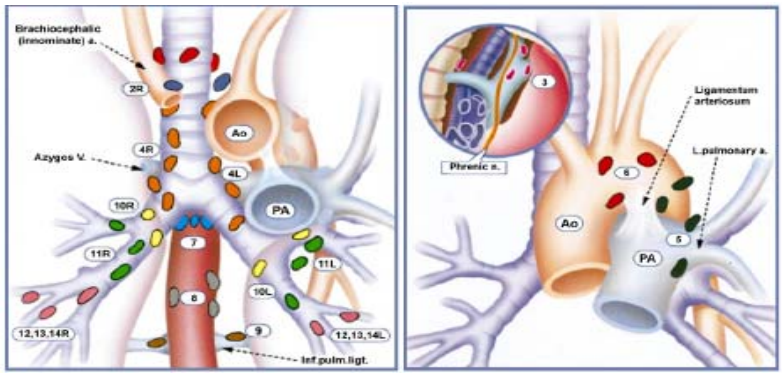
Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük ancak 5 cm ve 5 cm'den daha küçükse T2a, tümörün en büyük çapı 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve 7 cm'den daha küçükse T2b olarak sınıflandırılır (T2a: 3 cm>tm≤5, T2b: 5 cm>tm≤7).

T3: Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük veya göğüs duvarı, diyafragma, *frenik* sinir, *mediastinal plevra, pariyetal perikard* gibi yapılardan herhangi birine direk *invazyon* göstermesi veya *karinaya* 2 cm'den daha yakın ancak *karinayı* tutmayan ana *bronştaki* tümör veya bütün akciğeri kapsayan *atelektazi* veya *obstrüktif pnömoni* ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı tümöral nodüller bulunmasıdır.

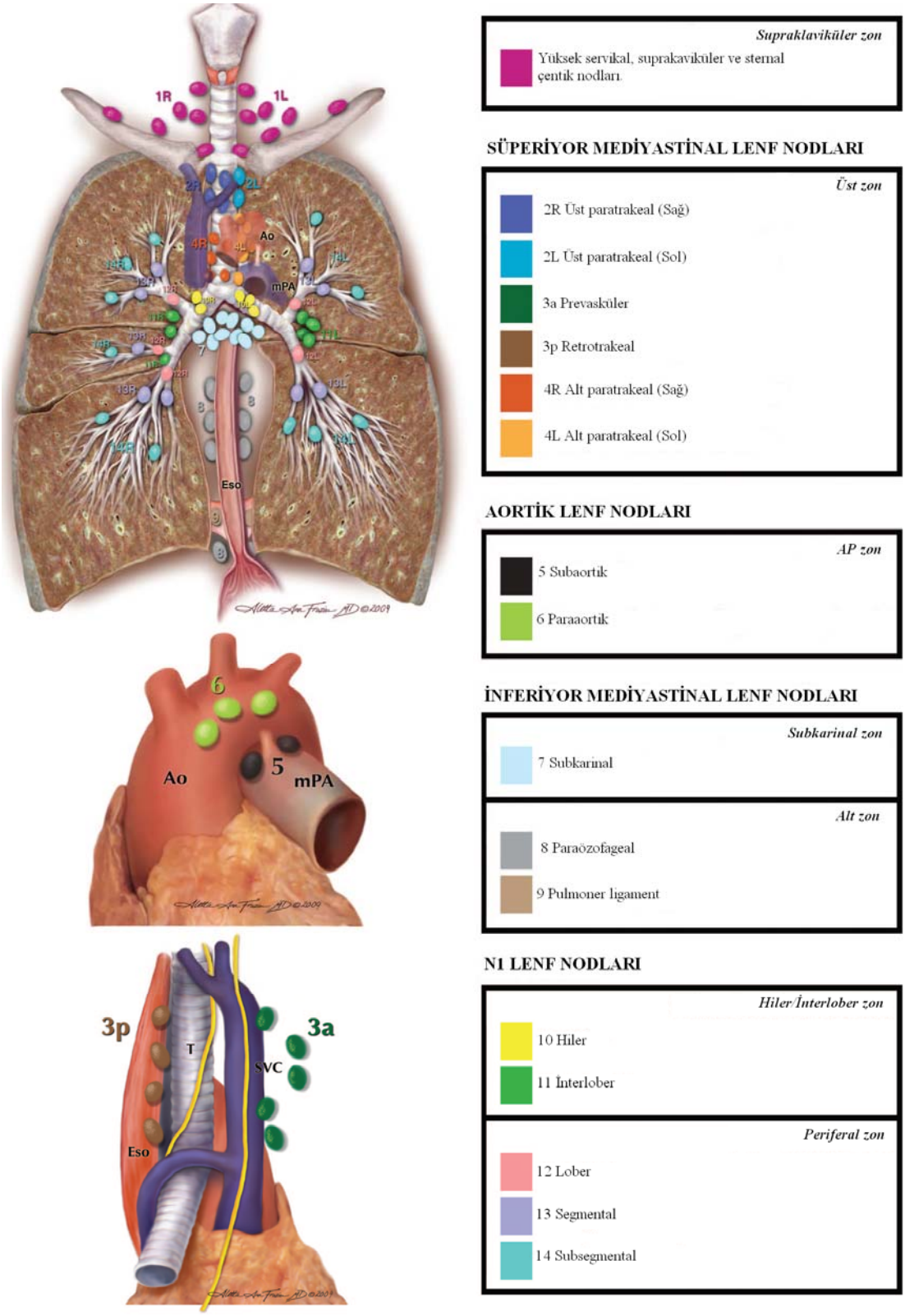
T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, *mediyasten*, kalp, büyük damar, *trakea, rekürren laringeal* sinir, *özofagus, vertebra korpusu, karina* gibi yapılardan herhangi birini *invaze* etmesi; tümörle aynı tarafta farklı lobda nodül bulunması durumudur.

N (Bölgesel lenf bezi)

Akciğer kanseri evrelemesinde primer tümörün (T) tanımlanmasında genellikle sorun yoktur. Tartışmalar en çok lenf nodlarının tanımlanmasında yaşanmaktadır. Bu sorun Mountain ve Dressler'in düzenlediği lenf nodu haritasının kullanımı ile çözülmüştür (Tablo 3) (5). Yeni evreleme sisteminde lenf nodlarının numaralandırmasında değişiklik yapılmamış ancak lenf nodları zonlar halinde sınıflandırılmıştır. Akciğer kanserinde lenf nodlarının numaralandırılması Şekil 1'de (10), lenf nodu zonları ise Şekil 2'de (10) gösterilmiştir.



Şekil 1. Lenf nodu haritası



Şekil 2. Lenf nodu zonları

Tablo 3. Akciğer kanserinde bölgesel lenf bezi sınıflandırması

Üst mediastinal lenf nodları	**Aortik lenf nodları**	**N1 lenf nodları**
1 En üst mediastinal	**5** Subaortik(A-P pencere)	**10** Hiler
2 Üst paratrakeal	**6** Para-aortik(çıkan aorta ya da frenik)	**11** İnterlober
3 Prevasküler ve retrotrakeal	**Alt mediastinal lenf nodları**	**12** Lober
4 Alt paratrakeal	**8** Paraözofagial	**13** Segmental
7 Subkarinal	**9** Pulmoner ligament	**14** Subsegmental

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi *metastazı* yok.

N1: Aynı taraf *peribronşiyal* ve/veya aynı taraf *hiler* lenf bezlerine *metastaz* ve *primer* tümörün direk yayılması ile *intrapulmoner* lenf nodlarının tutulması (Tablo 4) (5).

N2: Aynı taraf *mediastinal* ve/veya *subkarinal* lenf bezlerine *metastaz* (Tablo 5) (5).

N3: Karşı taraf *mediastinal, hiler*; aynı veya karşı taraf *supraklavikuler* veya *skalen* lenf bezi *metastazı.*

Tablo 4. N1 lenf nodları

10 numaralı lenf nodları	Hiler nodlar	Ana bronş, hiler damarlar, pulmoner venler ve ana pulmoner arterin proksimal parçasının etrafında kalan lenf nodlarıdır. Üstte sağda azigoz venin alt kenarı; solda pulmoner arterin üst kenarı, altta bilateral interlobar bölge arasında yer alırlar.
11 numaralı lenf nodları	İnterlober nodlar	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodlarıdır.
12 numaralı lenf nodları	Lober nodlar	Lober bronşların distalindeki lenf nodlarıdır.
13 numaralı lenf nodları	Segmental nodlar	Segment bronşuna komşu lenf nodlarıdır.
14 numaralı lenf nodları	Subsegmental nodlar	Subsegmental lenf nodlarıdır.

Tablo 5. N2 lenf nodları

1 numaralı lenf nodları	En üst mediastinal nodlar	Üstte krikoid kıkırdağın alt kenarı, altta bilateral klavikulalar ve orta hatta manibriyum sterni üst sınırı arasında kalan lenf nodlarıdır. Bu alanın sağ lateralinde kalan lenf nodları 1R sol lateralinde kalan lenf nodları ise 1L lenf nodları olarak sınıflandırılır.
2 numaralı lenf nodları	Üst paratrakeal nodlar	2R: Üstte sağ akciğerin apeksi ve plevral boşluk ve orta hatta manibriyumun üst sınırı, altta trakea ile innominate ven kaudal kenarının kesişimi arasında kalan lenf nodlarıdır. 2R numaralı lenf nodları trakeanın sol lateral sınırına kadar uzanır. 2L: Üstte sol akciğerin apeksi ve plevral boşluk ve orta hatta manibriyumun üst sınırı ile altta arkus aortanın süperiyor sınırı arasında kalan lenf nodlarıdır.
3 numaralı lenf nodları	Prevasküler ve retrotrakeal nodlar	3a Prevasküler lenf nodları: Sağda; üstte akciğer apeksi, altta trakeal karina, önde sternum arka yüzü ve arkada vena kava süperiyor arasında kalan lenf nodlarıdır. Solda; üstte akciğer apeksi, altta trakeal karina, önde sternum arka yüzü, arkada sol karotis arter arasında kalan lenf nodlarıdır. 3p Retrotrakeal lenf nodları: Akciğer apeksi ile karina arasında kalan lenf nodlarıdır.
4 numaralı lenf nodları	Alt paratrakeal nodlar	4R: Trakeanın sol lateral sınırına kadar uzanan sağ paratrakeal düğümleri ve pretrakeal lenf nodlarını içerir. Üstte trakea ile innominate ven kaudal kenarının kesişimi, altta vena azigozun venin alt kenarı arasında kalan lenf nodlarıdır. 4L: Ligamentum arteriyozum mediali ile trakea sol lateral kenarının solunda kalan lenf nodlarının içerir. Üstte arkus aortanın üst sınırı, altta sol ana pulmoner arterin üst kenarı arasında kalan lenf nodlarıdır
5 numaralı lenf nodları	Subaortik nodlar (aorto-pulmoner pencere)	Ligamentum arteriosum ya da aorta ya da sol pulmoner arter lateralinde ve sol pulmoner arter ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevranın altında kalan lenf nodlarıdır.
6 numaralı lenf nodları	Para-aortik nodlar	Çıkan aortanın ve arkus aortanın ya da innominat arterin önünde ve yanında yer alan lenf nodlarıdır.
7 numaralı lenf nodları	Subkarinal nodlar	Karinanın altında kalan lenf nodlarıdır. Üstte trakeal karina, altta solda alt lob bronşunun üst kenarı, sağda intermedier bronşun alt kenarı arasında kalan lenf nodlarıdır.
8 numaralı lenf nodları	Paraözefageal nodlar	Özofagus orta hattının sağında ve solunda yer alan lenf nodlarıdır.
9 numaralı lenf nodları	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır.

M (Uzak metastaz)

Mx: Uzak *metastaz* varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak *metastaz* yok.

M1: Uzak *metastaz* var. Karşı akciğerde farklı tümöral nodül veya nodüller; *plevral* nodüller veya *malign plevral-perikardiyal efüzyon* ile birlikte olan tümör M1a olarak sınıflandırılır. Uzak *metastaz* ise M1b olarak sınıflandırılır.

Akciğer kanserinin evreleri ve TNM alt grupları Tablo 6'da (6) gösterilmiştir.

Tablo 6. Akciğer kanserinde evreler ve TNM alt grupları

Evre	**TNM**
Gizli karsinom	TxN0M0
Evre 0	TisN0M0
Evre IA	T1N0M0
Evre IB	T2aN0M0
Evre IIA	T1N1M0, T2aN1M0, T2bN0M0
Evre IIB	T2bN1M0, T3N0M0
Evre IIIA	T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0
Evre IIIB	T4N2M0
Evre IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1a-b

T: *Primer* tümörün büyüklüğü ve yayılımı; **N**: Bölgesel lenf bezi tutulumu; **M**: Uzak *metastaz*; **is**: *karsinoma insitu*.

AKCİĞER KANSERİNDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalıma etkili faktörlerle ilgili yayımlanan raporlarda, hastalığın evresi, performans durumu, tümör tipi, kilo kaybı, cinsiyet ve yaş en önemli *prognostik* faktörler olarak bildirilmektedir (11).

Akciğer kanserlerinde Karnofsky indeksi 70'in üzerinde ise veya Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru 0–2 arasında ise sağkalım daha iyidir (12).

Akciğer kanserlerinde T1 hastalıktan T4 hastalığa doğru gidildikçe beklenen sağkalım kötüleşir. N0 hastalık varlığında sağkalım daha iyi iken *multiple* N1 varlığında tek N1 varlığına göre sağkalım daha kötüdür ve *multiple* N1 hastalığın sağkalımı tek N2 hastalığın sağkalımına benzerdir. N2 hastalıkta ise beklenen sağkalım N1 hastalığa göre daha kısadır. *Multiple* N2 hastalığın sağkalımı tek N2 hastalıktan daha kötüdür. *Metastaz* varlığında ve *metastaz* sayısı arttıkça akciğer kanserli hastalarda beklenen sağkalım kısalmaktadır (12).

Akciğer kanserli hastalarda son altı ayda vücut ağırlığının %5-10'undan daha fazla kilo kaybı olması kötü sağkalım işaretidir (12).

Elli yaş altı ve üstündeki akciğer kanserli hastalar karşılaştırıldığında, 50 yaş altındaki hastalarda 50 yaş üzerindeki hastalara göre sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda erkek cinsiyet akciğer kanserli hastalarda sağkalımı olumlu olarak etkileyen bir diğer faktördür (13).

Bunlara ek olarak akciğer kanserli hastalarda artmış *Erb B2*, *hepatosit growth* faktör düzeyi, *K Ras mutasyonu* varlığı, *vasküler endotelyal growth faktör* salınımının fazla olması sağkalımı olumsuz yönde etkiler. *Plazma laktat dehidrojenaz* seviyesinin yüksekliği, düşük *plazma albümin* ve *prealbümin* seviyeleri ve düşük *hemoglobin* seviyesi de sağkalımı olumsuz etkilemektedir (11,14).

Tümör büyümesinin erken evrelerinde, tümörün daha ileri gelişimi adına *anjiogenez* oluşumu gerekmektedir. Vücutta bulunan damarlardan, yeni *intratümöral* kılcal damarlar oluşturulur. Daha sonra tümör hücreleri bu yapıları *penetre* eder ve *primer* tümör bölgesinden uzak organlara metastaz yapar. Bu nedenle kan damarı *invazyonu*, *metastaza* yol açan adımlardan birisidir (15). Birçok çalışmada, kan damarı *invazyonu* önemli bir *prognostik* faktör olarak belirlenmiştir (12).

Akciğer kanserinde *lenf nodu* tutulumu sağkalımın belirlenmesinde önemli faktörlerden biridir. Brechod'un yaptığı çalışmada (16) *lenfatik* damar *invazyonunun* bölgesel *lenf nodu* tutulumu ile ilişkisi olduğu bulunmuştur ve bu nedenle *lenfatik* damar *invazyonunun* sağkalımı olumsuz etkilediği belirtilmiştir.

Periferik sinirler *aksonlar, schwann* hücreleri, *perinöral* hücreler ve *fibroblastlardan* oluşur. *Fibroblastlar* sıklıkla sinirin dış kılıfının tam gelişiminden sonra *epinöral* kısımda bulunurlar. *Perinöral invazyon epinöral* kısımın tümör tarafından *invazyonu* olarak tanımlanır. *Perinöral invazyon* mevcudiyeti tümörün daha *agresif* olduğunun bir göstergesidir (12).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2006 ile 01 Nisan 2010 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile *opere* edilen ve patoloji sonucu T1-T3 N0 olarak tespit edilen 35 olguyu kapsamaktadır. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından verilen araştırma başvurusu onayıyla gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

Çalışma grubunu oluşturan 35 olgunun; üçü kadın (%8,6), otuzikisi (%91,4) ise erkekti. Olguların yaş aralığı 38–75 yıl iken, yaş ortalaması 60,4 yıldı. Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında kadın olguların yaş aralığı 38–66 yıl, yaş ortalaması ise 53 yıl, erkek olgularda ise yaş aralığı 44–75 yıl, yaş ortalaması ise 61,1 yıldı.

Histopatolojik incelemede olguların yirmibirinde yassı hücreli *karsinoma* (%60), onbirinde *adenokarsinoma* (%31,4), birinde *adenoskuamöz* hücreli *karsinoma* (%2,9), birinde *bronkioloalveoler karsinoma* (%2,9), birinde de büyük hücreli *karsinoma* tespit edildi (Tablo 7).

Olguların onbirine (%31,4) sol üst *lobektomi*, üçüne (%8,6) sol alt *lobektomi*, beşine (%14,3) sol *pnömonektomi*, dokuzuna (%25,7) sağ üst *lobektomi*, üçüne (%8,6) sağ alt *lobektomi* ve dördüne (%11,4) sağ *pnömonektomi* ve *mediastinal* lenf nodu örneklemesi yapıldı.

Olgular 1–46 ay arasında, ortalama 18,2 ay takip edildi. Olgulardan altısı (%17,1) bu takip süresi içerisinde hayatını kaybetti.

Tablo 7. Tümör tipi

Tümör tipi	Hasta sayısı	Yüzde
Yassı hücreli karsinoma	21	60
Adenokarsinom	11	31,4
Adenosquamöz hücreli karsinoma	1	2,9
Bronkioloalveoler karsinoma	1	2,9
Büyük hücreli karsinoma	1	2,9
Toplam	35	100

Olguların *anamnez*, radyolojik bulguları, operasyon kayıtları ve patoloji sonuçları *retrospektif* olarak gözden geçirildi. Olgular yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümörün evresi ve *lenfovasküler* ve *nöral invazyon* açısından değerlendirildi. Histopatolojik faktörlerin sağ kalıma etkisi incelendi.

Sonuçlar ortalama olarak ifade edildi. Ortalama yaşam süresinin belirlenmesi için Kaplan-Meier yöntemi, farklı değişkenlerde yaşam süresinin karşılaştırılması için Log-rank test istatistiği, değişkenlerin yaşam süresine etkisini ölçmek için Cox regresyon modeli kullanıldı. İstatistiksel verilerin analizi Statistica 7.0 (Serial Number:AXF003C775430FAN2) programında yapıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01 Ocak 2006 ile 01 Nisan 2010 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile opere edilen ve patoloji sonucu T1-T3 N0 olarak tespit edilen 35 olgu, *arteryel, venöz, lenfatik* ve *nöral invazyonun* sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi açısından incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Takip sırasında sekiz olguda tümör *nüksü* gözlenmiş, altı olgu ise tümör *nüksü* nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Tümör *nüksü* 7-16'ncı aylarda (ortalama 11'inci ayda) gözlenmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan 35 olgu cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde; olgulardan üçü kadın (%8,6), otuzikisi (%91,4) ise erkekti. Takip sırasında hayatını kaybeden altı olgunun tamamı erkekti. *Mortalite* ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi (p=0,980) (Şekil 3).

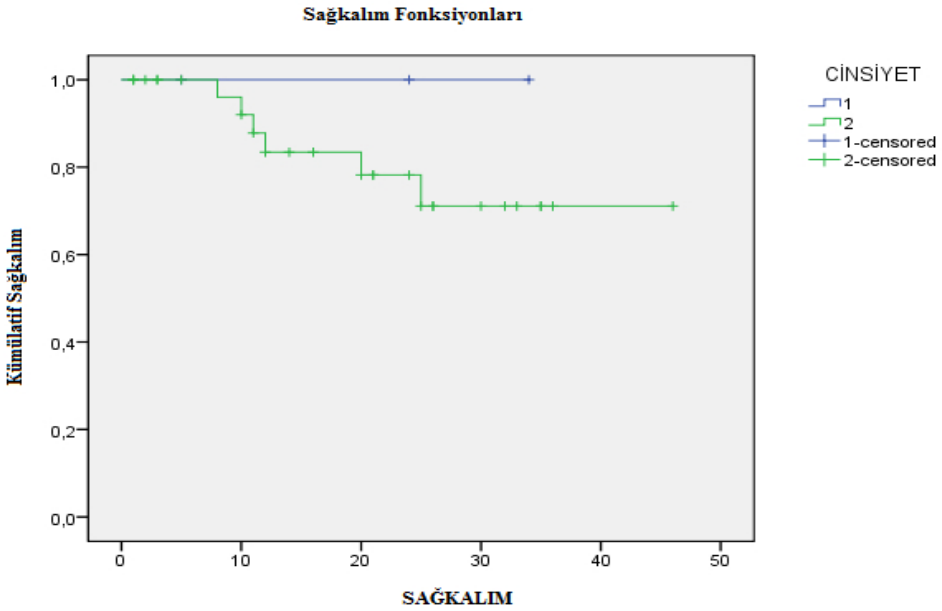
Çalışma grubunu oluşturan otuzbeş olgunun yaşları 38 ile 75 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 60,4 yıldı. Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında kadın olguların yaş aralığı 38-66 yıl, yaş ortalaması ise 53 yıldı. Erkek olgularda ise yaş aralığı 44-75 yıl, yaş ortalaması ise 61,1 yıldı. *Mortalite* gözlenen altı olgunun yaşları 53 ile 73 yıl arasındaydı ve ortalama 65,3 yıldı. *Mortalite* ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,044).

Çalışma grubundaki olguların yirmibirinde yassı hücreli *karsinoma* (%60), onbirinde *adenokarsinoma* (%31,4), birinde *adenoskuamöz* hücreli *karsinoma* (%2,9), birinde *bronkioloalveoler karsinoma* (%2,9), birinde de büyük hücreli *karsinoma* tespit edildi. *Mortalite* gözlenen üç olguda yassı hücreli *karsinoma*, üç olguda da *adenokarsinoma* tespit

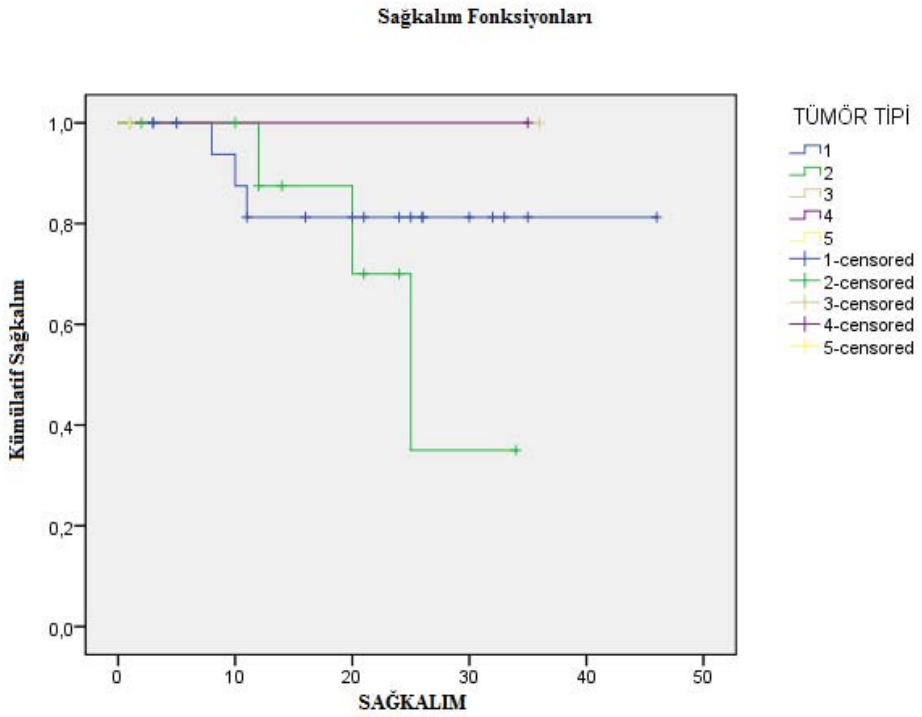
edildi. *Mortalite* ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,044) (Şekil 4).

Tablo 8. Çalışmada yer alan olguların özellikleri

Hasta sayısı	35
Yaş	38–75 (Ort: 60,4 yıl)
Cinsiyet	
Kadın	3 (%8,6)
Erkek	32 (%91,4)
Cerrahi prosedür	
Sol üst lobektomi	11 (%31,4)
Sol alt lobektomi	3 (%8,6)
Sol pnömonektomi	5 (%14,3)
Sağ üst lobektomi	9 (%25,7)
Sağ alt lobektomi	3 (%8,6)
Sağ pnömonektomi	4 (%11,4)
Tümör tipi	
Yassı hücreli karsinoma	21 (%60)
Adenokarsinoma	11 (%31,4)
Adenoskuamöz hücreli karsinoma	1 (%2,9)
Büyük hücreli karsinoma	1 (%2,9)
Bronkoalveoler karsinoma	1 (%2,9)
Lenfatik invazyon	
Var	19 (%54,3)
Yok	16 (%45,7)
Arteryel invazyon	
Var	1 (%2,9)
Yok	34 (%97,1)
Venöz invazyon	
Var	8 (%22,9)
Yok	27 (%77,1)
Perinöral invazyon	
Var	5 (%14,3)
Yok	30 (%85,7)



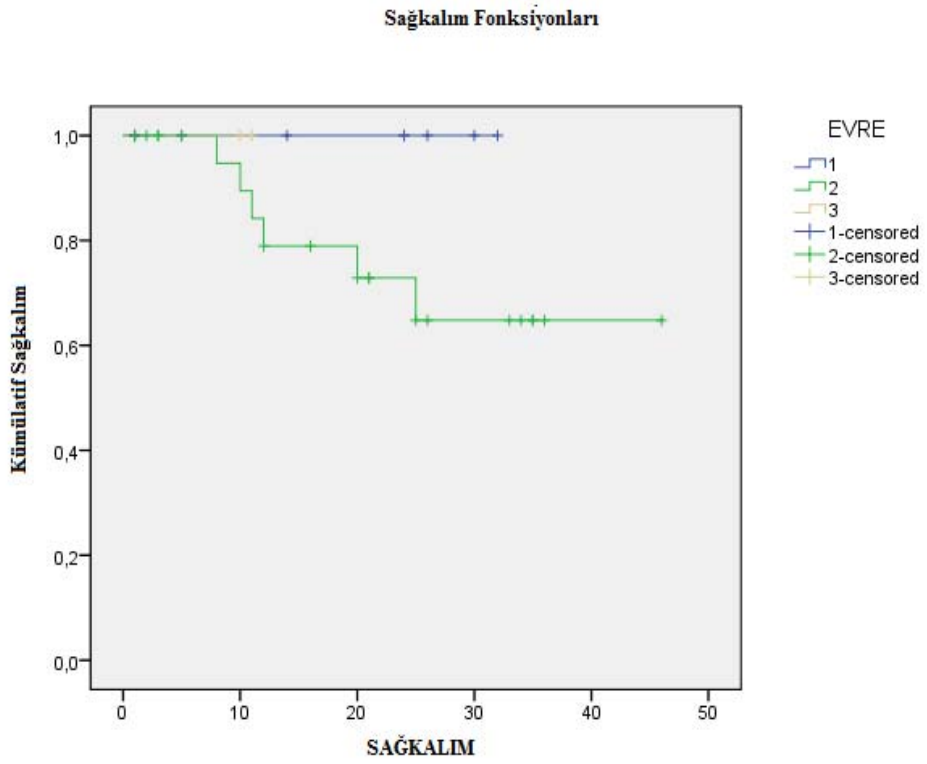
Şekil 3. Sağkalım ile cinsiyet arasındaki ilişki



Şekil 4. Sağkalım ile tümör tipi arasındaki ilişki

Çalışma grubundaki olguların dokuzu (%25,7) Evre IA, yirmidördü (%68,6) Evre IB, ikisi ise (%5,7) Evre IIB'ydi. *Mortalite* gözlenen altı olgunun tamamı Evre IB'ydi. *Mortalite*

ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,306) (Şekil 5).



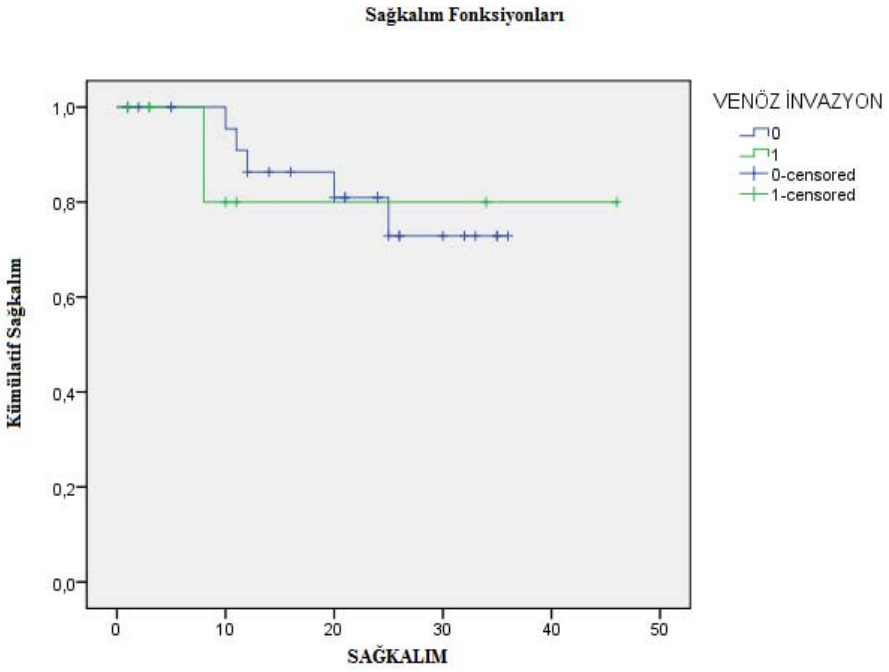
Şekil 5. Sağkalım ile evre arasındaki ilişki

Çalışmamızda otuzbeş hastanın ortalama sağkalımı 18,2 aydı.

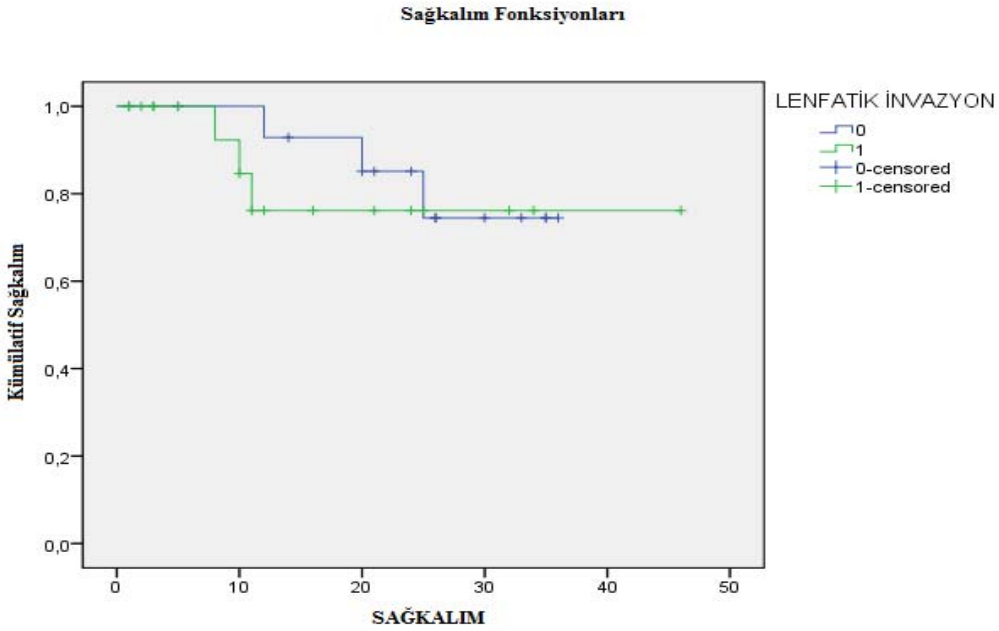
Çalışma grubundaki olguların sekizinde (%22,9) *venöz invazyon* tespit edildi. *Venöz invazyon* olan hastaların ortalama sağkalımı 16,9 aydı. *Mortalite* ile *venöz invazyon* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,843) (Şekil 6).

Olguların birinde (%2,9) *arteryel invazyon* tespit edildi ve *mortalite* ile *arteryel invazyon* arasındaki ilişki *arteryel invazyon* gözlenen olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Olguların ondokuzunda (%54,3) *lenfatik invazyon* tespit edildi. *Lenfatik invazyon* olan hastaların ortalama sağkalımı 17,4 aydı. *Mortalite* ile *lenfatik invazyon* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,608) (Şekil 7).

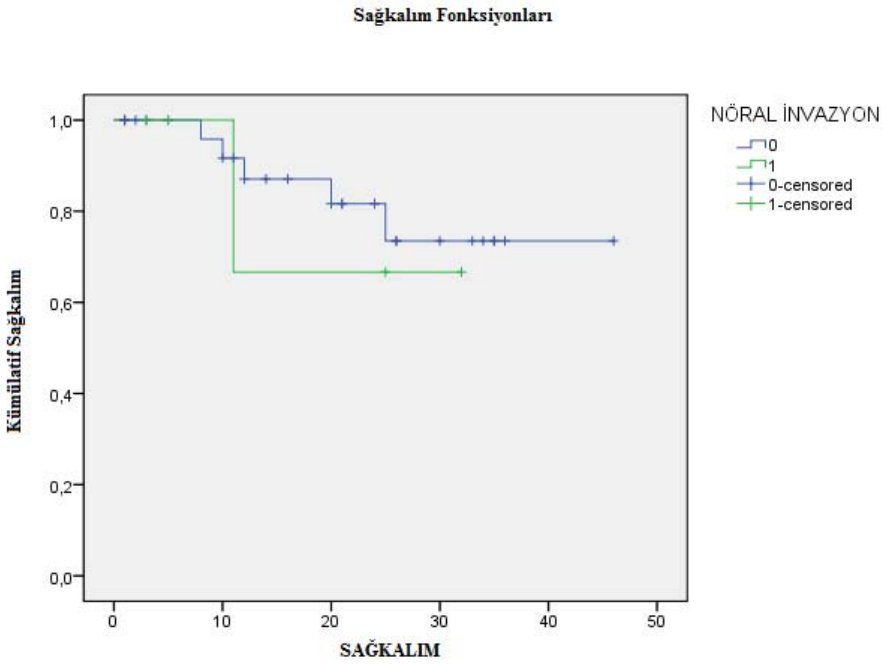


Şekil 6. Venöz invazyon ile sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 7. Lenfatik invazyon ile sağkalım arasındaki ilişki

Çalışma grubundaki olguların beşinde (%14,3) *nöral invazyon* tespit edildi. *Perinöral invazyon* olan hastaların ortalama sağkalımı 19,6 aydı. *Mortalite* ile *nöral invazyon* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,725) (Şekil 8).



Şekil 8. Nöral invazyon ile sağkalım arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tanısı konulmuş bir hastada, tedavi seçimi, hastalığın seyri ve tedaviyle alınan sonuçların bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için hastalığın anatomik yaygınlığının bilinmesi gerekir. Bu amaçla tümörün yaygınlığının ölçülmesi, tümör evrelemesi olarak tanımlanmaktadır ve akciğer kanserinin evrelendirmesinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (6).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin biyolojik davranışı tamamen değişkendir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin biyolojik davranışının belirleyicilerinin bulunması en uygun tedavinin düzenlenmesinde bize rehber olacaktır. Literatürde küçük hücreli dışı akciğer kanserinin *prognostik* faktörlerinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Hastalığın evresinin, kilo kaybı ve performans durumunun önemli *prognostik* faktör olduğu defalarca gösterilmiştir (17–19). Yaş, tümör tipi, mevcut ek hastalık öyküsünün olup olmaması da akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen başlıca faktörlerdir (1,20). Bazı çalışmalarda da *nonskuamöz karsinomaların* genellikle yassı hücreli *karsinomalardan* daha kötü *prognoz* gösterdiği ve daha fazla uzak *metastaz* yaptığı gösterilmiştir (21,22).

Li ve ark. (23) *komplet* cerrahi *rezeksiyon* yaptıkları 325 Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada yaş, cinsiyet, *rezeksiyon* tipi (*pnömonektomi, lobektomi* vb) tümör çapı, lenf nodu *diseksiyonunun* tipi (sistemik veya *sampling*) ve *lenfovasküler* damar *invazyonunun* sağkalımın en önemli belirteçleri olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da *mortalite* ile ileri yaş ve tümör tipi (*adenokarsinoma)* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0,044).

Birçok araştırmada *vasküler invazyonla* sağkalım arasında, *vasküler invazyonun* sağkalımı kötü etkilediğine dair sonuçlar vardır (24–26).

Fujisawa ve ark.(27)'ları *rezeksiyon* uyguladıkları *intrapulmoner metastazı* olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan olgularda kan damarı ve lenfatik damar *invazyonunun* kötü *prognozda* ve tümör yayılımında önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir.

Taine ve ark. Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde *arter invazyonunun* sağkalımı kötüleştirdiğini bulmuşlardır (28).

Gabor ve ark. (15), histolojik alt tipler, tümör lokalizasyonu, cinsiyet, yaş, lenfatik damar *invazyonu* ve kan damarı *invazyonu* faktörlerini içeren çok değişkenli analizler sonucunda, cerrahi ile tümörün tam olarak çıkarıldığı, T1-3N0M0 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, kan damarı *invazyonunun* önemli bir *prognostik* faktör olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde, farklı araştırmacılar sağkalım sürelerinin, tümörün tam olarak çıkarıldığı T1N0M0 olgularında, kan damarı *invazyonu* varlığından etkilendiğini bildirmişlerdir (29,30). Hatta kan damarı *invazyonunun*, T evrelemesinden daha önemli bir *prognostik* faktör olarak kabul edilmesi gerektiğini savunan araştırmacılar vardır (29). *Anjiojenez* düzeyi yüksek tümörlerde, kan damarı *invazyonunun* anlamlı düzeyde daha sık olduğu bildirilmiştir (25). Tümör büyümesinin erken evrelerinde, tümörün daha ileri gelişimi adına *anjiojenez* oluşumu gerekmektedir. Vücutta bulunan damarlardan, yeni *intratümöral* kılcal damarlar oluşturulur. Daha sonra tümör hücreleri bu yapıları *invaze* eder ve *primer* tümör bölgesinden uzak organlara *metastaz* yapar. Bu nedenle kan damarı *invazyonu, metastaza* yol açan adımlardan birisidir (29,31).

Kawachi ve ark. (32) 402 hastalık Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde erken *rekürrense* etkili olan faktörleri değerlendirdikleri çalışmada pT faktörü, lenfatik *invazyon, vasküler invazyon* ve *plevral invazyonun* bir yıllık erken *rekürrenste* etkili faktörler olduklarını ortaya koymaktadır. Yine Gao ve ark. (33) *komplet rezeksiyon* yaptıkları 1826 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguda önemli *prognostik* faktörleri araştırmışlar, TNM evrelemesinin ve *vasküler invazyonun prognozda* önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada *vasküler invazyonu* olan hastalarda uzak metastaz oranı %69,9, olmayanlarda ise %36,7 olarak belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada (34) *vasküler invazyonu* olan Evre IA hastalarla *vasküler invazyonu* olmayan hastaların beş yıllık sağkalımı karşılaştırılmış ve aralarında önemli farklılık bulunmuştur. Ek olarak Evre IB *vasküler invazyonu* olan hastalarla Evre IB *vasküler invazyonu* olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım bakımından aralarında fark olduğu

bulunmuştur. Evre IB *vasküler invazyonu* olan hastalarla Evre IIA hastaların 5 yıllık sağkalımları benzerdir. Bu sonuçlara dayanarak Evre IA *vasküler invazyon* olan hastaların evresinin, Evre IB'ye taşınması ve Evre IB *vasküler invazyonu* olan hastaların evresininde, Evre IIA'ya taşınmasını savunmuşlardır (34). Bazı çalışmalarda ise erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sigara hikâyesi, serum CEA seviyesi, operasyonun büyüklüğü, tümör çapı, plevral tutulum ve *vasküler invazyon prognostik* faktörler olarak önerilmektedir (35–40).

Bodendorf ve ark. (41) yaptıkları çalışmada *vasküler invazyonun adenokarsinomalarda* yassı hücreli *karsinomalardan* daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir ve kan damarı *invazyonunun* uzak ve *hematojen metastaz* için bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada beş yıllık sağ kalım *vasküler invazyonu* olanlarda %37,2, *vasküler invazyonu* olmayanlarda %56 olarak bulunmuştur.

Turhan ve ark. (42) Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserli *komplet* cerrahi yapılan olguda kan damarı *invazyonu* olanlarda ortalama sağkalımı 44,5±11,3 ay, olmayanlarda ise 98,2±6,2 ay bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda kan damarı *invazyonu* olan grupta medyan sağkalım 15±11,6 ay (1–46 ay), olmayanda 21±10,95 ay (1–36 ay) olarak bulundu. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,843).

Ogava ve ark. (43) Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde *arteryel invazyonun* sağkalıma etkisini araştırdıkları çalışmada kan damarı *invazyonunun* sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada *arteryel* ve *venöz invazyon* ikiye ayrılmamış, birlikte değerlendirilmiştir.

Pancolet ve ark. (44) yaptıkları çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda *vasküler invazyon* oranını %10,5, lenfatik ve *perinöral invazyonları* da %3 oranında bulmuşlardır. Khan ve ark. (45) yaptıkları çalışmada da *intratümöral* damar *invazyonunun* yaygınlığını aynı şekilde %10,2 bulmuşlardır. Fakat bu oranın %25 hatta %40'a kadar yükseldiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (28,34,46,47). Bununla birlikte kimi yazarlar da tümör çapı ve *diferansiasyonla intratümöral vasküler* ya da lenfatik *invazyonun* ilişkili olduğunu savunmuşlardır (28,48). Kimi araştırmacılarda *intratümöral vasküler* ya da lenfatik *invazyonun* sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da *mortalite* ile *venöz invazyon* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı (p=0,843) görüldü. Tek bir hastada *arteryel invazyon* tespit edilmesi nedeniyle *mortalite* ile *arteryel invazyon* arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Vasküler invazyonun birçok çalışmada belirtildiği gibi kötü *prognostik* etkiye sahip olduğu açıktır. Nasılsa karaciğer *testiküler karsinomada* kan damarı *invazyonu* bulunması

durumunda tümörün patolojik T'si bir üst seviyeye ve evreye taşınıyorsa belki gelecekteki çalışmalarda akciğer kanserinde de kan damarı *invazyonu* patolojik T'yi bir üst seviyeye taşınması tartışılacaktır (49).

Patolojik incelemede çıkan *vasküler invazyon,* bazı çalışmalarda *adjuvan kemoterapi endikasyonu* olarak tartışılmıştır (15,25,50). Hatta Japonya'da yapılan bir çalışmada Evre IA hastalarda bile kan damarı *invazyonu adjuvan kemoterapi endikasyonları* arasında sayılmıştır. Fakat Avrupa'da yapılan çalışmalarda bu uygulama tedavi rehberlerine girmemiştir (15,25,50). Bunlara rağmen bir tek çalışmada kan damarı *invazyonu adjuvan kemoterapi endikasyonu* sayılmıştır (51).

Sonuçlar göz önüne alındığında açıktır ki *vasküler invazyon* tespit edilen hastalar ek *terapötik* işlemlerden daha çok yarar göreceklerdir. International Adjuvant Lung Cancer Trial Study çalışmasında da (52) *arteryel invazyonu* olan hastalarda *adjuvan* tedavinin başlanmasının sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.

Brechot ve ark.(16)'nın 1996 yılında yayınlanan çalışmasında *lenfovasküler invazyonun* küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda bağımsız bir *prognostik* faktör olduğu bildirilmiştir.

Sayar ve ark.(53)'nın yaptıkları çalışmada, *vasküler invazyon* önemli bir *prognostik* faktör olarak bulunmazken lenfatik ve *perinöral invazyon* önemli bir kötü *prognostik* faktör olarak bulunmuştur. Lenfojen *metastazın* kötü *prognostik* faktör olduğu ve 5 yıllık sağkalımı düşürdüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir.(16,54,55).

Gabor ve ark. (15)'nın çalışmasında ise *lenfovasküler invazyonun* sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da, Gabor ve ark.(15)'nın çalışmasına benzer olarak, *mortalite* ile lenfatik invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,608).

Periferik sinirler, *akson, schwann* hücreleri, *perinöral* hücreler ve *fibroblastlardan* oluşur. *Fibroblastların* çoğu sinirin dış kılıfında yer alan *epinöriyumda* bulunur. Patolojik muayenelerdeki *perinöral invazyon epinöriyumun* tümöral tutulumudur ve *perinöral invazyon* baş boyunun cilt tümörlerinde (56) safra kesesi *karsinomalarında* (57), *rektal* ve *gastrik* tümörlerde (58,59) ve pek çok diğer kanserde kötü *prognostik* belirteçtir.

Kılıçgün ve ark. (60) rezeksiyon uyguladıkları 152 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguda tümör *nekrozunun* ve *perinöral invazyonun* kötü *prognostik* faktör olduğunu ve *perinöral invazyonu* ve tümör *nekrozu* olan Evre I hastaların *perinöral invazyonu* ve *nekrozu* olmayan Evre IIIA hastalardan daha kötü sağkalımı olduğunu göstermişlerdir. Demir ve ark.

(61) ise T3 küçük hücreli dışı akciğer kanserli, rezeksiyon yapılmış olgularda *perinöral invazyonun* hastaların sağkalımında en güçlü kötü *prognostik* belirteç olduğunu belirtmişlerdir.

Poncelet ve ark. (44) çalışmalarında *perinöral invazyonun* küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalıma etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da *mortalite* ile *nöral invazyon* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,725).

Lenfatik, kan damarı ve *perinöral invazyonun* değerlendirilmesi için ayrıca bir ekipmana ihtiyaç yoktur. Sadece daha detaylı konvansiyonel *histopatolojik* incelemeler yeterlidir.

SONUÇLAR

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında en yüksek *mortaliteye* neden olan kanser tipidir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini akciğer kanserleri oluşturur. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra beş yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Gelişmekte olan bazı ülkelerde her yaş gurubunda oranı artmaya devam eden akciğer kanseri ülkemizde erkeklerde tüm kanserler içinde %27 oranla en sık gözlenen kanserken, kadınlarda ise %5 oranla beşinci sıklıkta gözlenen kanserdir. Bu çalışmada T1–3, N0M0 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda *mortaliteye* etki eden *histopatolojik* faktörler incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar şöyle sıralanmıştır:

1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde hastalığın evresi sağkalımı etkileyen başlıca faktörlerdendir. Çalışmamızda olguların dokuzu (%25,7) Evre IA, yirmidördü (%68,6) Evre IB, ikisi ise (%5,7) Evre IIB'ydi. *Mortalite* gözlenen altı olgunun tamamı Evre IB'ydi. Bizim çalışmamızda *mortalite* ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,306).
2. Çalışma grubumuzda *mortalite* gözlenen üç olguda yassı hücreli *karsinoma*, üç olguda da *adenokarsinoma* tespit edildi. Bizim çalışmamızda *mortalite* ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, *adenokarsinomaların* yassı hücreli *karsinomalara* göre daha *mortal* seyrettiği görüldü (p=0,044).
3. Çalışma grubunu oluşturan otuzbeş olgunun yaşları 38 ile 75 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 60,4 yıldı. *Mortalite* gözlenen altı olgunun yaşları 53 ile 73 yıl arasındaydı ve ortalama 65,3 yıldı. *Mortalite* ile ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,044).

4. Çeşitli çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, kan damarı *invazyonunun* önemli bir *prognostik* faktör olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kan damarı *invazyonu* olan grupta medyan sağkalım 15±11,6 ay (1–46 ay), olmayanda 21±10,95 ay (1–36 ay) olarak bulundu. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,843).
5. Lenfatik *invazyonun* küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda bağımsız bir *prognostik* faktör olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda, *mortalite* ile lenfatik invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p=0,608).
6. *Perinöral invazyonun* küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalıma etkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bazı yayınlarda *perinöral invazyonun* sağkalıma etkisinin olmadığı, bazı yayınlarda ise *perinöral invazyonun* sağkalımı olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda *mortalite* ile *nöral invazyon* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulunmuştur (p=0,725).
7. Bizim çalışma grubumuzun diğer çalışma gruplarına göre küçük ve takip süresinin kısa olması bizim çalışmamızın dezavantajıdır. Bu nedenle *vasküler* ve lenfatik *invazyonun* sağkalıma etkisinin araştırıldığı, daha çok hastayı kapsayan, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizde T1-T3N0M0 küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan olgular incelenerek *arteryel, venöz, lenfatik* ve *nöral invazyonun* sağkalıma etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bir Ocak 2006 ile 01 Nisan 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda opere edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri T1-T3N0M0 35 olgu çalışmaya alındı. Olguların, üçü kadın (%8,6), otuzikisi (%91,4) erkek ortalama yaş 60,4 yıl (38–75) idi. Takip sırasında altı olgu hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden olgunun yaşları 53 ile 73 yıl arasında ve ortalama 65,3 yıldı. *Mortalite* ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,044).

Histopatolojik inceleme sonunda; yirmibir olgu yassı hücreli *karsinoma* (%60), onbir olgu *adenokarsinoma* (%31,4), bir olgu *adenoskuamöz* hücreli *karsinoma* (%2,9), bir olgu *bronkioloalveoler karsinoma* (%2,9), bir olgu büyük hücreli *karsinoma* olarak raporlandı. *Mortalite* gözlenen üç olguda yassı hücreli *karsinoma*, üç olguda *adenokarsinoma* tespit edildi. *Mortalite* ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,044).

Mortalite ile ilişkisi olabileceği düşünülen *arteryel, venöz, lenfatik* ve *nöral invazyon* parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Sonuç olarak, çalışma grubumuzda sağkalımı belirleyen en önemli faktörler yaş ve tümör cinsidir. Bizim çalışmamızda *arteryel, venöz, lenfatik* ve *nöral invazyon* ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak çalışma grubunun diğer çalışma gruplarına göre küçük ve takip süresinin kısa olması bizim çalışmamızın

dezavantajıdır. Bu nedenle *arteryel, venöz, lenfatik* ve *nöral invazyon invazyonun* sağkalıma etkisinin araştırıldığı, daha çok hastayı kapsayan, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Arteryel, venöz, lenfatik, nöral, invazyon, mortalite.

THE EFFECT OF HISTOPATOLOGICAL FACTORS IN T1-T3N0M0 NON SMALL CELL LUNG CANCER FOR PROGNOSIS

SUMMARY

In this study, our aime was to establish effect of arterial, venous, lymphatic and neural invasion on survival. In a series of radically resected T1-T3N0M0 non small cell lung cancer.

A total of 35 cases with pT1-T3N0M0 non small cell lung cancer who had undergone radical resection and lymph nod dissection. We were retrospectively reviewed in Department of Thoracic Surgery Trakya University Faculty of Medicine between January 2006 to April 2010. There were 32 men and 3 women, main age was 60,4 (38–75) years. Six cases died during follow up. Of these, mean age was 65,3 (53–73) years. There was a significant difference between mortality and age (p=0,044).

After histopathologic examination; 21 cases (60%) squamous cell carcinoma, 11 cases (31.4%) adenocarcinoma, one case (2.9%) adenosquamous carcinoma, one case (2.9%) bronchioalveolar carcinoma and one case (2.9%) large cell carcinoma were reported. In cases with mortality, there were squamous cell carcinoma in three cases and adenocarcinoma in three cases. There was statistically significant difference between mortality and tumor type (p=0,044).

Arterial, venous, lymphatic and neural invasion which thought to be related to mortality was no statistically significant difference.

As result, in our study, the most important factors determining the survival was age and tumor type. In our study we found no significant difference in survival. The main limitation of our study, is relatively small number of patients and short follow up. Further studies with long time are required to evaluate effect of arterial, venous, lymphatic and neural invasion on survival.

Key words: Arterial, venous, lymphatic, neural, invasion, mortality.

KAYNAKLAR

1. Aydıner A, Ece T, Topuz E. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip Antakya konsensus raporu 2010. İstanbul:Nobel tıp kitabevleri, 2010:3.

2. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. 2004-2006 yılları Türkiye Kanser insidansı raporu. Ankara:2006.

3. Oztürk S, Dizbay Sak S. Akciğer karsinomlarının patolojisi. Otken İ, Güngör A (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s.1077-98.

4. Kırkıl G, Deveci F, Turgut T, Muz MH, Kaçar C. Akciğer kanserinin epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılmalı değerlendirilmesi. FÜ Sağlık Bil Dergisi 2005;19(3):165-69.

5. Cangır AK. Akciğer kanseri epidemiyoloji ve etyoloji. Otken İ, Güngör A (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s.1061-76.

6. Işıtmangil T. IASLC akciğer kanseri evrelendirme projesi: küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TNM sınıflandırmasının yedinci düzenlemesi için öneriler. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2008;16(1):58-64.

7. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinin evrelendirmesi. Yüksel M, Kalaycı G (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. İstanbul Bilmed Grup; 2001. s.161-202.

8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-14.

9. Patel AM, Dunn WF, Trastele VF. Staging system of lung cancer. Mayo Clin Proc 1993;68:475-82.

10. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Porta RR, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2009;4(5):568–77.

11. Songur N, Kuru B, Ok U. İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. Türk Toraks Dergisi 2005;6(2):91-7.

12. Fazlıoğlu M. Opere Edilmiş Göğüs Duvarı İnvazyonu Olan Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler (tez). İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.

13. Bekci TT, Erdal N. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen faktörlerin analizi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2006;4(3):19-23.

14. Hastürk S. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. Hastürk S, Yüksel M (Editörler). Akciğer Kanseri'nde. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000. s.1-27.

15. Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, et al. Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2004;25:439-42.

16. Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, et al. Blood Vessel and Lymphatic Vessel Invasion in Resected Nonsmall Cell Lung Carcinoma. Correlation with TNM Stage and Disease Free and Overall Survival. Cancer 1996;78(10): 2111–18.

17. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, Xiu LZ, Wang LJ, Sen Zhao, et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 23 (1999) 143–52.

18. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A, Santos AR, Coelho M, Monques A. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1995;13(3):253–67.

19. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. Lung Cancer 1996;15(1):67–77.

20. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, et al. Prognostic Factors in Patients With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, A Report From the Lung Cancer Study Group. Cancer 1984;54:1802-13.

21. Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, Qian H, Fu S, Yie M, et al. Discussion of prognostic factors in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of lung treated non-surgically. China Oncol 1996;6:199–202.

22. LeChevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1991;83:417–23.

23. Li Z, Yu Y, Lu J, Luo Q, Wu C, Liao M, et al. Analysis of the T descriptors and other prognosis factors in pathologic stage I non-small cell lung cancer in China. J Thorac Oncol. 2009 Jun;4(6):702–9.

24. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin JM, Pingitore R, Angeletti CA. Most peripheral, node-negative, non-small-cell lung cancers have low proliferative rates and no intratumoral and peritumoral blood and lymphatic vessel invasion. Rationale for treatment with wedge resection alone [Comment]. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:892–9.

25. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Chuanchieh H, Bigini D, Vignati S, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:80–9.

26. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Yano T, Maeda K, Asoh H, et al. Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer? A multivariate prognostic factor analysis of 151 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:90–4.

27. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, Hiroshima K, Ohwada H. Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung with intrapulmonary metastases. Cancer. 1995 Dec 15;76(12):2464–70.

28. Pechet TT, Carr SR, . Collins JE, Cohn HE, Farber JL. Arterial Invasion Predicts Early Mortality in Stage I Non–Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2004;78:1748–54.

29. Kessler R, Gasser B, Massard G, Roeslin N, Meyer P, Whilm J, et al. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1996;62:1489–93.

30. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama T, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non small cell lung cancer: an analysis in each pathologic stage. J Thorac Cardioavas Surg 1995;110(3):723–30.

31. Fontanini G, Bigini D, Vignati S, BasoloF, Mussi A, Lucchi A, et al. Microvessel count predicts metastatic disease and survival non small cell lung cancer. J Pathol 1995;177(1): 57–63.

32. Kawachi R, Tsukada H, Nakazato Y, Takei H, Furuyashiki G, Koshi-ishi Y, et al. Early recurrence after surgical resection in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Dec;57(8):472–5.

33. Gao YS, Xing XZ, Shao K, Feng XL, He J. Analysis of prognostic factors in 1826 patients with completely resected non-small cell lung cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2008 Feb;30(2):134–7.

34. Tsuchiya T, Hashizume S, Akamine S, Muraoka M, Honda S, Tsuji K, et al. Upstaging by vessel invasion improves the pathology staging system of non-small cell lung cancer. Chest 2007;132(1):170–7.

35. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:440–7.

36. Kawai H, Tada A, Kawahara M, Nakai K, Maeda H, Saitou R et al. Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer: a multicenter study. Lung Cancer 2005;49:63–70.

37. Sakao Y, Tomimitsu S, Takeda Y, Natsuaki M, Itoh T. Carcinoembryonic antigen as a predictive factor for postoperative tumor relapse in early-stage lung adenocarcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25:520–2.

38. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer: lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995; 60:615–22.

39. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. Lung Cancer 2003;42:51–7.

40. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y. Predictors of lymph node and intrapulmonary metastasis in clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 2001; 72:352–6.

41. Bodendorf MO, Haas V, Laberke HG, Blumenstock C, Wex P, Graeter T. Prognostic value and therapeutic consequences of vascular invasion in non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer 64 (2009) 71–8.

42. Turhan K, Samancilar O, Cagirici U, Goksel T, Nart D, Cakan A, et al. The effect of blood vessel invasion on prognosis of operated stage I non-small cell lung cancer patients. Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Feb;58(1):28–31.

43. Ogawa J, Tsurumi T, Yamada S, Koide S, Shohtsu A. Blood vessel invasion and expression of sialyl Lewisx and proliferating cell nuclear antigen in stage I non-small cell lung cancer. Relation to postoperative recurrence. Cancer 1994;73:1177–83.

44. Poncelet AJ, Cornet J, Coulon C, Collard P, Noirhomme P, Weynand B, et al. Intra-tumoral vascular or perineural invasion as prognostic factors for long-term survival in early stage non-small cell lung carcinoma. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2008;33:799–804.

45. Khan OA, Fitzgerald JJ, Field ML, Soomro I, Beggs FD, Morgan WE, et al. Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 non-small cell cancer of the lung. Ann Thorac Surg 2004;77(4):1173–8.

46. Roberts TE, Hasleton PS, Musgrove C, Swindell R, Lawson RA. Vascular invasion in non-small cell lung carcinoma. Clin Pathol 1992;45(7):591-3.

47. Sayar A, Turna A, Solak O, Kilicgun A, Urer N, Gurses A. Nonanatomic prognostic factors in resected non-small cell lung carcinoma: the importance of perineural invasion as a new prognostic marker. Ann Thorac Surg 2004;77(2):421–5.

48. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? Ann Thorac Surg 2000;70(6):1839–45.

49. Bodendorfa MO, Haas V, Laberke HG, Blumenstock C, Wex P, Graeter T. Prognostic value and therapeutic consequences of vascular invasion in non-small cell lung carcinoma. Lung Cancer 2009;64:71–8.

50. Mineo TC, Ambrogi V, Baldi A, Rabitti C, Bollero P, Vincenzi B, et al. Prognostic impact of VEGF, CD31, CD 34, and CD 105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB-IIA non-small cell lung cancer. J Clin Pathol 2004;57:591–7.

51. Tsuchiya T, Akamine S, Muraoka M, Kamohara R, Tsuji K, Urabe S, et al. Stage IA non-small cell lung cancer: Vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy, Lung Cancer 2007;56:341–348.

52. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351–60.

53. Sayar A, Turna A, Solak O, Kılıcgün A, Ürer N, Gürses A. Nonanatomic Prognostic Factors in Resected Nonsmall Cell Lung Carcinoma: The Importance of Perineural Invasion as a New Prognostic Marker. Ann Thorac Surg 2004;77:421–5.

54. Otha Y, Tomita Y, Oda M, Watanabe S, Murakami S, Watanabe Y. Tumor angiogenesis and recurrence in stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1999;68:1034–8.

55. Cote RJ, Beattie EJ, Chaiwun B, Shi SR, Harvey J, Chen SC, et al. Detection of occult bone marrow micrometastases in patients with operable lung cancer. Ann Surg 1995;222:415–25.

56. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. Am J Surg 1984;148(4):542–7.

57. Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Fukata S, Hayakawa N, et al. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. Ann Surg 1992;215:344–9.

58. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. Am J Surg 1993;165:233–7.

59. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion as a predictor of recurrence of gastric cancer. Cancer 1994;73:550–5.

60. Kiliçgün A, Turna A, Sayar A, Solak O, Urer N, Gürses A. Very important histopathological factors in patients with resected non-small cell lung cancer: necrosis and perineural invasion. Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Mar;58(2):93–7.

61. Demir A, Gunluoglu MZ, Kara HV, Buyukpinarbasili N, Dincer SI. Prognostic factors in resected T3 non-small cell lung carcinoma: perineural invasion as a new prognostic factor. Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar;56(2):93–8.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2010/02
	PROTOKOL ADI	**T1-T3 No Mo Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Histopatolojik Faktörlerin Sağ Kalıma Etkisi**
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Yener YÖRÜK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	
	DESTEKLEYİCİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☐ Ulusal ☐ Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 02** **Tarih: 09.07.2010**
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Yener YÖRÜK'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Sedat KOÇAL'ın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (*)	İmza
Prof. Dr. Cem UZUN Başkan	KBB	T.Ü.T.F KBB A.D	E	E☐ H☒	E☑ H☐	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞRAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F Çocuk Cerrahisi A.D	E	E☐ H☒	E☑ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Raportör	Tıp Tarihi ve Deontoloji	T.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. H. Nezih DAĞDEVİREN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi AD	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Necdet SÜT Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağ. ve Hastalıkları A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇAYLAN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan