

■ Original Article

Akciğer kanserinde prognostik faktörler

The prognostic factors in lung cancer

Nesimi GÜNAL^{1a}, Gültekin GÜLBAHAR², Erman Bağatur ÖZTÜRK³, Ünal SAKINCI⁴, Koray DURAL¹

¹Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale,

²Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

³Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

⁴Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde kadınlarda ve erkeklerde birinci sırada yer almaktadır. Cerrahi rezeksiyon küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda en önemli tedavi şeklidir. Ancak rezeksiyon uygulanan erken evre hastalarda bile sağkalım istenilen seviyelere ulaşamamaktadır. Bu çalışmanın amacı cerrahi rezeksiyon uygulanan KHDAK hastalarında sağ kalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: 2003 ile 2006 yılları arasında KHDAK nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 71 hastada çalışmaya dahil edildi. Hastalar, bir yıllık takip sonunda hayatta olanlar (Grup I, n = 37) ile bir yıllık takip sonunda exitus olanlar veya nüks gelişenler (Grup II, n = 34) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında hastaların, şikayet, laboratuvar bulguları, tümör yerleşim yeri, çapı, lenf nodu durumu, evre ve tedavi şekli açısından farklılıklar araştırıldı.

Bulgular: En büyük tümör çapı grup I'de ortalama 40,2 mm, grup II'de ise 51,0 mm idi ($P < 0,05$). Otuzdört hastada N0, 17 hastada N1, 20 hastada da N2 vardı ve lenf nodu evresi grup I'de anlamlı olarak düşük saptandı ($P < 0,05$). Her iki grup evre yönünden evre I, II ve III olarak karşılaştırıldı ve evre grup I'de anlamlı olarak düşük saptandı ($P < 0,05$). Grup I ve grup II için ortalama CEA değerleri sırasıyla 3,26 ile 7,67 ng/mL'di ($P < 0,05$). Grup I ve grup II için ortalama CA 19-9 değerleri sırasıyla 13,35 ve 30,04 ng/mL'di ($P < 0,05$). Her iki grup arasında balgam çıkarma dışında anlamlı fark saptanmadı ($P < 0,05$).

Sonuçlar: Akciğer kanseri için tanımlanan prognostik faktörler farklılıklar göstermektedir. TNM evreleme sistemi KHDAK'li hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmekle birlikte aynı grup içinde serum CEA seviyesi benzeri faktörler de prognoza etki edebilmektedir. Ancak klinik heterojeniteden dolayı KHDAK'li tek bir hastanın prognozunu belirlemek zordur.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, prognoz, cerrahi rezeksiyon, evre, sağkalım

Corresponding Author a: Dr. Nesimi Günel, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone: 0090 0505 640 30 02 e-mail: nesimigunal@yahoo.com.tr

Received 24.03.2016, accepted 05.04.2016

doi: 10.18663/tjcl.32532

ABSTRACT

Aim: Lung cancer is the leading cause of cancer related deaths among women and men worldwide. Surgical resection is the treatment of choice in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). However, survival does not reach to desired levels even in patients with resection in an early stage. The aim of this study is to investigate the factors that may affect on survival in patients with NSCLC.

Material and Methods: Seventy-one lung cancer patients who treated with surgical resection between 2003 and 2006 were included in this study. The patients were divided into two groups as, group I the surviving patients (n = 37) and group II the patients died or with recurrent cancer (n = 34), after a follow-up period of one year. These two groups were compared for symptoms, laboratory findings, tumor localization, tumor size, lymph node status, stage and treatment modality.

Results: The mean longest dimension of the tumor was 40.2 mm in group I and 51.0 mm in group II (P < 0.05). N status was significantly lower in group I (P < 0.05) as 34 patients have N0, 17 patients have N1 and 20 patients have N2 disease. Stage comparison was done according to stage I, II and III and stage was significantly lower in group I (P < 0.05). The mean level of CEA was 3.26 and 7.67 ng/mL in group I and II, respectively (P < 0.05). The mean level of CA 19-9 was 13.35 and 30.04 ng/mL in group I and II, respectively (P < 0.05). There was no significant difference for symptoms except for sputum complaint (P < 0.05).

Conclusion: Prognostic factors identified for lung cancer show variations. TNM staging system seems to be the most accurate factor reflecting the prognosis in patients with NSCLC, while different factors such as CEA may influence on prognosis in the same patients. However, it is difficult to determine the prognosis of an individual, because of the clinical heterogeneity of NSCLC.

Key words: Lung cancer, prognosis, surgical resection, stage, survival

Giriş

Günümüzde yeni tanısal tekniklerin kullanılabilmesine, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere ve cerrahi-dışı tekniklerdeki gelişmelere rağmen dünya genelinde akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranları %10-15'i geçmemektedir [1,2]. Akciğer kanseri, tüm kanserlerin %12 ile %16'sını oluştururken, kansere bağlı ölümlerin %17,8 ile %28'i akciğer kanseri nedeniyledir [3-6]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi "Kanser Kayıt ve İnsidans Projesi" (KKİP) 1995 yılı verilerine göre ülkemizde en sık görülen kanser akciğer kanseridir ve %22,6 oranındadır [1,2].

Cerrahi rezeksiyon küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda en önemli tedavi şeklidir. Ancak ne yazık ki komplet rezeksiyon uygulansa bile 5 yıllık sağ kalım oranları hiçbir zaman %90-100'lere ulaşmamaktadır [7,8]. TNM evreleme sistemi primer küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmektedir [9,10], ancak evreleme prognozu açıklamakta yetersiz kalabilmekte ve aynı grup içinde farklı faktörler de prognoza etki edebilmektedir [11,12].

Bu çalışmanın amacı cerrahi uygulanan küçük hücreli dışı akciğerli kanserli hastalarda sağ kalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra bu çalışmaya, Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak, 2003 ile 2006 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde küçük

hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 71 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar, bir yıllık takip sonunda hayatta olanlar (Grup I, n = 37) ile bir yıllık takip sonunda exitus olanlar veya nüks gelişenler (Grup II, n = 34) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki hasta grubu arasında hasta demografikleri, laboratuvar bulguları, tümöre ait özellikler ve tedavi şekli açısından fark olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

Hastalar "American Joint Committee on Cancer ve Union Internationale Contre le Cancer" tarafından kabul edilen 6. TNM evrelendirme sistemine göre evrelendirildi. Tümörün histolojik analizi Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen sınıflamaya göre yapıldı. T ve N faktörleri patolojik evrelemeye göre evrelendirildi. Tümör lokalizasyonu ve tümör çapı intraoperatif ve patolojik inceleme bulgularına göre belirlendi. Tümör lokalizasyonu, tümör çapı, T ve N faktörleri, evre, tümör histolojisi ve uygulanan cerrahi tipi açısından hastalar karşılaştırıldı.

Çalışmaya daha önce herhangi başka bir tedavi almamış olan hastalar dahil edildi. Uygulanan rezeksiyon prosedürleri standart posterolateral torakotomi ile gerçekleştirildi. Rezeksiyon tipinin kararı preoperatif ve intraoperatif bulgulara göre verildi. Tüm hastalarda rutin olarak en az 3 istasyon mediastinal lenf nodu örneklemesi yapıldı. Komplet rezeksiyon yapılamadığı düşünülen ve anrezektabl akciğer kanseri saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tümör belirteçlerinden karsino-embriyogenik antijen ve CA 19-9 değerleri karşılaştırıldı.

Hastalar 3 aylık aralıklarla takip edilip bir yıl sonundaki durumları değerlendirmeye alındı. Bir yılın sonunda hala hayatta olan ve herhangi bir nüks tespit edilmeyen 37 hasta ilk grubu oluşturdu. İlk bir yıl içinde mevcut akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybedenler ile yapılan cerrahi rezeksiyona rağmen lokal nüks veya uzak metastaz gelişen toplam 34 hasta ikinci grubu oluşturdu. Çalışmaya ölümün sadece kansere bağlı olduğu düşünülen hastalar alındı. İlk 30 gün içinde exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel yöntem

Veriler Microsoft Excel TM programına girildikten sonra istatistiksel analiz için SPSS 11.5 programına aktarıldı. Betimleyici istatistik sonuçları "ortalama değer" ve "yüzde" olarak verildi. İki grup arasında yaş, şikayet süresi, tümör çapı ve tüm laboratuvar bulgularına T-test ile karşılaştırıldı. Geri kalan verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde P değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta yaşı 33 ile 76 arasında dağılım gösterdi. Grup I'de ortalama hasta yaşı 55,89, Grup II'de ise 58,55'ti. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,241$)

Toplam 71 hasta içinde kadın hasta sayısı 5'ti. Bu nedenle cinsiyet faktörü değerlendirmeye alınmadı. Ancak kadın hastaların tümü Grup I'de yer aldı.

Tüm hastalar içinde 10 hastanın herhangi bir şikayeti yoktu. Bu hastalar başka sağlık sorunları nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tesadüfen tanı almışlardı. Bu hastaların 6'sı Grup I, 4'ü de Grup II'de yer aldı. Geri kalan hastalarda ise şikayet süreleri 15 gün ile 16 ay arasında değişiyordu. Grup I'de ortalama

şikayet süresi 3,6 ay, Grup II'de ise 5,7 ay'dı. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,154$). Şikayetler arasında sadece balgam çıkarma Grup II'de anlamlı olarak daha fazla görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların şikayetleri

	Grup	N (%)	P
Nefes darlığı	I	8 (%21,6)	0,310
	II	12 (%35,3)	
Göğüs ağrısı	I	11 (%29,7)	1.000
	II	10 (%29,4)	
Hemoptizi	I	10 (%27,0)	0,133
	II	16 (%47,1)	
Kilo kaybı	I	7 (%18,9)	0,634
	II	9 (%26,5)	
Öksürük	I	20 (%54,1)	0,234
	II	24 (%70,6)	
Balgam	I	9 (%24,3)	0.025*
	II	18 (%52,9)	

Tümör yerleşimi açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 2).

En büyük tümör çapı dikkate alınarak yapılan değerlendirmede her iki grup arasında fark izlendi. En büyük tümör çapı Grup I'de ortalama 40,2 mm (20 ila 80 mm), Grup II'de ise 51,0 mm (20 ile 90 mm) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$).

T durumu için iki grup karşılaştırıldığında Grup II'de 13 hastada T3 ve T4 tümörün olduğu, Grup I'de ise bu sayının 6 olduğu görüldü. Ancak bu durum örnek sayısındaki azlık nedeniyle değerlendirmeye alınmadı (Tablo 3).

Tablo 2. Tümörlerin akciğer ve loblara göre yerleşimleri

	Sağ akciğer	Sol akciğer				P
Grup I	19 (%51,4)	18 (%48,6)				0,474
Grup II	21 (%61,8)	13 (%38,2)				
	Alt lob	Üst lob	Orta lob	İki lob	Hiler	P
Grup I	12 (%2,4)	17 (%45,9)	2 (%5,4)	2 (%5,5)	4 (%10,8)	0,082
Grup II	8 (%23,5)	13 (%38,2)	0 (%0)	5 (%14,8)	8 (%23,5)	

Tablo 3. Tümörün T ve N durumu

	Grup	T1	T2	T3	T4	P
T durumu (n, %)	I	3 (%8,1)	28 (%75,6)	6 (%16,2)	0 (%0)	*
	II	2 (%5,9)	19 (%55,9)	12 (%35,3)	1 (%2,9)	
N durumu (n, %)		N0	N1	N2		
	I	24 (%64,9)	8 (%21,6)	5 (%13,5)		0,000
	II	10 (%29,4)	9 (%26,5)	15 (%44,1)		

N durumunun patolojik evrelendirmesinde 34 hastada N0, 17 hastada N1, 20 hastada da N2 tespit edildi. İki grubun karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($P < 0,05$) (Tablo 3).

TNM evrelemesine göre dağılım Tablo 4'te verildi. Her iki grubun evre yönünden karşılaştırılması evrelerin alt grupları dikkate alınmadan evre I, II ve III olarak yapıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$).

Tablo 4. TNM evrelemesi

	Evre	Grup I	Grup II
T1N0M0	I A	2	2
T2N0M0	I B	18	4
T1N1M0	II A	-	-
T2N1M0	II B	6	7
T3N0M0		4	4
T3N1M0		1	3
T1N2M0	III A	1	-
T2N2M0		4	8
T3N2M0		1	5
T1N3M0		-	-
T2N3M0		-	-
T3N3M0		-	-

Preoperatif değerlendirmeler ve intraoperatif bulgular ışığında seçilen rezeksiyon tipi açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P = 0,254$). En sık tercih edilen prosedür olan lobektomi toplam 45 hastaya uygulandı. (Tablo 5).

Her iki hasta grubu arasında tümör histolojisi açısından istatistiksel fark olmadığı görüldü ($P = 0,927$) (Tablo 6).

Karsinoembriyogenik antijen (CEA) normal değer aralığı 0 ile 5 ng/mL arasındaydı. Grup I ve Grup II için ortalama CEA değerleri sırasıyla 3,26 ile 7,67'ydı. Grup I'de 9 hastada yüksek değer varken, Grup II'de 15 hastada yüksek değer vardı. İki grup arasında CEA açısından anlamlı fark saptandı ($P < 0,05$). Karbohidrat antijen (CA) 19-9 normal değer aralığı 0 ile 37 ng/mL arasındaydı. Grup I ve Grup II için ortalama CA 19-9 değerleri sırasıyla 13,35 ve 30,04'tü. Grup I'de 2 hastada yüksek değer varken, Grup II'de 11 hastada yüksek değer vardı. İki grup arasında CA 19-9 açısından anlamlı fark saptandı ($P < 0,05$) (Tablo 7).

Erken postoperatif dönemde exitus olanların dahil edilmediği Grup II'de 18 hasta 1 ve 12. aylar arasında akciğer kanseri nedeniyle exitus oldu. Ölüm sebebi 5 hastada uzak organ metastazı, 13 hastada ise lokal nüksle bağlıydı. Grup II'nin geri kalanını oluşturan 16 hastanın 13'ünde lokal nüks, 3'ünde ise uzak organ metastazı saptandı.

Tablo 5. Uygulanan rezeksiyon tipleri

Grup	Lobektomi	Bilobektomi	Pnöminektomi	Wedge	P
I	21 (%56,7)	3 (%8,1)	12 (%32,5)	1 (%2,7)	0,254
II	16 (%47,0)	5 (%14,7)	11 (%32,4)	2 (%5,9)	1,000*

* Her iki grup arasında lobektomi (lobektomi+bilobektomi) yapılanlarla pnöminektomi yapılanlar arasında da anlamlı fark bulunamadı

Tablo 6. Tümörlerin patolojik dağılımı

Grup	Yassı hücreli karsinom	Adenokarsinom	Karsinoidler	Büyük hücreli karsinom	P
I	20 (54,1)	15 (%40,5)	1 (%2,7)	1 (%2,7)	
II	18 (%52,9)	13 (%38,2)	2 (%5,9)	1 (%2,9)	0,927

Tablo 7. Hastaların CEA ve CA 19-9 ortalamaları

	Grup	n	Ortalama $\pm$ SD	P
CEA	I	37	3,26 $\pm$ 2,60	0,005
	II	34	7,67 $\pm$ 8,33	
CA 19-9	I	37	13,35 $\pm$ 14,29	0,018
	II	34	30,04 $\pm$ 37,17	

Tartışma

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda cerrahi hala en ideal tedavi olmaya devam etmektedir. Tümörün reyonel ve mediastinal lenf nodlarıyla birlikte tamamının çıkarılması komplet bir rezeksiyon için şarttır. Bu yüzden araştırmacılar, operasyon sırasında varolup, sağ kalım üzerinde ters etki yapabilecek faktörler üzerinde çalışmalar yapmışlardır [13].

KHDAK'li hastalarda prognostik faktörlerin tanımlanması, hasta sağ kalımını artırmak ve malignensinin biyolojisini tam olarak anlamak için çoğu araştırmacının odaklandığı konu olmuştur [14]. KHDAK moleküler ve sellüler orijinleri paylaşan ama farklı klinik davranışlar gösteren ve bundan dolayı da farklı prognoza sahip olan heterojen klinik antiteler grubu olarak tanımlanabilir. Hastalığın sahip olduğu klinik heterojeniteden dolayı KHDAK'li tek bir hastanın prognozunu belirlemek zordur [15].

Uzun dönem sağ kalım multipl faktörlerle belirlenir. En önemli belirleyiciler; tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) ile belirlenen tümör evresidir. Cerrahi sonuçlarda patolojik evre, klinik evre ile beraber mutlaka açıkça değerlendirilmelidir. Klinik evrelemede, Bulzebruck ve ark. tarafından ortaya konulduğu gibi sıklıkla primer odak (T) yüksek olarak evrelendirilir [16]. Fernando olguların sadece %47'sinde klinik ve patolojik evrelemenin birbirine uyduğunu bildirmişler, olguların %23'ünde ise klinik olarak belirlenemeyen lenf nodu tutulumu saptamışlardır [17]. TNM sınıflandırması küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde uzun takip ve cerrahi karar için klinik olarak çok kullanışlıdır ancak diğer birçok faktörün de prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir.

Okada ve ark. 1060 hastayı içeren çalışmalarında kadın hastaların cerrahi sonrası belirgin olarak iyi prognoza sahip olduklarını ancak beş yıldan fazla yaşayan kadın hastalarda ise prognozun göreceli olarak kötü olduğunu ve bunun bazı kadın hastalarda adenokarsinomanın cerrahi sonrası geç dönemde yavaşça ilerleme ve tekrar etme eğiliminden kaynaklanabileceğini belirttiler [18]. Tomita ve ark. cinsiyetle hasta prognozu arasında ilişki olmadığını yayınladı [19]. Bizim çalışmamızda 71 hasta içinde kadın hasta sayısı beşti. Bu yüzden bir karşılaştırma yapılmadı ancak bu hastaların tamamı da bir yıllık takip sonunda hayattaydı ve hiçbirisinde nüks bulgusu yoktu.

Yetmiş yaş üstü hastaların genç olanlara göre daha kötü prognoza sahip oldukları iddia edilmiştir. Jazieh ve ark. cerrahi rezeksiyon uygulanan evre I ve II KHDAK'li 454 hasta içinde 65 yaş üstü hastalarda genç hastalara göre toplam yaşam süresi ve hastalısız yaşam süresini daha kısa bulmuşlardır [14]. Bununla birlikte Ishida ve ark. tüm evrelerde benzer sağ kalım oranları bulmuşlardır [2,20]. Tomita ve ark. yaşla hasta prognozu arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir [19]. Günümüzde dikkatler 80 yaş üstü hastalarda rezeksiyonun etkilerine kaymıştır. 80 yaş üstü hastalarda operasyonun akut riskleri yüksektir, fakat bu hastaların cerrahi rezeksiyon uygulananları kabul edilebilir uzun dönem sağ kalım oranlarına sahiptir [2]. Son dönemde yapılan bir çalışmada yaşla birlikte

artan komorbidite ve azalan performans durumu nedeniyle ileri yaş hastalarda cerrahi uygulama oranının azaldığı, ancak cerrahi uygulanabilenlerde perioperatif mortalite ve sağ kalım açısından genç hastalarla bir fark olmadığı belirtilmiştir [21]. Vansteenkiste ve ark. nın rezeksiyon uygulanan N2 KHDAK'li 140 hasta ile ilgili çalışmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) skalasına göre performans durumu 0 olan hastaların 1 olanlara göre 5 yıllık sağ kalım süreleri belirgin olarak fazlaydı [22]. Thomas ve ark. ise komorbidite olarak aterosklerozun kötü bir prognostik faktör olduğunu yayınladı [23]. Hasta yaşının 33 ile 76 arasında dağılım gösterdiği bizim serimizde 1 yıl içinde exitus olan veya nüks gelişen Grup II'de yaş ortalaması Grup I'e göre hafifçe daha yüksek olmasına rağmen (Grup I'de 55,89, Grup II'de 58,55) yaş prognoz üzerinde etkili bulunmadı.

Dünyada en sık görülen malignensilerden biri olarak akciğer kanseri çok sayıda belirti, bulgu ve sendroma sebebiyet verir. Erken evre akciğer kanseri nadiren semptomatiktir. Akciğer kanseri yüksek prevalans göstermesi ve genellikle geç belirti vermesi nedeniyle kansere bağlı ölümün en sık nedeni olmuştur. Erken semptomlar genellikle spesifik değildir ve sıklıkla yaygın görülen başka hastalıkları taklit eder [2]. Kato ve ark. görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen tespit edilen hastaların semptomatik hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu yayınladı [24]. Yine yakın tarihli bir başka çalışmada asemptomatik hastalarda hafifçe daha iyi prognoz bulundu [22]. Bizim çalışmamızda asemptomatik 10 hasta iki grup arasında eşite yakın bir dağılım gösteriyordu. Ortalama şikayet süreleri açısından iki grup arasında fark vardı (Grup I'de 3,5 ay, Grup II'de 5,7 ay) ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tarihsel süreçte akciğer kanserini görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sağ kalımı artırmamıştır. Ancak Okamoto ve ark. nın yaptığı çalışmada evre IA adenokarsinoma tanısıyla 1972 ile 1989 yılları arasında tedavi edilen 92 hastada ortalama tümör çapı 2,15 cm iken, 1990 ile 1999 yılları arasında tedavi edilen 106 hastada 1,86 cm idi. Bu iki grup arasında prognoz açısından fark saptandı. Yazarlar bunun son dönemde artan BT kullanımıyla akciğer kanserinin daha erken tespit edilebilmesi ile ilgili olduğunu belirttiler [25]. Akciğer kanserinin erken tespiti için düşük-doz BT ve moleküler belirteçler gibi görüntüleme yöntemleri giderek daha yaygın kullanılabilir hale gelebilir [2]. Tümörün ilk tespiti ile cerrahi eksplorasyon arasındaki süreyi ifade eden ve karmaşık tanısıl işlemlerle artan "terapötik gecikme" Vansteenkiste'nin çalışmasında prognoz üzerinde etkili bulunmamıştır. Bu durum farklı KHDAK tiplerinin uzun "iki katına çıkma süreleri" ile açıklanabilir [22].

Akciğer kanserine ait pek çok belirtinin lokal ilerlemiş hastalık veya uzak metastaz varlığıyla ilişkili olarak prognoz üzerinde ters etki yapacağı düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. KHDAK'li hastalarda sıkça görülen kilo kaybı uzak metastaz olmaksızın bu hastaların yatkın olduğu kanser anoreksi ve kaşeksi sendromunun metabolik düzensizliklerine de bağlı olabilir. Vansteenkiste cerrahi rezeksiyon öncesindeki üç ay içinde kilo kaybı olan hastalarda prognoz açısından

farklılık saptamadı [22]. Kilo kaybı bizim hastalarımızda da prognoz üzerinde etkili bulunmazken sadece balgam çıkarma açısından hastalar arasında fark bulundu. Tartışmaya fazlasıyla açık olan bu bulgu lokal ileri bir hastalığın kanıtı olabilir. Ancak öksürük, balgam çıkarma gibi spesifik olmayan şikayetler bu hastaların pek çoğunda mevcut olan KOAH ve sigara alışkanlığı nedeniyle zaten varolduğundan bunların prognoza olan etkilerini tanımlamak zordur.

İncelenen tüm prognostik faktörler arasında en anlamlıları ve en çok araştırılanları tümöre ait olanlardır. Tümörün yerleşim yeri, histolojik tipi, evresiyle ilgili birçok faktör üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Thomas ve ark. tümörün sağ veya sol akciğere yöneliminin prognoz üzerinde etkili olmadığını saptadı [23]. Bizim çalışmamızda 1 yıl içinde exitus olan veya nüks gelişen hasta grubunda sağ yerleşim oranı diğer gruba göre fazlaydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer bir çalışmada da tümörün sağ veya sol akciğere yerleşiminin prognostik etkisi saptanamamıştır. Tümörün loblar arasındaki yerleşimine bakıldığında Tomita'nın çalışmasında tümörün alt veya üst loba yerleşmesinin prognozu etkilemediği belirtilmiştir [19]. Sawabata ve ark. nın yaptığı çalışmada da tümör yerleşiminin prognostik önemi olmadığı raporlanmıştır [26]. Yine bir başka çalışmada tümörün loblara yerleşimi dışında santral veya periferik yerleşimli olmasının da prognoz üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir [22]. Benzer bir sonuç olarak bizim hastalarımızda da yerleşim yeri açısından farklılık saptanmadı.

Çalışmada yer alan iki grup arasında tümör çapı açısından anlamlı fark bulundu ve tümör çapının büyük olması kötü prognostik faktör olarak kaydedildi. Benzer bir sonuç Sakao ve ark. tarafından yayınlandı. Tümör çapı 20 mm üzerinde olan evre IA adenokarsinomlu hastalarda yaşam süresi 20 mm ve altında olanlara göre daha kısaydı [27]. Okada ve ark. da tümör çapının adenokarsinomlu hastalarda prognoza etkili olduğunu raporladı [28]. Lee ve ark. nın 211 KHDAK'li hasta ile ilgili çalışmasında primer tümör boyutu 3 cm'den büyük olanlarda prognoz daha kötü olduğu bulundu [29]. Yanagi ve ark. ise evre IA KHDAK'inde tümör çapının prognostik önemi olmadığını bildirdi [30].

Akciğer kanseri cerrahisinin temel prensiplerinden birisi bilinen hastalığın komplet olarak rezeke edilmesi ve tüm mediastinal lenf nodlarına eksizyon uygulanmasıdır [31]. Bununla birlikte komplet rezeksiyonun tanımı veya özellikleri ya da lenf nodlarının çıkarılma şekli üzerinde bir fikir birliği yoktur. Farklı otoriteler ve çalışma grupları komplet rezeksiyon için kendi kriterlerini sunmuşlardır [32]. Bu tanımlardan birinde tümör visceral plevra ötesine geçmemiş veya sütür hattını invaze etmemiş olmalı, ayrıca mediastinal nodal tutulum olmamalı ve komplet nodal diseksiyon uygulanmış olmalı denmektedir [33]. Başka yazarlar negatif cerrahi sınırlara ek olarak en uzak mediastinal lenf nodunda mikroskopik tutulum olmaması gerektiğini belirtmişlerdir [34]. Rami-Porta ve ark. hastaları komplet ve komplet olmayan rezeksiyon gruplarına ek olarak bir de rölatif komplet olmayan rezeksiyon

grubuna ayırmıştır. Bu grubu cerrahi sınırları negatif olan ancak mediastinal nodal diseksiyon yapılmayan veya negatif biyopsi sonucu lenf nodları çıkarılmayan hastalardan oluşturmuşlardır. Sonuç olarak ise komplet olmayan rezeksiyonda sağ kalım düşük bulunmuş ancak komplet ve rölatif komplet olmayan rezeksiyon grupları arasında fark bulunmamış ve bu son iki grubun komplet rezeksiyon kategorisine alınabileceğini belirtmişlerdir. Bu akciğer kanseri cerrahisinde çok tartışmalı bir durumdur [32]. Bazıları komplet rezeksiyon için komplet nodal diseksiyon gerekir derken [33] bazıları da rölatif olarak geniş bir örneklemenin yeterli olduğunu savunmaktadır [35]. Ancak "skip" metastaz nedeniyle benign N1 durumlarında bile N2 nodlarda tutulum olabileceği ve küçük, normal görünümlü lenf nodlarının da metastaz barındırabileceği de unutulmamalıdır [2]. Yine Rami-Porta'nın çalışmasına göre mediastinal nodal diseksiyona rağmen 2 veya 9 nolu lenf nodlarında tutulum ve makroskopik plevral tutulum olmaksızın pozitif plevral sıvı varlığında ise prognoz kötü bulunmuştur. Ayrıca terapötik akciğer rezeksiyonu uygulanmayan tanısal veya eksploratuar torakotomi hastalarında da prognoz çok kötü bulunmuştu [32].

Lenf nodlarının değerlendirilmesi preoperatif toraks BT ile başlar. Her ne kadar rutin bir mediastinoskopi uygulaması tartışmalı olsa da torakotomi öncesi büyümüş tüm ulaşılabilir lenf nodlarından biyopsi alınması gereklidir. PET ile pozitif bulunan tüm lenf nodlarına metastaz veya yalancı pozitiflik olasılığını belirlemek için biyopsi uygulanmalıdır. Minimum standart, bir tümörü drene eden her bir lenf nodu istasyonunun sistematik örneklemesidir. Sağ-tarafli rezeksiyonlarda örnekleme mediastinal istasyonlar 2-4, 7-9 ile birlikte trakeobronşial aç ve interlober alanı (10 ve 11) da içermelidir. Solda ek olarak subaortik ve anterior mediastinal nodları (5 ve 6) içermelidir. Sistematik örnekleme sıkça klinik evreleme ile şüphelenilmeyen patolojik N2 hastalık tespit edilmesi nedeniyle gereklidir. PET ve mediastinoskopi de içeren gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile şüphelenilmeyen N2 tespit edilmesi oranı %10'u geçmemektedir. Goldstraw ve ark. klinik N0-1 hastaların %24'ünde patolojik N2 tespit etmişlerdir [2,36]. Bizim hastalarımızda da bazı hastalarda rutin mediastinoskopi uygulanmamakla birlikte patolojik N2 oranı %28,1 (n = 20) olarak bulundu. KHDAK olan hastaları prognoza göre değerlendirip, sınıflandırmak uygun tedavi protokollerinin planlanması için önemli bir uygulamadır. Hasta sağ kalımına etki ettiği belirtilen çok sayıda faktör yayınlanmışsa da, TNM evrelemesinin cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda sağ kalımla ilişkili olduğu sürekli olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda evre ve N faktörü başka birçok çalışmada olduğu gibi sağkalım ve nüks üzerinde etkili bulundu. 1 yıllık takip sonunda nüks görülmeyen Grup I'de 5 (%13,5) hastada klinik olarak tespit edilmeyen patolojik N2 pozitifliği varken, 1 yıl içinde exitus olan veya nüks görülen Grup II'de bu sayı 15'ti (%44,1). Ayrıca Grup I'de pEvre III olan hasta sayısı 7 (%8,9) iken Grup II'de bu sayı 17 (%50) idi. Jazieh ve ark. nın çalışmasında cerrahi rezeksiyon uygulanan evre I ve II KHDAK'li 454 hastada toplam yaşam süresi sırasıyla 53 ve 24 ay olarak bulundu [14]. Yine bir başka çalışmada KHDAK'inde operasyon sonrası 5 yıl içinde ileri evre ve ileri lenf nodu tutulumu

kötü prognostik faktör olarak bulundu. Aynı çalışmada 5 yıl hayatta kalan hastalarda ise evre veya nodal durumun 5 yıldan sonra prognoza etki etmediği bildirildi [18]. Sakao ve ark.) klinik evre IA periferik adenokarsinoma tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan 54 hastanın 2'sinde pN1, 9'unda pN2 saptadılar. Ayrıca bu hastalarda prognoz pN0 olanlara göre daha kötü bulundu [37]. KHDAK'li hastalarda en önemli prognostik faktör mediastinal lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğudur [19,38]. Patolojik N2 olan hastalar kötü prognoza sahiptir. Ancak pN2 hastalar heterojen bir gruptur ve bazı hasta grupları daha iyi prognoza sahiptir [19]. Komplet rezeksiyon uygulanan pN2 hastalarla yapılan çalışmalarda cN0 hastalık, T1 hastalık, yassı hücreli histoloji, hiler metastaz olmadan skip metastaz, etkilenen nodların sınırlı lokalizasyonda olması ve tek bir N2 istasyonda tutulum olması durumunda prognozun rölaf olarak daha iyi olduğu raporlandı [22,39,40]. Ancak bu faktörlerin çoğu cerrahi öncesi bilinmemektedir. Tomita'nın çalışmasında pN2 hastalar arasında cN0 ve normal serum CEA seviyesi olan ve de komorbiditesi olmayan hastalarda daha iyi prognoz bulunmuştur [19]. Bu durumlar dışında Vansteenkiste mediastinoskopi ile cN2 bulunan hastalarda cerrahi tedavinin sadece kesin bir minimal N2 hastalık varlığında zahmete değer olduğunu söylemiştir [22]. Son olarak N2 hastalıkta rezeksiyon sonrası patolojik bulgulara göre çok az sayıda hastada istenen uzun dönem sağ kalım görülmektedir. Ancak görüntüleme ve/veya invaziv evreleme sonucu cN2 tespit edilen hastalar sıklıkla komplet rezeksiyona uygun değildir ve komplet rezeksiyon uygulansa bile prognoz kötüdür. Bu nedenlerle cN2 hastalıkta primer operasyon çoğu torasik onkoloğa göre kontraendike kabul edilir [2].

Evre IIIB KHDAK genellikle anrezektabl hastalık olarak kabul edilir; ancak lokal T4 hastalıkta N2 veya N3 nodal hastalığa göre farklı biyolojik davranış olabilir. T4 hasta grubu da heterojen bir yapıdadır. T4 KHDAK'inde tutulan komşu organ için yapılan genişletilmiş rezeksiyonun rolü T3 hastalığı kadar iyi tanımlanmamıştır. T4 tümörlerle ilgili en büyük cerrahi tecrübe karinayı tutan tümörlerdedir. Osaki ve ark. rezeksiyon uyguladıkları T4 grubu 76 hastada prognoza pN durumu ve rezeksiyonun komplet olup olmamasının etki ettiğini belirttiler. Ayrıca farklı organları tutan T4 hastalarda farklı prognoz olduğunu belirttiler. Hastaları içinde superior vena kava, özofagus ve vertebra cisminde tutulum olanlarda 1 yıl sağ kalan kimse yoktu. Genel olarak hastalar mediastinal organ tutulumu, satellit nodül varlığı ve malign plevral effüzyon ya da yayılım olarak 3 gruba ayrıldığında ise plevral grupta ilk iki gruba göre prognozun belirgin olarak düşük olduğu görüldü [41]. Bizim hastalarımız içinde sadece 1 hastada T4 tespit dildi. Vertebra tutulumu nedeniyle hemivertebrektomi yapılan hastada 1 yıl sonunda lokal nüks izlendi. Martini ve ark. operasyon için seçilen mediastinal invazyonlu T4 hastalarda komplet rezeksiyon oranının sadece %18 olduğunu yayınladı [42].

Lobektomi günümüzde akciğer kanserli hastalar için standart cerrahi prosedürdür. Bununla birlikte bu prosedürle ilgili operatif mortalite oranı yaklaşık %1'dir. Lobektomi ile birlikte

bilobektomi daha sınırlı rezeksiyonlar olan segmentektomi ve parsiyel rezeksiyona göre daha invazivdir. Sawada ve ark. 76 yaş üstü hastalarla daha genç hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında sınırlı rezeksiyon uygulanan yaşlı hastaların lobektomi uygulananlara göre erken dönemde daha iyi prognoza sahip olduğunu tespit etti. Bu yüzden ileri yaş hastalarda lobektomi ve bilobektominin fazla invaziv olduğunu ve sınırlı bir rezeksiyonun daha yararlı olabileceğini iddia ettiler [21]. Akciğer kanseri çalışma grubunun 1995'te yayınladığı raporda ise sınırlı rezeksiyonun perioperatif mortalite ve morbiditede azalma ve postoperatif pulmoner fonksiyonlarda düzelme ile sonuçlanmadığı belirtildi [43]. Evre I ve II KHDAK olan 454 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi veya pnömonektomi uygulanan hastalar arasında sağ kalım yönünden fark bulunmadığı bildirildi ve özellikle pulmoner rezervi düşük hastalarda sınırlı rezeksiyon uygulamaları önerildi [14]. Vansteenkiste ve ark. rezeksiyon uygulanan N2 hastalarda lobektomi ile pnömonektomi arasında prognoza etki eden bir farklılık saptamadı [22]. Başka bir çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan 1119 hastada hiçbir evrede rezeksiyon tipi açısından fark saptanmadı [25]. Benzer bir bulgu olarak bizim hasta gruplarımızda da tüm rezeksiyon tipleri benzer dağılım oranları gösterdiler. Song ve ark. 635 hastalık çalışmalarında farklı olarak rezeksiyon tipleri arasında postoperatif pulmoner komplikasyon açısından da fark saptamadılar [44]. Birçok histolojik alt tipe sahip olan KHDAK genellikle aynı stratejiyle tedavi edilir. Ancak her bir hücre tipinin biyolojik davranışı farklıdır. Bizim hasta gruplarımızda tümör histolojik tipinin prognostik öneminin olmadığı görüldü ancak bu konuda da farklı görüşler mevcuttur. Okamoto ve ark. 2006 yılında yayınladıkları geniş serilerinde farklı evre gruplarında farklı sonuçlar buldular. Evre I hastalarda adenokarsinoma olanlarda daha iyi sağ kalım oranları varken evre II hastalarda yassı hücreli karsinomalı hastalar daha iyi prognoz gösterdi. Evre III hastalarda hücre tipi açısından prognostik farklılık saptanmadı [25]. Son dönem bir başka çalışmada Riquet ve ark. genel sağ kalım oranları açısından histolojik tipler arasında fark saptamadı. Ancak musin komponent içeren solid adenokarsinoma olguları rezeksiyon sonrası en düşük sağ kalım sürelerine sahipti [45]. Geçmiş dönemlerde yapılan çalışmalarda ise özellikle evre I akciğer kanserli hastalarda yassı hücreli kanserli olanlar daha iyi prognoza sahip görünmektedir [46,47]. Birçok çalışmada ise tümör histolojisinin prognostik etkisi bulunamamıştır [14,19,26]. Okada'nın 848 hastalık çalışmasında ise yassı hücreli-dışı histolojinin 5 yıllık sağ kalımı olumsuz etkilediği raporlandı [18].

Akciğer kanseri tedavisinde hala istenilen sonuçlara ulaşılamamış olması sağ kalımı etkileyebileceği düşünülen non-anatomik birçok faktörün de araştırılmasına sebep olmuştur. Bunlar arasında en sık araştırılan faktörlerden biri olan kan parametreleri hem prognostik hem de postoperatif komplikasyonlara etkileri açısından incelenmektedir. Üzerinde en çok çalışılan serum parametresi karsinoembriyojenik

antijendir (CEA). Bir serum tümör belirteci olan CEA sıklıkla akciğer kanserli hastalarda kullanılır ve ileri evrelerde %40 ila 60 hastada yükselmiş bulunur [48]. Birçok çalışma yükselmiş preoperatif serum CEA seviyesinin ilerlemiş hastalıkla ve cerrahi rezeksiyon sonrası çok düşük sağ kalımla ilişkili olduğunu raporlamıştır [49,50]. Vansteenkiste'nin rezeksiyon uygulanan N2 hastaları içeren çalışmasında 3 yıl yaşayan 1 hasta dışında preoperatif CEA seviyesi 7,5 ng/ml'den fazla olan hiçbir hasta rezeksiyon sonrası 2 yıldan fazla yaşamadı [22]. Concannon ve ark. CEA seviyesi 6 ng/ml üzeri olan tüm hastaların 3 yıldan önce öldüğünü yayınladı [49]. Vincent ve ark. ise CEA seviyesi 2,5 ng/ml'den az olan hastalarda ortalama sağ kalım süresini 34 ay olarak saptarken, 5 ng/ml üzeri olan hastalarda ise sadece 9 aylık bir ortalama sağ kalım süresi olduğunu belirttiler [51]. Sawabata'nın evre I KHDAK'li hastalarla ilgili çalışmasında serum CEA seviyesinin prognozu tahmin etmede yararlı olduğu, bunun yanı sıra cerrahi sonrası sebat eden yüksek serum CEA seviyesinin bu hastalarda kötü prognozla güçlü bir göstergesi olduğu da iddia edildi [26]. Okada ve ark. nın 1000 hastalık çalışmasında da tüm hasta gruplarında benzer sonuçlar bulundu ve başarılı cerrahi tedaviye rağmen yüksek CEA seviyesi devam eden hastaların dikkatli takip edilmesi gerektiği ve bu hastaların klinik neoadjuvan tedavi çalışmalarının hedefi olabileceğini belirtildi [52]. Bu çalışmalara benzer olarak bizim cerrahi rezeksiyona rağmen 1 yıl içinde nüks gelişen veya exitus olan hastalarımızda da yükselmiş preoperatif serum CEA seviyesi oranı %42 idi ve diğer gruba göre belirgin olarak fazlaydı. Tüm bu sonuçlara rağmen yükselmiş CEA'nın sağ kalım veya nüksü tahmin etmede etkin bir faktör olduğu yaygın olarak kullanılacak şekilde kabul görmemiştir [52]. Ayrıca bazı görüşler göre CEA rezeksiyon öncesi hastaların sadece üçte birinde yükselmiş bulunur ve çoğu hastada seri CEA ölçümleri yapmak boşuna bir çabadır [53]. Günümüzde akciğer kanseri tanısı için ve tarama testi olarak tek başına veya bir arada kullanımı önerilen tümör belirleyicileri yoktur. Bizim çalışmamızda prognostik açıdan etkili bulunan karbohidrat antijen (CA) 19-9 hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. İlk olarak kolorektal kanserlerde tespit edilen CA 19-9 günümüzde daha çok pankreas kanserlerinin takibinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte bilyer sistem ve diğer gastrointestinal sistem ve akciğer kanserlerinde de yüksek bulunabilmektedir [54]. Niklinski ve ark. nın çalışmasında da benzer olarak yükselmiş CA 19-9 seviyesi olan KHDAK'li hastalarda sağ kalım düşük bulunmuştur [55].

Sonuç olarak hasta karakteristikleri ve cerrahi uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle prognostik faktörler bir çalışmadan diğerine farklılıklar göstermektedir. TNM evreleme sistemi KHDAK'li hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmekle birlikte aynı grup içinde serum CEA seviyesi gibi farklı faktörler de prognoza etki edebilmektedir. Ancak klinik heterojeniteden dolayı KHDAK'li tek bir hastanın prognozunu belirlemek zordur.

Çıkar çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Cangir AK, Öztürk S, Sak SD: Göğüs Cerrahisi. Akciğer kanserinde epidemiyoloji ve patoloji, İ. Ökten (editör), Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, 1. baskı, 2. Cilt; 2003: 1061-1095.
2. Tanoue LT, Henschke CI, Shields TW, et al. General Thoracic Surgery. Carcinoma of the lung, T. W. Shields (editör), 6. baskı, 2. Cilt, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1425-587.
3. Işıtmangil T, Yılmazbayhan D, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. Akciğer kanserinde tanı, evreleme, patoloji, cerrahi tedavi. M. Yüksel, G. Kalaycı (editörler), 1. baskı, İstanbul, Bilmedya Grup; 2001: 233-62.
4. Deslauriers J, Grégoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest 2000-b; 117: 96-103.
5. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997-a; 111: 1718-23.
6. Mountain CF: Lung cancer. International staging system for lung cancer, Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (editörler), 2. baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 591-601.
7. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. Cancer 1977; 39: 1647-55.
8. Barsky SH, Huang SJ, Bhuta S. The extracellular matrix of pulmonary scar carcinomas is suggestive of a desmoplastic origin. AM J Pathol 1986; 124: 412-9.
9. Madri JA, Carter D. Scar cancers of the lung: origin and significance. Hum Pathol 1984; 15: 625-31.
10. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1981; 69: 893-7.
11. Sagawa M, Saito Y, Takahashi S, et al. Clinical and prognostic assessment of patient with resected small peripheral lung cancer lesions. Cancer 1990; 66: 2653-7.
12. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 347-53.
13. Kara M, Dikmen E, Kılıç D, et al. Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 74: 348-54.
14. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 70: 1168-71.
15. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest 2002; 122: 1037-57.
16. Bulzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt-Moykopf I. Validation of the TNM classification for lung cancer. Fast results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment. Eur J Cardiovasc Sur 1991; 5: 356-62.
17. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. Cancer 1990; 65: 2503-6.
18. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Harada H, Tsubota N. Long-term survival and prognostic factors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 558-62.



19. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 12: 15-20.
20. Ishida T, Yokoyama H, Kaneko S, Sugio K, Sugimachi K. Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 919-22.
21. Sawada S, Komori E, Nogami N, et al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest* 2005; 128: 1557-63.
22. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1441-50.
23. Thomas P, Doddoli C, Thirion X, et al. Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1065-70.
24. Kato I, Tominaga S, Ikari A. Lung cancer prognostic factors from the Aichi Cancer Registry. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20: 238-45.
25. Okamoto T, Maruyama R, Suemitsu R, et al. Prognostic value of the histological subtype in completely resected non-small cell lung cancer. *Interact cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 362-6.
26. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 174-9.
27. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1157-61.
28. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Tsubota N. Discrepancy of computed tomographic image between lung and mediastinal windows as a prognostic implication in small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1828-32.
29. Lee JH, Machtay M, Kaiser LR, et al. Non-small cell lung cancer: prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Radiology* 1999; 213: 845-52.
30. Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, et al. Tumor size does not have prognostic significance in stage Ia non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 18: 1155-8.
31. Martini N, Ginsberg RJ: Thoracic Surgery. Surgical management. FG Pearson, J Deslauriers, RJ Ginsberg (editörler). New York, Churchill Livingstone; 1995: 690-705.
32. Rami-Porta R, Mateu-Nawarro M, Freixinet J, et al. Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 622-8.
33. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-9.
34. Mountain CF: Lung Cancer. Biologic, physiologic, and technical determinants in surgical therapy in lung cancer, MJ Straus (editör). 2. baskı, New York, Grune and Stratton; 1983: 245-60.
35. Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF, The Lung Cancer Study Group. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 883-7.
36. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 19-28.
37. Sakao Y, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Clinicopathological analysis of prognostic factors in clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1113-7.
38. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-49.
39. Maggi G, Casadio C, Cianci R, et al. Results of surgical resection of stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer, according to the site of the mediastinal metastases. *Int Surg* 1993; 78: 2013-7.
40. Sagawa M, Sakurada A, Fujimura S, et al. Five-year survivors with resected pN2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 1999; 85: 864-8.
41. Osaki T, Sugio KS, Hanagiri T, et al. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1745-51.
42. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-12.
43. Ginsberg RJ, Rubenstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-23.
44. Song SW, Lee HS, Kim MS, et al. Preoperative serum fibrinogen level predicts postoperative pulmonary complications after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1974-81.
45. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1988-95.
46. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-72.
47. Gail MH, Eagan RT, Feld R, 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.
48. Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1975; 36: 2069-76.
49. Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE, et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1477-83.
50. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not in squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 76-80.
51. Vincent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1979; 44: 685-91.
52. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 216-21.
53. D'Amico TA, Brooks KR, Joshi MM, et al. Serum protein expression predicts recurrence in patients with early-stage lung cancer after resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1982-7.
54. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol and Hepatol* 2004; 19: 182-6.
55. Niklinski J, Furman M, Laudansky J, Kozłowski M. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 401-6.