

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

Tez Yöneticisi
Prof.Dr.Yekta Altemur KARAMUSTAFAOĞLU

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI
UYGULANAN AKCİĞER REZEKSİYONLARINDA
SAĞ-KALIM VE SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Adem KARATAŞ

EDİRNE -2017



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere modern bir klinik ve çalışma ortamı sağlayan, pratik ve akılcı çözüm alışkanlığını örnek almaya çalıştığım hocalarım Prof.Dr. Yener YÖRÜK, Prof.Dr.Yekta Altemur KARAMUSTAFAOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Fazlı YANIK'a çalışma arkadaşım Dr. Cenk BALTA'ya, gösterdikleri dostluk ve samimi destekleri için tüm çalışma arkadaşlarıma, manevi destekleri ile her zaman yanımda olan anneme, babama ve burada isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Adem KARATAŞ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Akciğer Kanseri	2
Epidemiyoloji.....	2
Etyoloji.....	2
Patolojik sınıflandırma	3
Tanı	6
Evreleme	7
Tedavi.....	9
GEREÇ VE YÖNTEMLER	13
BULGULAR	15
TARTIŞMA.....	24
SONUÇLAR.....	27
ÖZET	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR.....	33
EKLER	

KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
KHDAK:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT:	Kemoterapi
MR:	Manyetik Rezonans
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
RT:	Radyoterapi
SCC:	Skuamoz Hücreli Karsinom
SS:	Standart Sapma

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri kadın ve erkeklerde en sık ölüm sebepleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Tarama ve tanı yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen; olguların ancak %20-25'i erken evrede yakalanmaktadır. Maalesef olguların tanı anında çoğu lokal ileri evrede ya da sistemik metastaz yapmış durumdadır. Ameliyata uygun olgularda tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde küratif rezeksiyon sonrasında bile, mikroskopik tümör hücrelerine bağlı lokal ve sistemik nüksler ortaya çıkabilmektedir. Sistemik metastaz olduğunda cerrahi söz konusu değilken; lokal ileri hastalıkta cerrahi tedaviyi uygulanabilir hale getirmek adına neoadjuvan kemoterapi(KT), neoadjuvan radyoterapi(RT) ya da neoadjuvan KT ve RT uygulanabilmektedir. Neoadjuvan KT; tümörçapını ve evresini küçülterek rezektabiliteyi artırmak ve cerrahi sonrası lokal nüksleri önlemek amacıyla kanda dolaşan tümör hücrelerini yok etmek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak neoadjuvan KT ve RT sonrasında hastalarda artmış mortalite ve morbidite nedeniyle özel dikkat gerekmektedir (1).

Neoadjuvan KT ve RT ile ilgili çalışmalar 1995 yılından sonra hız kazanmış, evre II ve III hastalarda sağkalıma katkısı birçok kapsamlı çalışmada gösterilmiştir (1).

Çalışmamızın amacı; Trakya Üniversitesi Sağlık Uygulama Merkezi Hastanesinde 21/02/2004- 01/04/2017 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısıyla neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında akciğer rezeksiyonu uygulanmış olgularda, sağkalım sonuçlarını retrospektif olarak; dosya taraması, telefon görüşmeleri ve hasta kayıtlarını irdelemek suretiyle ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

AKCİĞER KANSERİ

Epidemiyoloji

Akciğer kanserleri her iki cinsten de en sık görülen kanser türü olmamasına rağmen; en sık ölüme sebep olan kanser türüdür. İnsidansı ülkeden ülkeye değişiklik göstermesine rağmen; 20. yy'ın başlarından sonra sigara içimi ile dramatik şekilde artış göstermiştir (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2014 verilerine göre 224 bin yeni hasta olması beklenmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %28'i akciğer kanserlerine bağlıyken; kadınlarda bu oran %26 olarak tespit edilmiştir (3). Ülkemiz verilerine bakıldığında ise; yılda beklenen yeni olgu sayısı 30 bin ve tüm kanserlerin %20'si akciğer kanseridir. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2009 yılı verilerinde yaşa göre standardize edilen insidans; erkeklerde 100.000'de 66, kadında 100.000'de 8,1 olarak bildirilmiştir (4,5).

Etyoloji

Etyoloji de çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler yer almaktadır.

Sigara:Sigara, akciğer kanserinin etyolojisinde bilinen en önemli nedenlerden biridir. 20.yy’da tütün endüstrisindeki gelişmeler ve sigara kullanımının artmasıyla insidansı artmıştır. Dünya’da 1,2 milyar sigara içicisi bulunmakta ve bu hızda devam ederse 2030’da 2 milyar sigara içicisinin olacağı tahmin edilmektedir. Sigara ile akciğer kanserleri arasındaki ilişki 1950’lerden beri bilinmektedir (6). Akciğer kanserlerinin %90’ının sigara ile ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Sigarada birçok neoplastik ve karsinojenik ajan bulunmaktadır. Genellikle sigara içimi düşük sosyokültürel ve sosyoekonomik durumu olan toplumlarda ve erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. Sigara kullanımında, içilen yoğunluk ve süre de yine akciğer kanseriyle ilişkilidir (7,8). Sigara içmemelerine rağmen pasif içicilerde de akciğer kanseri ortaya çıkma olasılığı 2-4 kat artmaktadır (9).

Radyoterapi:Akciğer kanseri sonrası radyoterapialan olgularda, tekrar akciğer kanseri olma olasılığı artmaktadır. Ayrıca mastektomi sonrası ve Hodgkin lenfoma tedavisi için verilen RT sonrasında akciğer kanseri insidansında artış olduğu gösterilmiştir (10,11).

Genetik Faktörler:Akciğer kanserinin genetik geçişi tam olarak anlaşılmamakla beraber, hem kanser riskini hem de prognozu etkilemektedir. Ailesinde akciğer kanseri olanlarda risk daha fazladır. Yine bazı yayınlanmış çalışmalarda; akciğer kanserinin bazı ailelerde yoğunlaştığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda; ailesinde akciğer kanseri için risk faktörü sayılan gen mutasyonları (RAS, B-RAF, HER2 vb) olanlarda riskin arttığı gösterilmiştir (12,13).

Diyet:Alfa-tokoferol, B-Karoten veya Retinolün akciğer kanserinden koruduğu söylene de bununla ilgili kanıt ya da çalışma bulunmamaktadır. Tam aksine bu moleküllerin farmakolojik dozda kullanılmalarının, akciğer kanseri riskini, kanser olan kişilerde de mortalite riskini artırdığına dair veriler bulunmaktadır (13,14).

Patolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre, primer akciğer kanserleri 4 grup altında incelenmektedir. Bunlar; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom (SCC), küçük hücreli akciğer karsinomu ve büyük hücreli akciğer karsinomudur. WHO verilerine göre ABD ve Japonya’da en sık görülen akciğer kanseri tipleri sırasıyla; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu ve büyük hücreli akciğer karsinomu olarak belirtilirken; ülkemizde ve Avrupa’da en sık görülen akciğer kanseri tipleri sırasıyla; skuamoz

hücreli akciğer karsinomu, adenokarsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu ve büyük hücreli akciğer karsinomudur. WHO ve IASLC tarafından 2004’de yapılan sınıflandırma Tablo 1’de gösterilmiştir (16).

Tablo 1. Dünya sağlık örgütüne göre akciğer malignite sınıflandırması (2)

<u>Adenokarsinom</u>	<u>Skvamoz hücreli karsinom (SCC)</u>
Asiner tip	Varyantlar
Papiller tip	Papiller tip
Bronkoalveolar tip	Berrak hücreli
--Müsinöz tip	Küçük hücreli
--Non-müsinöz tip	Bazaloid
--Mikst (müsinöz+non-müsinöz) tip	<u>Küçük hücreli akciğer kanseri</u>
Müsin yapan solid adenokarsinom	Varyantlar
Mikst tip	Kombine küçük hücreli karsinom
Varyantlar	<u>Büyük hücreli akciğer kanseri</u>
İyi diferansiye fotal adenokarsinom	Varyantlar
Müsinözadenokarsinom	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Müsinöz kistadenokarsinom	-Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom	Bazaloid karsinom
Berrak hücreliadenokarsinom	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
<u>Adenoskuamöz karsinom</u>	Berrak hücreli karsinom
Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom	Rabdoid fenotip büyük hücreli karsinom
İğsi veya Dev hücreler içeren karsinomlar	<u>Karsinoid Tümör</u>
Pleomorfik karsinom	Tipik karsinoid
İğ hücreli karsinom	Atipik karsinoid
Dev Hücreli Karsinom	<u>Tükrük bezi tümörleri</u>
Karsinosarkoma	Mukoepidermoid karsinom
Blastoma (pulmoner blastoma)	Adenokistik karsinom
Diğer	Diğerleri

Daha önce bronkoalveoler karsinom olarak sınıflandırılan adenokarsinomlar yeniden düzenlenerek Tablo 2’deki gibi sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Bronkoalveoler adenokarsinomun yeni sınıflandırması (2)

Adenokarsinom in situ
Minimal invaziv adenokarsinoma
Lepidik Predominant adenokarsinom
Adenokarsinom, Non- müsinöz lepidik komponentli
İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Müsinöz BAK)

Klinik

Akciğer kanseri tanısı genellikle geç konulmaktadır. Hastalık başlangıcından sonra pulmoner nodüller önemli derecede büyüebilmektedir. Bu nedenle hastalık semptomları başladığında; ilerlemiş haldedir ve %80’i inoperabldır. İleri evre akciğer malignitelerinde 5 yıllık sağkalımın %10-15 arasındadır (18). Birçok hastada şikayet olmamasına rağmen; rastlantısal olarak çekilen akciğer grafisinde, şüpheli opasite ve sonrasında malignite tespit edilebilir. Bir kısım hastada, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve ateş gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurmaktadır. Akciğer kanserlerinde santral ve periferik yerleşimli olmalarına ve hücresel tipe göre semptomlartfarklılık gösterebilmektedir (19).

Apekte yerleşim gösteren tümörler; omuz ağrısı, brakiyal pleksus invazyonu ya da basıya bağlı kol boyunca ağrı ve atrofi, 1. ile 2. kotta destrüksiyonuna yol açabilir(21). Bu özellikleri taşıyan süperior sulkus tümörlerine “pancoast tümörleri” adı verilir ve özel bir yere sahiptir. Ağrı, sinir tutulumu dışında genellikle paryetal plevra invazyonu, kosta, sternum ve vertebra inazyonu ile ilişkilidir.

Küçük hücreli dışı akciğer malignitelerinde, obstrüksiyon yavaş yavaş geliştiği için vena kava süperior basısına bağlı kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüzde, boyunda, gözlerde, göğsün üst kısmında ve üst ekstremitede ödem görülebilir. Bu bulgulara bağlı olarak olgularda disfaji, bulanık görme, baş dönmesi ve yüzde uyuşukluk gibisemptomlar ortaya çıkabilir (21).

Tanı

Radyolojik İnceleme: Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemlerinin amacı, tümör tanısı koymak ve evreleme yapmaktır. İlk seçilecek görüntüleme yöntemi iki yönlü akciğer grafisidir ancak; tek yönlü akciğer grafisi görüntülemesinde bazı kör noktalar olması dezavantajdır(diyafragma,hilus, klavikula ve kalp arkası plan). Tanı ve evrelemede spiral bilgisayarlı tomografi (BT) en değerli radyolojik görüntüleme yöntemlerinden biridir. Son dönemde yapılan değerlendirmeler sonunda akciğer grafisi yerine, düşük dozda çekilen toraks BT ile akciğer kanserlerinin erken evrede tespit edilebileceği ve hastalığa bağlı mortalitenin azaltılabileceği bildirilmiştir (22,23).

Manyetik rezonans (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesi ise tanıdan çok evrelemede kullanılan görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans (MR) özellikle mediasten, yumuşak doku, kemik doku ve vasküler tümör invazyonlarını aydınlatmak için değerli bir tanı aracıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ise sistemik metastaz taramaya yönelik evrelemede yardımcı olacaktır.

Girişimsel yöntemler: Akciğer kanseri tanısında kullanılan girişimsel yöntemler; balgam sitolojisi, fiberoptik bronkoskopi, fırçalama, bronkoalveolar lavaj ve transtoraksik iğne aspirasyonu, primer tümöre yönelik yöntemlerdendir. Torasentez, kapalı plevra biyopsisi, videotorakoskopik akciğer cerrahisi (VATS), lenf bezi biyopsisi ise metastatik lezyonlara yönelik tanısal girişimler olarak sayılabilir (24).

Balgam sitolojisi, non- invaziv bir yöntem olmakla birlikte, duyarlılığı akciğer kanserinin yerleşim yerine göre değişmektedir. Bronkoskopi, akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda tanı, evrelemede, tedavi ve prognozu takip etmede kullanılan yöntemlerden biridir. Bronkoskopi yapılırken; lezyon tipine göre; bronşiyal fırçalama lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve bronkoalveoler lavaj yapılabilir (24). Endobronşiyal kaynaklı akciğer kanserlerinde bronkoskopinin duyarlılığı %88-90'dır (25).

Akciğer kanseri hastalarının %15-20'sinde plevral efüzyon eşlik eder.Torasentez ile efüzyonun örneklenmesi yaklaşık %60-65 olguda tanısal özelliktedir. Tekrarlanabilir olması duyarlılığı artırmaktadır.

VATS: Akciğerler ve plevra başta olmak üzere toraks içerisinde ki bir çok hastalığın tanı ve tedavisinde minimal doku hasarı ile gerçekleştirilen endoskopik yöntemdir. Tek ya da çoklu porttan toraksa girilerek, plevra, akciğer ve lenf nodu biyopsisi yapmak, efüzyonu boşaltarak plörödez ve akciğer ve mediastinal kitlelerin rezeksiyonunu yapmak mümkündür.

Mediastinoskopi: Trakea, karina ve vena kava superior komşuluğundaki mediastinal lezyonların tanısında, mediastinal lenf bezlerinin preoperatif evrelemede kullanılan

yöntemlerden biridir. Patolojik evrelemede mediastinoskopi altın standart olarak kabul edilmektedir. Parasternal mediastinoskopi (PSVM), aortapulmoner pencere lenf nodlarının örneklenmesi dışında mediastinal kitlelerden biyopsi alınması amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadır. PSVM de olduğu gibi PSVM ile biyopsinin yanısıra bazı küçük boyutlu kitlelerin total olarak eksize edilmesi de gerçekleştirilebilmektedir. Mediastinoskopi yapılırken hastalarda sık görülebilecek komplikasyon pnömotorakstır. Parankimal yaralanma olmadığı sürece müdahaleye gerek kalmadan kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak aorta, pulmoner arter, pulmoner ven, internal mammarian arter gibi büyük damar yaralanmaları; daha önce yapılan koroner arter by-pass greftinin zarar görmesi, vagus (özellikle rekürren dalının) ve frenik sinir yaralanması gibi daha ciddi yaralanmalar da oluşabilir (26).

Evreleme

Küçük hücreli dışı akciğer malignitelerinin evrelemesinde, malign hastalıkların evrelemelerinin büyük kısmında kullanılan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Ocak 2010'dan itibaren kullanılmaya başlanan 7. TNM sınıflamasında; T1 ve T2 tümör boyutlarına göre kendi içinde T1a-T1b ve T2a-T2b olarak ikiye ayrılmış, aynı lobda lokalize farklı tümör nodülleri için T4 yerine T3, primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobdaki tümör nodülleri için T4, malign plevral ve perikardiyal efüzyonlar, malign plevral nodüller T4 yerine M1 olarak sınıflandırılmıştır (27) (Tablo 4).

Tablo 3. Akciğer malignitesi TNM sınıflaması (27)

TNM	TNM açıklaması
Tx	Balgam ya da bronkoalveoler lavaj sitolojisinde malign hücreler tespit ediliyor fakat görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopide tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör boyutu <3 cm ve visseral plevral tutulumu yok ayrıca tümör lobar bronkus distalinde kalmış
T1a	
T1b	Tümör boyutu <2 cm Tümör boyutu >2, ≤3 cm
T2	Tümör boyutu 3-7 cm arası ve tümör bir santral bronşu oblitere etmiş fakat karinaya uzaklığı 2 cm'den fazla, visseral plevral invazyonu yapmış ve santralde ise geri kalan akciğer tutulumu olmaksızın obstrüktif pnömoni ve atelektaziye neden olmuş tümör
T2a	Tümör >3 cm ve ≤ 5 cm
T2b	Tümör boyutu >5 cm ve ≤ 7 cm
T3	Tümör boyutu >7 cm ve/veya göğüs duvarı, diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryatel perikard invazyonu veya karina invazyonu olmaksızın karinaya 2 cm'den daha yakın ve geri kalan akciğerde atelektazi veya obstrüktif pnömoni yapmış tümör, aynı lobda farklı tümör nodülü
T4	Tümör herhangi bir boyutta fakat mediasten büyük damar, kalp, trekea, rekürren larengeal sinir, özafagus, vertebra korpusu, karina invazyonu yada aynı akciğerin farklı lobunda tümör nodülü
N0	Rejyonel lenf nodu invazyon yok
N1	İpsilateral hiler, peribronşial, interlobar, lobar, segmental, subsegmental lenf nodu tutulumu
N2	İpsilateral mediastinal ve subkarinal lenf nodu tutulumu
N3	Kontralateral mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu ya da ipsilateral veya kontralateral skalen ve supraklavikular lenf nodu tutulumu
Mx	Metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Malign plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, plevral nodüller yada karşı akciğerde metastatik nodüller
M1b	Uzak metastaz varlığı

Yeni evreleme sistemine göre T2bN0M0 evre 1B yerine 2A; T2aN1M0 evre 2B yerine 2A ve T4N0-1M0 evre 3B yerine 3A olmuştur (27,28) (Tablo 5).

Tablo 4. Akciğer kanseri evrelemesi (27)

Evre	TNM tipi
Evre 0	TisN0M0
Evre 1A	T1a-bN0M0
Evre 1B	T2aN0M0
Evre 2A	T1a-bN1M0 ya da T2bN0M0
Evre 2B	T2bN1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T3N1M0 ya da T1a-3N2M0 ya da T4N0-1M0
Evre 3B	T4N2M0 ya da T1aN3M0
Evre 4	Tüm T, tüm N, M1a,b

Tedavi

Erken evre KHDAK; cerrahi rezeksiyonunda içinde bulunduğu çok modaliteli tedaviden en fazla yararı görecektir olan gruptur (27). Erken evre KHDAK akciğer kanserinde tedavi algoritması lenf nodu diseksiyonu veya örnekleme ile birlikte cerrahi rezeksiyondur (28). Tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir, ancak erken evrede bile cerrahi rezeksiyon sonrası lokal ve sistemik nüks oranının yüksek olmasından dolayı, cerrahları cerrahi öncesi neoadjuvan tedaviye yöneltmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi;Rezeksiyon öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulaması ile tümörün kemoterapötik ajana cevabı ve postoperatif dönemde kemoterapiye ihtiyacı belirlenir. Aynı zamanda rezeksiyonu güç olan tümörleri küçültülerek, rezeke edilebilecek hale getirilir. Sistemik nükslerin erken dönemde yok edilmesi ile lokal tedavilerin başarısının artırılması, tedaviye dirençli klonların ortaya çıkmadan tümörün erken dönemde ekarte edilmesi gibi avantajlar da sağlar (29,30).

Neoadjuvan kemoterapi uygulamasının olumlu etkileri yanında sistemik toksisite, immünsüpresyon, yara iyileşmesinin gecikmesi gibi postoperatif dönemde artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkin olumsuz etkileri de mevcuttur. Ayrıca Mitomisin gibi bazı kemoterapötik ilaçlar; direkt pulmoner toksisitesi nedeniyle ciddi solunum zorluğu yaratabilmektedir. Bu da opere olacak hastaları olumsuz yönde etkilemektedir.

Evre IIIA tümörlerde; faz II neoadjuvan kemoterapi çalışması prototipini 1986 yılında Kris ve Martini’(29-30) nin araştırmaları oluşturur. Bir çalışmada 2 kür Mitomisin, Vinblastine ve Cisplatin ile; komplet rezeksiyon sonrası sağkalım 1,3 ve 5 yıllık sırasıyla %72, %28 ve %17 iken 2 kür Mitomisin, Vinblastine ve Cisplatin ile neoadjuvan kemoterapi sonrası %95, %71 ve % 61 olarak saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavinin onkoloji kliniklerinde kabul görmesinin Roth ve Rosell’in randomize çalışmalarından sonra olduğu bilinmektedir. Roth ve ark.’(31)nınevre IIIA KHDAK’li 60 olgu üzerinde yaptığı çalışmada; olguların yarısına yalnızca cerrahi tedavi uygulanmış, diğer yarısına da cerrahi ile birlikte neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Sadece cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda sağ kalım %15 iken, kombine neoadjuvan ve cerrahi yapılan olgularda sağkalım %56 olarak bildirilmiştir.

Rosell ve ark.’(32)nın yaptığı diğer bir çalışmada ise evre IIIA 60 olgu iki gruba ayrılmış, bir gruba cerrahi planlanırken, diğer gruba neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi planlanmıştır. Çalışma sonunda yalnızca cerrahi uygulanan olgu grubunda sağkalım ortalama 8 ay tespit edilirken; cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi alan olgularda ortalama sağkalım 26 ay olarak bulunmuştur.

Adjuvan kemoterapi; Küratif rezeksiyon yapılan olguların çoğunda makroskopik olarak görünür bir tümör olmasa bile; mikroskopik olarak canlı tümör hücresi bulunabilmektedir. Gereğinde rezeksiyon sonrası verilecek adjuvan tedavi nüksleri azaltmakta ve engellemektedir. Son dönemde yapılan birçok randomize çalışmada erken evre dahi KHDAK’nde sistemik nüks lokal nüksten daha fazla olduğu için adjuvan tedavilerin yararı olduğu gösterilmiştir (33,34).

Cerrahi tedavi ile hastalığın tümünün ortadan kaldırıldığı düşünülse de nüks riskini ortadan kaldırmak için cerrahi sonrası uygulanan tamamlayıcı tedavidir (35). Sistemik nüks oranı lokal nüks oranından fazla olarak tespit edilmiştir. Bu durum adjuvan tedavi olarak sistemik kemoterapinin potansiyel olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Adjuvan radyoterapi;PORT metaanalizi 1998 yılında yayınlanmış ve 2128 evre I ve 2 olgu içeren 9 randomize çalışmadan elde edilmiştir. Olgulara postoperatif uygulanan radyoterapinin sonucunda; %24 rekürrenste azalma görülürken; total sağkalımda %21 relatif artış oluşmuştur. Evre I ve II’de sağkalıma fayda sağlamadığı görülsede evre III de sağkalıma seçili hastalarda fayda sağladığı tespit edilmiştir. Bu nedenle evre I ve II’e postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanmazken, evre III’de seçili hastalara adjuvan radyoterapi uygulaması önerilmektedir (34).

Cerrahi Tedavi:

- a. Bilobektomi: Sağ akciğerin üst ve orta ya da orta ve alt loblarında olan tümörlerin birlikte çıkarılması yöntemidir. Üst bilobektomide sağ üst lob anterior segment ya da orta lob segmentine yerleşmiş tümör varlığında minor fissür inkomplet ise; tümör yayılımını engellemek için kullanılan yöntemdir. Alt lob girişinde ya da superior segment girişinde yerleşmiş tümör lezyonlarında; bronşgirişinin orta loba yakınlığı nedeniyle bilobektomi tercih edilebilmektedir. Aynı zamanda interlober bölgede vasküler ya da lenfatik tutulum olmasında bilobektomi endikasyonlarından. Bilobektominin mortalite ve morbidite oranı pnömonektomi ve lobektomi oranlarının arasındadır (36,37).
- b. Özel lobektomiler (Sleeve Lobektomi): Lobektomi uygulanırken bronşun primer tümörle ya da metastatik lenf nodu ile invaze olması durumunda, tümörsüz cerrahi sınır elde edilemeyecekse; uygulanan yöntemdir. Ana bronşa, lob bronşunun anastomozu ile bronşiyal, intermedial bronşun distali ile proksimali arasındaki anastomozu ile vasküler ya da ikisinin birlikte olduğu (double sleeve) operasyonları uygulanabilir (36).
- c. Pnöminektomi: Eğer lobektomi, bilobektomi ve sleeve rezeksiyon ile tümör tamamen çıkarılamıyorsa; bir taraf akciğerinin çıkarıldığı cerrahi yöntemdir. Genellikle ana bronşa yerleşmiş santral akciğer tümörlerinde, fissürü geçen büyük proksimal tümörlerde, interlober ve ana vasküler yapıları ve lenfatik drenajı tutmuş, ana bronş etrafındaki lenf nodlarını invaze etmiş tümörlerde bu yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntem uygulanmadan önce olgunun kalan akciğer rezervinin ve kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilerek rezeksiyonun tolere edip edemeyeceğinden emin olmak gerekmektedir (36,37).
- d. Genişletilmiş Pnöminektomi: Pulmoner vasküler yapıları tutan santral tümörlerde, perikardın açılarak damarların perikard içinde bağlanması ile intraperikardiyal pnöminektomi uygulanır. Aritmi ve mortalite riski normal pnöminektomi uygulanan olgularla aynı orandadır (36,38).
- e. Trakeal Sleeve Pnöminektomi (Karinal Pnöminektomi): Trakeal sleeve pnöminektomi, trekeobronşial açığı, trakea alt ucu, karina ve akciğerin tümör ile invaze olması durumunda yapılan genişletilmiş rezeksiyondur. KHDAK, karsinoid tümörler ve adenoid kistik karsinom başta olmak üzere karina ve ana bronşu tutan tüm malignitelerde uygulanabilir. Ayrıca distal trakeadan 2 cm'den daha az invazyon bulunan, mediastinoskopisi negatif ve standart pnöminektomi sonrası pozitif cerrahi sınır bulunan olgularda bu yöntem uygulanabilmektedir. Bu rezeksiyon tipinde, distal trakea ve karşı bronşun belli bir segmentini içeren kısmı ile, tümörlü akciğerin tamamen çıkarılmasının ardından trakea ile kalan

bronşiyal uç birbirine anastomozu yapılır. Dikkatli hasta seçimi ve tümörün ayrıntılı araştırılması trakeal sleeve pnömonektomide iyi cerrahi sonuçlar için önem arz etmektedir. Ayrıca bu hastalarda cerrahi sınırları belirlemek için anastomoz öncesi biyopsi alınmalıdır. En sık uygulanan sağ trakeal sleeve pnömonektomidir. Ameliyat bir ya da iki aşamalı olabilir(özellikle sol trakeal sleeve pnömonektomi’de) (37).

f. Kama (Wedge) Rezeksiyonu: Akciğer lezyonunun non-anatomik olarak güvenli parankimsınırı ilebirlikte “V” veya “U” şeklinde rezeke edilmesidir. Rezeksiyon stapler ile yapılabileceği gibi bir veya iki pens yardımıyla sınır oluşturularak koter veya bisturi ile de yapılabilmektedir. Daha çok periferik lezyonlar için tercih edilir (39).

g. Pnömotomi: Pnömotomi, kama rezeksiyonun yapılmasının zor olduğu durumlarda, nodüler kitleler için uygulanır. Lezyon derin yerleşimli ise tercih edilir. Pnömotomide hava kaçağını ve kanamaları kontrol altına almak için, lazer veya koter kullanımı uygun bir yöntemdir

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 14/06/2017 tarihli TUTF-BAEK 2017/138 protokol no.lu etik kurulu onayı (Ek-1) alındıktan sonra başlandı. Trakya Üniversitesi Sağlık ve Araştırma Merkezi Göğüs Cerrahisi servisinde 21 Şubat 2004 ile 1 Nisan 2017 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında akciğer rezeksiyonu uygulanmış 145 olgunun dosyalarının ve arşiv belgelerinin incelenmesi sonucunda; çalışma kriterlerini karşılayan 59 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik ve klinik özellikleri, preoperatif tanı, neoadjuvan KT protokolü, kür sayısı, uygulanan cerrahi, patolojik tanı, preoperatif ve postoperatif evre ve tümör çapı, KT yanıtı, nüks, sağkalım ile ilgili veriler çalışma formu (EK-2) kaydedildi ve analizleri yapıldı. KT yanıtı, radyolojik olarak toraks bilgisayarlı tomografide preoperatif ve postoperatif ölçülen en büyük tümör çapı ile değerlendirildi. Tümör çapının %50'den daha az küçülmesi "stabil yanıt", %50'den fazla küçülmesi "parsiyel yanıt", tamamen ortadan kalkması "komplet yanıt", tümör çapının %25'ten fazla artması ise "progresif" yanıt olarak değerlendirildi. Ancak komplet yanıt olan olgu sayısının (n=8) istatistiksel analiz yapmak için yeterli olmaması nedeni ile, parsiyel yanıt olan olgu grubuna dahil edildi. Progresif yanıt olan olgumuz ise yoktu.

VERİLERİN ANALİZİ

Veri Analizleri; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda 10240642 lisans numaralı SPSS 20.0 for Windows® istatistik programı (IBM Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum-maksimum (min-mak) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma (SS) ve niteliksel verilere ilişkin sayı (n) ve yüzdeler (%) hesaplandı. Tüm parametreler için frekans testleri kullanıldı. Hastaların verilerinde katagorik değişkenler arası ikili karşılaştırmalarda Ki-Kare kullanıldı.

Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlandı.

BULGULAR

Neadjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon yapılan, kayıtlarına ve sağkalım verilerine ulaşılabilen ve çalışma kriterlerini karşılayan ort. yaş $58,39 \pm 8,2$ yıl (minimum 32, maksimum 77) olan 59 olgu çalışmaya dahil edildi (Tablo 6).

Tablo 5.Olguların yaş ortalaması

Parametre	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart sapma
Yaş	58,39	32	77	8,221

Olguların %93,2'si (n=55) erkek idi. En sık görülen histolojik tip Skuamoz hücreli karsinoma (n=35, %59,3) ikinci sıklıkta Adenokarsinoma (n=18,%30,5) oranı ile görülmüştür. Olgularda tümör en sık sol üst lobda lokalize olmuştur (n=16, %27,1) Olguların demografik verileri, tümör histolojik tipi ve lokalizasyonları Tablo 7'da özetlenmiştir.

KT öncesi yapılan evrelemede, 6(%10,2) olgu E IB, 6(%10,2) olgu E IIA, 28 (%47,5) olgu E IIB, 17 (%28,8) olgu E IIIA ve iki (%3,4) olgu E IIIB idi. Bu olguların 23 (%39,4)'üne rezektabiliteyi artırmak amacıyla 1-6 kür neoadjuvan KT uygulandı. KT yanıtları ise, olguların KT sonrasında yapılan radyolojik görüntülemelerinde, tümör çapındaki azalma oranına göre parsiyel, komplet ve stabil yanıt olarak ayrıldı. Olguların %71,2'si (n=42) neoadjuvan KT'ye %50'den fazla yanıt verdiği gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 6.Olguların demografik ve hastalık bilgileri

Cinsiyet	n (%)
Erkek	55 (93,2)
Kadın	4 (6,8)
Tanı	n (%)
Skuamoz hücreli Ca	35(59,3)
Adeno Ca	18 (30,5)
Adenoskuamoz Ca	4 (6,8)
Non-skuamoz hücreli Ca	1 (1,7)
Sarkomotoid tip Ca	1 (1,7)
Tümör Lokalizasyonu	n (%)
Sol Üst Lob	16(27,1)
Sağ Üst Lob	12 (20,3)
Sağ Santral Yerleşim	12 (20,3)
Sol Alt Lob	11 (18,6)
Sağ Alt Lob	4 (6,8)
Sol Santral Yerleşim	4 (6,8)
Toplam	59 (100,0)

Tablo 7.Olgularınkemoterapi öncesi evresi, kemoterapi protokolü, kür sayısı ve KT'ye yanıtı

KT öncesi Radyolojik Evre	n (%)
1B	6 (10,2)
2A	6 (10,2)
2B	28 (47,5)
3A	17 (28,8)
3B	2 (3,4)
KT Kür Sayısı	n (%)
1 kür	1 (1,7)
2 kür	16 (27,1)
3 kür	23 (39,0)
4 kür	15 (25,4)
5 kür	2 (3,4)
6 kür	2 (3,4)
KT Protokolü	n (%)
Cisplatin+Gemstabin	24 (40,7)
Cisplatin+Etoposid	22 (37,3)
Cisplatin+Dosetaksel	5 (8,5)
Karboplatin+Gemstabin	2 (3,4)
Cisplatin+Vinorelbin	2 (3,4)
Karboplatin+Paklitaksel	2 (3,4)
Gemstabin+Dosataksel	1 (1,7)
Cisplatin+Taxotere	1 (1,7)
KT Yanıtı	n (%)
>%50	42 (71,2)
<%50	17 (28,8)
Toplam	59 (100,0)

Olguların KT protokollerine göre verdikleri yanıtlar incelendiğinde; parsiyal yanıtın Cisplatin+Gemstabin kombinasyonlarında daha fazla, komplet yanıtın ise Cisplatin+Etoposid kombinasyonlarında daha fazla olduğu görülmüş, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,587) (Tablo 9).

Tablo 8. KT sonrasında radyolojik evre ve Olguların yanıt düzeyleri

KT Sonrası Radyolojik Evre		n (%)		
0		8 (13,6)		
1A		9 (15,3)		
1B		14 (23,7)		
2A		11 (18,6)		
2B		14 (23,7)		
3A		3 (5,1)		
Toplam		59 (100,0)		
KT protokolü	Tedavi yanıtı		Toplam	p*
	PR** n (%)	CR** n (%)		
Cisplatin+ Gemstabin	20 (87,0)	3 (13,0)	23 (100,0)	0,587
Cisplatin+ Etoposid	17 (81,0)	4 (19,0)	21 (100,0)	

p*: Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. **PR: Parsiyal yanıt CR: Komplet yanıt

Histopatolojik inceleme sonucunda olguların %83'ünün IIA ve daha düşük (erken evre), %17'sinin ise IIB ve daha yüksek (geç evre) evrede olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 9.Olguların patolojik sınıflamaları

Patolojik Evre	n (%)
0	11 (18,6)
1A	12 (20,3)
1B	7 (11,9)
2A	19 (32,2)
2B	7 (11,9)
3A	3 (5,1)
Toplam	59 (100,0)

Olguların %62,7'sine (n=37) preoperatif mediastinoskopi yapıldı. Toraks BT'de patolojik boyutta LAP saptanamayan ve PET de lenf nodu tutulumu olmayan EIB ve EIIA 12 (%37) olguya mediastinoskopi yapılmadı. En sık olarak olguların %52,5'ine (n=31) lobektomi, ikinci sıklıkta ise bilobektomi yapıldı (n=24 (%40,7)) (Tablo 11).

Tablo 10.Olguların preop değerdendirmeleri ve cerrahi sonuçları

Mediastinoskopi durumu	n (%)
Var	37 (62,7)
Yok	22 (37,3)
Rezeksiyon Tipi	n (%)
Lobektomi	31 (52,5)
Bilobektomi	24 (40,7)
Pnömonektomi	2 (3,4)
Wedge	2 (3,4)
Toplam	59 (100,0)
Nüks durumu	n (%)
Var	3 (5,1)
Yok	56 (94,9)
Toplam	59 (100,0)

Olguların radyolojik preoperatif ve postoperatif T evrelemesi incelendiğinde; 36 olgupreoperatif radyolojik T3 ve üzeri iken; postoperatif radyolojik tümör çapı ölçülerine göre olguların sadece 9'u T3 ve üzeri evrede olduğu tespit edildi. Neoadjuvan KT'e anlamlı yanıt alındığı, tümörün küçüldüğü olguların preoperatif ve postoperatif T evreleri arasında anlamlı bir ilişki görüldü (p=0,003) (Tablo 12).

Tablo 11.Olguların preoperatif ve postoperatif T evresinin karşılaştırılması

Preoperatif Radyolojik T evresi	Postoperatif Patolojik T evresi					Toplam	p*
	T0	T1	T2	T3	T4		
T2	1	9	5	0	0	15	,003
T3	2	6	16	8	0	32	
T4	0	2	1	0	1	4	
Toplam	3	17	22	8	1	51	

p*: Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Preoperatif ve postoperatif radyolojik N evreleri karşılaştırıldığında; preop olguların 3'ü N2 iken, postop olguların sadece biri N2; preop olguların 5'i N1 iken, postop olguların 14'ünün N1 olduğu ve preop olguların 51'i N0 iken, postop 39 olgunun N0 olduğu görüldü. Olguların preoperatif ve postoperatif N evreleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p=0,890) (Tablo 13).

Tablo 12. Olguların Preoperatif ve postoperatif N evreleri karşılaştırması

Preoperatif Radyolojik N evresi	Postoperatif Patolojik N evresi				
	N0	N1	N2	Toplam	p*
N0	39	11	1	51	,890
N1	3	2	0	5	
N2	2	1	0	3	
Toplam	44	14	1	59	

p*: Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Preoperatif tümör boyutu ortalama $5,16 \pm 2,195$ cm (minimum 2, maksimum 12 cm) iken postoperatif tümör boyutu ortalama $3,33 \pm 2,766$ cm (minimum 0, maksimum 11 cm) olarak tespit edildi. Olgularda sağkalım ise ortalama $43,2 \pm 28,582$ ay (minimum 0, maksimum 123 ay) olarak tespit edildi (Tablo 14).

Uygulanan cerrahi rezeksiyon tipine göre sağkalıma bakıldığında; pnömonektomi uygulananlarda $53,50 \pm 27,548$ ay (minimum 7, maksimum 116), bilobektomi uygulananlarda $28,0 \pm 15,556$ ay (minimum 17, maksimum 39), lobektomi uygulananlarda ortalama $33,0 \pm 28,291$ ay (minimum 0, maksimum 123) ve wedge uygulananlarda $44,50 \pm 30,406$ ay (minimum 23, maksimum 66) olduğu tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 13. Olgulara uygulanan rezeksiyon tiplerinin sağkalıma etkilerinin sonuçları

Rezeksiyon tipi/sağkalım oranları	Ortalama	Minimum	Maksimum	Standart sapma
Pnömonektomi (ay)	53,50	7	116	27,548
Bilobektomi (ay)	28,0	17	39	15,556
Lobektomi (ay)	33,0	0	123	28,291
Wedge (ay)	44,50	23	66	30,406

Olgularımıza ait yaş, cinsiyet, tanı, tümör lokalizasyonu ve kemoterapi öncesi evreleri tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 14. Olguların yaş, cinsiyet, tanı, tümör lokalizasyonu ve kemoterapi öncesi evreleri

	YAŞ	CİNSİYET	TANI	TM LOKALİZASYONU	KT ÖNCESİ EVRE
Olgu 1	47	E	ADENO	SAĞ ÜST LOB	2B
Olgu 2	59	E	SKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	2B
Olgu 3	60	E	ADENO	SOL ALT LOB	3A
Olgu 4	60	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	2B
Olgu 5	59	E	ADENO	SOL HİLER	3A
Olgu 6	64	E	ADENO	SAĞ ÜST LOB	2B
Olgu 7	62	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	2B
Olgu 8	67	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	2B
Olgu 9	50	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 10	59	E	ADENO	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 11	58	E	ADENOSKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A
Olgu 12	57	E	SKUAMAZ	SAĞ HİLER	3A
Olgu 13	64	E	SKUAMAZ	SAĞ HİLER	3A
Olgu 14	57	E	ADENOSKUAMAZ	SOL ALT LOB	3A
Olgu 15	68	E	ADENO	SAĞ HİLER	3A
Olgu 16	64	E	SKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A
Olgu 17	47	E	SKUAMAZ	SOL SANTRAL	3A
Olgu 18	53	E	SKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A
Olgu 19	60	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 20	58	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 21	77	E	ADENO	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 22	53	E	SKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A
Olgu 23	63	E	SKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A
Olgu 24	57	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 25	43	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 26	58	E	ADENO	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 27	52	E	ADENO	SOL ALT LOB	3A
Olgu 28	66	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 29	64	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 30	63	E	ADENOSKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A

Tablo 15. (Tablonun devamı) Olguların yaş, cinsiyet, tanı, tümör lokalizasyonu ve kemoterapi öncesi evreleri

	YAŞ	CİNSİYET	TANI	TM LOKALİZASYONU	KT ÖNCESİ EVRE
Olgu 31	60	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	3A
Olgu 32	55	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	3A
Olgu 33	61	E	SKUAMAZ	SOL SANTRAL	3A
Olgu 34	64	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	3A
Olgu 35	60	E	ADENO	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 36	56	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 37	65	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 38	59	E	ADENO	SOL ALT LOB	3A
Olgu 39	64	E	ADENO	SAĞ ALT LOB	3A
Olgu 40	32	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 41	58	E	ADENO	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 42	59	E	NONSKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 43	76	E	SKUAMAZ	SAĞ ALT LOB	3A
Olgu 44	56	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 45	69	E	ADENOSKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 46	63	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 47	48	E	SKUAMAZ	SAĞ HİLER	3A
Olgu 48	51	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	3A
Olgu 49	38	E	ADENO	SAĞ ALT LOB	3A
Olgu 50	59	E	SKUAMAZ	SOL ALT LOB	3A
Olgu 51	58	E	SARKOMATOİD CA	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 52	59	E	SKUAMAZ	SAĞ SANTRAL	3A
Olgu 53	45	E	ADENO	SAĞ ÜST LOB	3A
Olgu 54	49	E	SKUAMAZ	SAĞ ALT LOB	3A
Olgu 55	61	E	ADENO	SOL SANTRAL	3A
Olgu 56	65	E	ADENO	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 57	67	E	SKUAMAZ	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 58	49	E	ADENO	SOL ÜST LOB	3A
Olgu 59	70	E	SKUAMAZ	SAĞ ÜST LOB	3A

Olgularımıza ait kemoterapi protokolleri, kemoterapi sonrası evre, cerrahi rezeksiyon tipi, patolojik evre ve sağkalım süreleri Tablo 16’da belirtilmiştir.

Tablo 16. Olguların kemoterapi protokolleri, kemoterapi sonrası evre, cerrahi rezeksiyon tipi, patolojik evre ve sağkalım süreleri

	KT PROTOKOLÜ	KT SONRASI EVRE	REZEKSİYON TİPİ	PATOLOJİK EVRE	SAĞKALIM
Olgu 1	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	LOBEKTOMİ	2A	10 ay
Olgu 2	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	PNÖMONEKTOMİ	2B	83 ay
Olgu 3	CİSPLATİN+ETOPOSİD	3A	LOBEKTOMİ	3A	33 ay
Olgu 4	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1B	LOBEKTOMİ	1B	33 ay
Olgu 5	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	PNÖMONEKTOMİ	2B	34 ay
Olgu 6	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1B	LOBEKTOMİ	1B	123 ay
Olgu 7	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1A	PNÖMONEKTOMİ	1A	116 ay
Olgu 8	CİSPLATİN+TAXOTERE	2B	WEDGE	2B	23 ay
Olgu 9	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2A	PNÖMONEKTOMİ	2A	38 ay
Olgu 10	CİSPLATİN+GEMSTABİN	3A	LOBEKTOMİ	3A	100 ay
Olgu 11	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2A	PNÖMONEKTOMİ	2A	46 ay
Olgu 12	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	PNÖMONEKTOMİ	2A	89 ay
Olgu 13	CİSPLATİN+VİNORELBİN	1B	PNÖMONEKTOMİ	2A	81 ay
Olgu 14	CİSPLATİN+VİNORELBİN	1B	LOBEKTOMİ	2A	82 ay
Olgu 15	CİSPLATİN+GEMSTABİN	1A	PNÖMONEKTOMİ	1A	77 ay
Olgu 16	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	2B	PNÖMONEKTOMİ	2B	7 ay
Olgu 17	CİSPLATİN+GEMSTABİN	OKÜLT	PNÖMONEKTOMİ	OKÜLT	69 ay
Olgu 18	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	1A	PNÖMONEKTOMİ	1A	69 ay
Olgu 19	CİSPLATİN+GEMSTABİN	2A	PNÖMONEKTOMİ	2A	68 ay
Olgu 20	CİSPLATİN+ETOPOSİD	OKÜLT	PNÖMONEKTOMİ	OKÜLT	67 ay
Olgu 21	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1A	WEDGE	1A	66 ay
Olgu 22	KARBOPLATİN+PAKLİTAKSEL	1B	PNÖMONEKTOMİ	1B	49 ay
Olgu 23	CİSPLATİN+DOSETAKSEL	OKÜLT	PNÖMONEKTOMİ	OKÜLT	66 ay
Olgu 24	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1A	PNÖMONEKTOMİ	2A	12 ay
Olgu 25	CARBOPLATİN+GEMSTABİN	1A	LOBEKTOMİ	0	65 ay
Olgu 26	CİSPLATİN+ETOPOSİD	OKÜLT	LOBEKTOMİ	OKÜLT	63 ay
Olgu 27	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	PNÖMONEKTOMİ	2B	60 ay
Olgu 28	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1B	LOBEKTOMİ	1A	12 ay
Olgu 29	CİSPLATİN+GEMSTABİN	2A	LOBEKTOMİ	2A	58 ay
Olgu 30	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	1A	PNÖMONEKTOMİ	1A	57 ay

Tablo 16. (Tablonun devamı) Olguların kemoterapi protokolleri, kemoterapi sonrası evre, cerrahi rezeksiyon tipi, patolojik evre ve sağkalım süreleri

	KT PROTOKOLÜ	KT SONRASI EVRE	REZEKSİYON TİPİ	PATOLOJİK EVRE	SAĞKALIM
Olgu 31	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	1B	LOBEKTOMİ	1A	56 ay
Olgu 32	CİSPLATİN+GEMSTABİN	2A	LOBEKTOMİ	2A	51 ay
Olgu 33	CİSPLATİN+DOSETAKSEL	1B	PNÖMONEKTOMİ	2A	50 ay
Olgu 34	CİSPLATİN+ETOPOSİD	OKÜLT	PNÖMONEKTOMİ	OKÜLT	26 ay
Olgu 35	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1A	LOBEKTOMİ	1A	26 ay
Olgu 36	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2A	PNÖMONEKTOMİ	1A	49 ay
Olgu 37	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	1B	LOBEKTOMİ	1A	16 ay
Olgu 38	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	2B	LOBEKTOMİ	2B	1gün
Olgu 39	KARBOPLATİN+PAKLİTAKSEL	1B	LOBEKTOMİ	OKÜLT	43 ay
Olgu 40	CİSPLATİN+DOSETAKSEL	1B	LOBEKTOMİ	0	43 ay
Olgu 41	CİSPLATİN+GEMSTABİN	2A	LOBEKTOMİ	2A	42 ay
Olgu 42	CİSPLATİN+DOSETAKSEL	OKÜLT	LOBEKTOMİ	OKÜLT	41 ay
Olgu 43	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	LOBEKTOMİ	2A	3 ay
Olgu 44	CİSPLATİN+GEMSTABİN	2A	ÜST BİLOBEKTOMİ	2A	39 ay
Olgu 45	CİSPLATİN+GEMSTABİN	2B	LOBEKTOMİ	1B	38 ay
Olgu 46	CİSPLATİN+GEMSTABİN	1B	LOBEKTOMİ	1B	36 ay
Olgu 47	GEMSİTABİ+KARBOPLATİN	2A	PNÖMONEKTOMİ	2A	36 ay
Olgu 48	GEMSİTABİN+DOSATAKSEL	2A	LOBEKTOMİ	2A	10 ay
Olgu 49	CİSPLATİN+GEMSTABİN	OKÜLT	BİLOBEKTOMİ	1A	17 ay
Olgu 50	CİSPLATİN+ETOPOSİD	2B	LOBEKTOMİ	1A	20 ay
Olgu 51	CİSPLATİN+ETOPOSİD	1B	LOBEKTOMİ	1B	10 ay
Olgu 52	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	2A	PNÖMONEKTOMİ	2A	7 ay
Olgu 53	CİSPLATİN+DOSETAKSEL	2B	LOBEKTOMİ	2A	27 ay
Olgu 54	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	0	LOBEKTOMİ	0	24 ay
Olgu 55	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	3A	PNÖMONEKTOMİ	3A	19 ay
Olgu 56	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	1B	LOBEKTOMİ	1B	21 ay
Olgu 57	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	2B	LOBEKTOMİ	2B	20 ay
Olgu 58	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	2B	LOBEKTOMİ	2A	22 ay
Olgu 59	CİSPLATİN+GEMSİTABİN	1A	LOBEKTOMİ	1B	1 ay

TARTIŞMA

Akciğer kanseri sanayileşmiş ülkelerde kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerindendir. KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturur (40). Bu olguların yaklaşık %30-35'inde tanı anında ileri evre olduğu saptanmıştır. Erken evrelerde (Evre I ve II) cerrahi seçilmesi gereken tedavi yöntemidir. Lokal ileri evrelerde, rezektabiliteyi artırmak için neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavi sonrası, cerrahi uygulanması yeniden değerlendirilir (41).

Neoadjuvan veya adjuvan kemoterapinin KHDAK hastalarında survi için benzer sonuçları vardır. Neoadjuvan tedavinin amacı; mikrometastazları yok etmek, uzak metastaz riskini azaltmak, tümör evresini küçülterek rezeksiyon şansını artırmaktır (42).

Çalışmamızda olguların çoğu erkek idi. Scagliotti ve ark.'(43) nın çalışmasının %93,2'sinin, Arriagada ve ark.'(44) nın çalışmasında %80,5'inin ve Douillart ve ark.'(45) nın çalışmasında %86'sının erkek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda literatürle benzer olarak daha çok erkek olguda KHDAK tespit edildiği görülmüştür.

Olguların yaş ortalaması çalışmamızda 59 yıl iken; Scagliotti ve ark.' (43)nın çalışmasında yaş ortalaması 61 yıl; Arriagada ve ark.' (44) nın ve Douillart ve ark.' (45)nın çalışmasında ise çalışmamızda olduğu gibi yaş ortalaması 59 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamız ortalama yaş bakımından literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürdeki birçok yayında en sık görülen akciğer kanseri tipi; skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinom olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, en sık görülen histolojik tip skuamoz hücreli karsinom (%59,3), ikinci sıklıkta adenokarsinom (%30,5) tespit edildi.

Scagliotti ve ark. (43), Arriagada ve ark (44), Douillart ve ark.' (45)nın çalışması ve Douillart ve ark.'(46) metaanalizinde, çalışmamızda olduğu gibi skuamöz hücreli karsinom en sık görülen histolojik tip bildirilmiştir.

Neoadjuvan tedaviler ile tam yanıt oranı elde edilebilmekte ve sağkalım artmaktadır. Literatürde %15-23 arasında patolojik tam remisyon bildirilmiştir. Çalışmamızda 9 olguda patolojik tam remisyon izlendi. Bununla birlikte neoadjuvan KT tümör rezeksiyon sınırlarını küçültmektedir (47). Çalışmamızda olguların %71,2'sinde KT yanıt oranı %50'nin üzerindedir. Sadece T evresine bakıldığında; tümör boyutlarının anlamlı derecede küçüldüğü ($p=0,003$), preopreatif 36 olgu T3 ve T4 iken, neoadjuvan KT sonrası radyolojik evrelemede sadece 9 olgunun T3 ve T4 olduğu görüldü.

Tümörün yeri de tedaviye verilen cevabı etkileyen faktörlerden biridir. En kötü yanıtlar hiler bölgedeki santral tümörler vermektedir (48). Çalışmamızda en sık tümör lokalizasyonunun sol üst lobda olduğu görüldü. Bunu sağ üst ve sağ orta lob lezyonları takip etti. Literatürde akciğer kanserlerinin en sık olarak sağ üst lobda lokalize olduğu belirtilmiştir (49). Çalışmamız bu yönüyle literatürden farklı bulundu.

Rezeksiyon tipleri karşılaştırıldığında çalışmamızda; lobektomi oranı %52,5, bilobektomi %40,7, pnömonektomi %3,4 ve wedge %3,4 olarak saptandı. Stamatis ve ark.'nın (50) yaptığı 392 vakalık çalışmada, lobektomi oranı %46,5, sleeve lobektomi %14 ve pnömonektomi oranı %34 olarak bulunmuştur. Fakat çalışmada, KT sonrası RT'de uygulanmış ama yanıt düzeyleri hakkında bilgiden bahsedilmemiştir. Çalışmamızda lobektomi oranı literatürle benzer bulunurken; pnömonektomi oranı literatürden daha düşük bulunmuştur. Sonuçlarımızın çalışma grubunun küçük olmasına bağlı olarak literatürden farklı olduğunu düşündük.

Uygulanan cerrahi rezeksiyon tipine göre ortalama sağkalım incelendiğinde; pnömonektomi uygulananlarda $53,50 \pm 27,5$ ay, lobektomi uygulananlarda sağkalım ortalama $33,0 \pm 28,2$ ay, bilobektomi uygulananlarda $28,0 \pm 15,5$ ay ve wedge uygulananlarda $44,50 \pm 30,4$ ay olduğu tespit edildi. Albain ve ark.'(51) nın çalışmasında pnömonektomi uygulanmış olgularda 19 ay, lobektomi uygulanan hastalarda ise 23 ay tespit edilmiş, diğer cerrahi tedavi protokolleri hakkında bilgi verilmemiş; Albain ve ark.' (52) nın çalışmasında lobektomi uygulanan olgularda, ortalama sağkalım 34 ay tespit edilmiştir, diğer cerrahi tedavi protokolleri hakkında bilgi verilmemiştir. Sağkalım literatürle karşılaştırıldığında; lobektomi

sonrası sağkalımlar benzerlik göstermekle birlikte bazı çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (43,44).

Kemoterapi öncesi ve sonrası evreler karşılaştırıldığında; evrelerde küçülme (downstaging) olduğu, neoadjuvan kemoterapinin fayda sağladığını gördük.

Olguların nüks durumları değerlendirildiğinde 3 (%5,1) olguda nüks tespit edilmiştir. Olguların KT protokollerine göre verdikleri yanıtlar incelendiğinde; parsiyal yanıtın Cisplatin+Gemstabin kombinasyonlarında daha fazla, komplet yanıtın ise Cisplatin+Etoposid kombinasyonlarında daha fazla olduğu görülmüş, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,587$). Fakat KT protokolleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,386$). Olguların preoperatif ve postoperatif tümör boyutu ortalamaları incelendiğinde postoperatif olgularda belirgin olarak tümör boyutunda azalmaya sebep olduğu istatistiksel olarakta anlamlı bulundu ($p=0,003$). Literatürde benzer çalışma bulunmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda neoadjuvan kemoterapinin cerrahi rezeksiyon sonrasında, tümör evresi küçülttüğü, tümör boyutlarında anlamlı şekilde azalmaya sebep olduğu ve nüksü azalttığı tespit edildi. Bu azalma istatistiksel olarak tümör boyutlarında anlamlı şekilde yansısı da, sağkalım üzerine istatistiksel olarak yansımadı.

SONUÇLAR

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Sağlık ve Uygulama Merkezi Hastanesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde KHDAK tanısı ile neoadjuvan kemoterapi verilen ve sonrasında opere edilen olguların değerlendirme sonuçları ve sağkalım süreleri incelenmiştir, elde edilen veriler ışığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

- a. Çalışmamız 59 olgu ile yapılmıştır. Olguların 55'i (%93,2) erkek ve dördü (%6,8) kadındır ve yaş ortalaması $58,3 \pm 8,2$ yıldır.
- b. Olguların %59,3'ü Skuamoz hücreli karsinoma ve %27,1'inin lezyonunun sol akciğer üst lob kaynaklı olduğu tespit edilmiştir.
- c. Olgulara 1-6 kür kemoterapi verilmesine takiben %71,2'sinde KT yanıtı T evresinde %50'nin üzerinde parsiyel yanıt ve 9 olguda tam remisyon gerçekleşti.
- d. Preoperatif ve postoperatif lenf nodu evrelemesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,056$).
- e. Olguların preoperatif ve postoperative ortalama tümör lezyonu boyutu değerlendirildiğinde anlamlı şekilde azalma olduğu tespit edildi ($p=0,038$).
- f. En sık uygulanan rezeksiyon tipi lobektomi olup ortalama sağkalımın bu rezeksiyon tipinde en yüksek olduğu, fakat çalışmadaki olgu sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.
- g. Neoadjuvan KT öncesi 12 (%20,4) olgu E IIA ve daha düşük evrede, 47(%80) olgu E IIB ve daha yüksek evredeyken; neoadjuvan KT sonrası 49(%83) olgu E IIA ve daha düşük evrede, 10 (%17) olgu E IIB ve daha yüksek evrede olduğu saptandı. KT'nin anlamlı derecede tümör evresini ($p=0,038$) küçülttüğü gözlemlendi.

- h. Tumor evresinde düşme ve tumor çapında azalmanın sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen; rezektabiliteyi artırarak sağkalıma katkıda bulundu ($p=0,386$).
- i. Neoadjuvan KT sonrasında N evresinde KT'nin olumlu etkisini gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı ($p=0,890$).



ÖZET

Akciğer kanseri kadın ve erkeklerde en sık ölüm sebepleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserleri dahi cerrahi rezeksiyon sonrası erken dönemde nüks ve metastazlar görülmektedir. Bu nedenle cerrahi rezeksiyon öncesi neoadjuvan KT uygulanarak nüks ve mikrometastazlar engellenmeye çalışılmaktadır.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Sağlık ve Araştırma Merkezi Göğüs Cerrahisi kliniğinde 21 şubat 2004 ile 1 Nisan 2017 arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle neoadjuvan kemoterapi alan ve sonrası akciğer rezeksiyonu yapılan olgularda neoadjuvan kemoterapi'nin sonuçlarının ve sağkalıma etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamıza %93,2'si erkek ve yaş ortalaması $58,39 \pm 8,221$ olan 59 olgu dahil edildi. Olgulara 1-6 kür, önce neoadjuvan kemoterapi verildi. Kemoterapi öncesi 12 (%20) olgu Evre IIA ve daha düşük evrede ve 47 (%80) olgu Evre IIB ve daha yüksek evredeyken; neoadjuvan kemoterapi sonrası %83 (49) olgu Evre IIA ve daha düşük evrede ve %17 (10) olgu Evre IIB ve daha yüksek evrede olduğu saptandı. Kemoterapi'nin anlamlı derecede tümör evresini küçülttüğü, lenf nodu evresinde anlamlı değişiklik olmadığı izlenmiştir ($p=0,038$).

En sık uygulanan cerrahi yöntem lobektomi ($n=31$ (%52,5)) olup sağkalıma pnömonektomi (ort. 53,5 ay)'den sonra en yüksek olduğu rezeksiyon şekli olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (ort. 33 ay). Tümör en sık sol üst lobda ($n=16$ (%27,1)) ve en sık skuamoz hücreli karsinom ($n=35$ (%30,5)) tipinde görüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi'nin cerrahi rezeksiyon öncesinde tümör çapını anlamlı derecede küçülttüğü, rezektabiliteyi arttırdığı, ancak sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Neoadjuvan, Lobektomi, Nüks, Akciğer kanserleri



SUMMARY

Lung cancer ranked among the most frequent causes of death in men and women. Even early stage non-small cell lung cancer recurrence and metastases are seen early after surgical resection. For this reason, neoadjuvant chemotherapy is performed before surgical resection to prevent recurrence and micrometastases.

In our study, we retrospectively reviewed that have reclaimed chemotherapy and undergone lung resection for non-small cell lung cancer at the Trakya University of Faculty of Medicine, department of Thoracic surgery between February 2004 – 1 April 2017.

In this study 59 cases were included in which 93.2% were male and the mean age was 58.39 ± 8.221 . Cases received 1-6 cycle of neoadjuvant chemotherapy before surgery while 12 (10%) cases were lower more than stage IIA and 47 (80%) cases were upper more than stage IIB before chemotherapy, 49 (80%) cases were lower more than stage IIA and 10 (17%) cases were upper more than stage IIB. It was observed that chemotherapy statistically significantly decreased tumor size ($p = 0.038$), and there was no statistical significant change in stage of lymph node.

Although the most common surgical procedure was lobectomy ($n = 31$ (52.5%)) that was the highest survival after pneumonectomy (mean 53.5 months), it was not statistically significant (mean 33 months). The tumor was most commonly seen in the left upper lobe ($n = 16$ (27,1%)) and squamous cell carcinoma type ($n = 35$ (30,5%)).

In conclusion, our study showed that neoadjuvant chemotherapy significantly decreased tumor size before surgical resection and increased resectability but not statistically significant difference on survival.

Key words: Neoadjuvant, Lobectomy, Recurrence, Lung cancer.



KAYNAKLAR

1. Yuksel M, Balcı A. Göğüs Cerrahisi 2015: 433-434.
2. Yuksel M, Balcı A. Göğüs Cerrahisi 2015: 389-396
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(1):9-29.
4. Moore MA, Eser S, Iginov N, Iginov S, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A. Cancer epidemiology and control in North-Western and Central Asia - past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11(2):17-32.
5. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye halk sağlığı kurumu Kanseri Daire Başkanlığı 2014 kanser istatistikleri. Türkiye halk sağlığı kurumu Kanseri Daire Başkanlığı 2014:7-55.
6. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J 1950;30(2):739-48.
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123:21-49,
8. Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Quantified smoking status and non-small cell lung cancer stage at presentation: analysis of a North Indian cohort and a systematic review of literature. J Thorac Dis 2012;4(5):474-84.
9. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? BMJ 1986;293:1217-22.
10. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:392-8.

11. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110:2576-86.
12. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-6.
13. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-46.
14. Caraballoso M1, Sacristan M, Serra C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002141.
15. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
16. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC, 2004:1-8.
17. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. *Radiographics* 2014 Oct;34(6):1680-91.
18. Spiro SG, Ford JG, Samet JM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, sign, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidencebased clinical practice guidilines, 2nd edition. *Chest* 2007;132:149-60.
19. Alberg SJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003;123:21-49.
20. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.
21. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2nd Edition. *Chest* 2007;132-149.
22. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369(10):920-31.
23. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980-91.
24. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115-28.

25. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer, Diagnosis And Management of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition Chest 2007;132:131–48.
26. Ak G. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri :Tanı ve Evreleme. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (Eds). Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi; 2010:1397-421.
27. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K. The IASLC Lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming 7th Edition of the TNM classification of malignant tumors. 2007;2:706-14.
28. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ. The IASLC Lung cancer staging project: validation of the proposals for revision for the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming 7th Edition of the TNM classification of malignant tumors. 2007;2:694-705.
29. Singhall S, Shrager JB, Larry R. Multimodality Therapy for Non Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (Eds.). General Thoracic Surgery. USA, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 6th ed, 2005:1653-79.
30. Hastürk S, Yüksel M. Bölgesel İlerlemiş Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseriinde Çok Modelli Tedavi. Akciğer Kanseri. İstanbul, Bilmedya Grup, 1. Baskı, 2000;141-50.
31. Roth JA, Fossella F, Komaki R. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Nat Cancer Inst 1994;86:673-82.
32. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C. Randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1994;330:153-61.
33. Gülhan M. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Adjuvan Tedaviler (Derleme). Solunum Hastalıkları 2006;17:202-8.
34. Lally BE, Zeltermann D, Colasanto JM. Postoperative Radiotherapy in Stage II or III Non-small Cell Lung Cancer Using the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. J Clin Oncol 2006;24:2998-3006.
35. Tsuboi M, Ohira T, Saji H. The Present Status of Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (Review). Ann Thorac Cardiovasc Surg 2007;13:73-7.
36. Taylor M. D, LaPar D. J, Thomas C. J, Lymph Node Ratio Predicts Recurrence and Survival After R0 Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2013;96:1163–70.
37. Jong Ho Cho, Jhngook Kim, Kwahanmien Kim. Risk Associated with Bilobectomy after Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy for Stage IIIA-N2 Non-small-cell Lung Cancer, World J Surg (2012) 36:1199–205.

38. Yuan S, Sun X, Li M. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):239-44.
39. Çubuk S, Yücel O. Pulmoner Rezeksiyonlar. *JCAM*, 2002;1:1-4.
40. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (en son erişim 05.06.2017)
42. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:1380-8.
43. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V. Adjuvant Lung Protect Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomised Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I,II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
44. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in patients With Completely Resected Non-small-cell Lung Cancer. *N Eng J Med* 2004;350:351-60.
45. Douillard JY, Rosell R, De Lena M. Adjuvant Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Observation in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;7:719-27.
46. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D. Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer Subgroup Analysis of The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thor Oncol* 2010;5:220-8.
47. Stojic J, Stankovic T, Stojkovic S. Prolonged survival after neoadjuvant chemotherapy related with specific molecular alterations in the patients with nonsmall-cell lung carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2014;98(1):27-32.
48. Hayakawa K, Mitsutashi N, Saito Y, Furuta M. Impact of Tumor Extent and Location on Treatment Outcome in Patients With Stage II Non Small Cell Lung Cancer Treated With Radiation Therapy. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26(4):221-8.
49. Erdoğan M, Oğuzkaya F. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tümör Çapının, Lokalizasyonunun ve Hücre Tipinin Mediastinal Lenf Nodları Metastazı İle İlişkisi. *Van Tıp Dergisi*, 2015;22(2):73-9.

50. Stamatidis G, Eberhard W, Pöttgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;2:107-12.
51. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd TA, Smith CJ, Gandara DR. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *JCO* 2005;23:7014-27.
52. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK. Concurrent cisplatin/Etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 88-05. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.



EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/138				
	PROTOKOL ADI	Neoadjuvant Kemoterapi Sonrası Akciğer Rezeksiyonlarında Sağ Kalım ve Sonuçları				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Yekta Altınur KARAMUSTAFAOĞLU				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11/06	Tarih: 14.06.2017				
	Fakültemiz Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yekta Altınur KARAMUSTAFAOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Adem KARATAŞ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi						
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİÖÇAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretim Senan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

EK-2: ÇALIŞMA FORMU**Hastanın;****Tarih:**

Adı			
Soyadı			
Yaşı			
Cinsiyeti	Erkek ☐	Kadın ☐	
Protokolü			
Başvuru Tarihi	 / / 20...		
Akciğer Kanseri Histolojik tipi			
Tümör yeri	Sol Üst ☐	Sol Santral ☐	Sol Alt ☐
	Sağ Üst ☐	Sağ Santral ☐	Sağ Alt ☐
Rezeksiyon Tipi	Lobektomi ☐	Bilobektomi ☐	
	Pnömoektomi ☐	Wedge ☐	
Survı	ay		
Nüks durumu	Evet ☐	Hayır ☐	

Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirmesi

KT Kür sayısı		Preoperatif T Evresi	
KT protokolü		Postoperatif T Evresi	
KT öncesi evre		Preoperatif Tümör boyutu	
KT sonrası evre		Postoperatif Tümör boyutu	
KT yanıtı		Cerrahi Yanıt	Parsiyal yanıt ☐
Patolojik evre			Komplet yanıt ☐
			Stabil hasta ☐

Form No: