

PRİMER AKCİĞER KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ UYGULANMIŞ HASTALARDA AKCİĞER REZEKSİYONLARI: İLK 90 OLGUNUN GÜNCEL BİLGİLERİMİZLE GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

PULMONARY RESECTIONS AFTER NEOADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY LUNG CARCINOMA: RE-EVALUATION OF THE FIRST 90 PATIENTS WITH RECENT EXPERIENCE.

Berker ÖZKAN*, Erkan KABA*, Suat ERUS*, Murat KAPDAĞLI*, Sedat ZİYADE*, Serhan TANJU*, Adalet DEMİR*, Şükrü DİLEGE*, Alper TOKER*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanan primer akciğer tümürlü hastaların nüks, sağkalım, komplikasyon, morbidite ve mortalite açısından incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2001-Aralık 2008 tarihleri arasında 59'u neoadjuvan kemoterapi, 31'i ise neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası opere edilen toplam 90 hasta retrospektif olarak 3 gruba ayrılarak incelendi: 47 klinik T3/N2, 23 T4 (N0-1), 20 histopatolojik olarak pozitif N2 (T1-3) hasta mevcuttu. Olguların yaşları, cinsiyetleri, tümör patolojileri, rezeksiyon tipleri, komplikasyonları, mortalite ve sağkalım oranları incelendi.

Bulgular: Hastaların 76'sı erkek, 14'ü kadındı. Yaş ortalaması 55.3±8.5 (36-75) idi. Olguların 36'sına lobektomi, 11'ine lobektomiyle birlikte genişletilmiş rezeksiyon, 13'üne sleeve lobektomi, 30'una pnömonektomi uygulandı. Tüm olguların major komplikasyon oranı %14.4, mortalite %2.2 idi. Minimal takip süresi 24 ay, ortalama takip süresi ise 27±18 aydı. Ortalama sağkalım oranı 25±4.6 ay; (patolojik evre I: 35±9.7 ay, evre II: 33±8.5 ay, evre IIIa: 24±9.7 ay ve evre IIIb: 14±10.9 ay) olarak hesaplandı. Ortalama sağkalım klinik T3/N2 grubunda 26±6.7 ay, T4 grubunda 14±2.2 ay ve histopatolojik N2 grubunda 41±3.7 aydı. Klinik T3/N2 grubu ile histopatolojik N2 grubunun sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası akciğer rezeksiyonlarının kabul edilebilir komplikasyon, morbidite-mortalite oranlarıyla uygulanabileceği görülmüştür. Mediastinal lenf nodlarının tam ve doğru evrelendiği olgularda önemli oranda sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri; göğüs cerrahisi; neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to analyse the non-small cell lung carcinoma patients who have undergone surgery after neoadjuvant chemo/chemoradiotherapy in regards to recurrences, survival, complication, morbidity and mortality.

Materials and Methods: The data of 90 patients who had surgeries between June 2001 and December 2008 were retrospectively evaluated. Fifty nine of those 90 patients had neoadjuvant chemotherapy and 31 patients had neoadjuvant chemoradiotherapy. Patients were divided into 3 groups; 47 patients were clinical T3/N2, 23 patients were clinical T4 (N0-1), 20 patients were histopathologically proven N2 (T1-3). Age, gender, tumor pathology, resection type, complications, mortality and survival rates of the patients were evaluated.

Results: There were 76 male, 14 female patients in our study group. Mean age was 55.3±8.5 (36-75) years. Thirty six patients had lobectomy, 11 patients had extended resections with lobectomy, 13 patients had sleeve lobectomy and 30 patients had pneumonectomy operations. Major complication and mortality rates were 14.4% and 2.2% respectively. Minimal and mean follow-up periods were 24 and 27±18 months respectively. Mean survival was calculated as 25±4.6 months (pathological stage I: 35±9.7 months, stage II: 33±8.5 months, stage IIIa: 24±9.7 months, and stage IIIb: 14±10.9 months). Mean survival was 26±6.7 months in clinical T3/N2 group, 14±2.2 months in T4 group and 41±3.7

Date received/Dergiye geldiği tarih: 29.10.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 22.12.2015

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: berkerozkan@yahoo.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2016

months in histopathological N2 group. There was a statistically significant difference in survival times between clinical T3/N2 and histopathological N2 groups ($p<0.05$).

Conclusion: Lung resections after neoadjuvant therapy can be achieved with acceptable rates of complications, morbidity and mortality. Surgery in selected patients with proper mediastinal staging may also provide longer survival.

Key words: Lung cancer; thoracic surgery; surgery after neoadjuvant treatment

GİRİŞ

Akciğer kanseri olgularının sadece %16'sı kanser primer bölgede sınırlı iken, %25'i bölgesel lenf nodlarına veya çevre dokulara invazyon yapmışken, % 51'i ise kanser uzak organlara metastaz yaptıktan sonra tanı alır (1). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının tanı konulduğunda ancak %20-30'u cerrahi olarak tedavi edilebilir evrededir (1,2). En iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlayan tedavi metodu cerrahi rezeksiyondur (2,4). Neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi yöntemleriyle lokal ileri evre hastalar tümör hacminin küçülmesi veya lenf nodlarının hastalıktan arınması ile cerrahi tedavi adayı haline getirilmeye çalışılmaktadır (3,4). Ancak neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi prosedürler artmış morbidite ve mortaliteleri nedeniyle özel dikkat gerektirmektedirler (3,4).

Bu çalışmanın amacı neoadjuvan kemoterapi ve kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanan primer akciğer tümürlü hastaların nüks, sağkalım, komplikasyon, morbidite ve mortalite açısından incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Haziran 2001-Aralık 2008 tarihleri arasında 59'u neoadjuvan kemoterapi, 31'i ise neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası ameliyat edilen toplam 90 hastanın bilgi bankası kayıtları, Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulundan izin alındıktan sonra, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tümör patolojileri incelendi.

Neoadjuvan tedavinin hangi amaçla verildiğine göre hastalar 3 gruba ayrıldılar:

- **Grup I: Klinik T3/N2:** Dış merkezlerde veya anabilim dalımızda radyolojik incelemeler ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) sonuçlarına göre inoperabl kabul edildikten sonra ya da neoadjuvan amaçla kemoterapi/kemoradyoterapi verilmiş olarak başvuran klinik T3/N2 hastalar.
- **Grup II: T4 (N0-1):** Radyolojik ve endoskopik teşhis yöntemleriyle klinik olarak T4 olarak evrelenmiş hastalar (kardiyak manyetik rezonans (MR), pulmoner arter ve aorta değerlendirmesi için bilgisayarlı tomografi (BT)-anjiyografi, endoözefageal ultrasonografi (USG), vertebra için MR, özofagus için endoözefageal USG, vena kava superior değerlendirmesi için BT-anjiyografi veya MR).
- **Grup III: N2 (T1-3):** Histopatolojik olarak N2 lenf nodu pozitifliği mediastinoskopi ya da

endobronşiyal-endoözefageal iğne aspirasyonu yöntemleriyle doğrulanmış hastalar.

Grup III içinde tek N2 pozitifliği ile multipl N2 pozitifliği olan iki ayrı altgrup oluşturularak kendi arasında ayrıca karşılaştırıldı. Neoadjuvan tedavi şekli (kemoterapi/kemoradyoterapi) ve oranları saptandı. Neoadjuvan amacıyla sadece kemoterapi alan grup ile kemoradyoterapi alan grup karşılaştırıldı. Hastalara uygulanan rezeksiyonlar (lobektomi, lobektomiyle birlikte genişletilmiş rezeksiyon; göğüs duvarı/vertebra rezeksiyonu, sleeve lobektomi, sol-sağ pnömonektomi) incelendi. Neoadjuvan tedavi endikasyonlarına, rezeksiyon tiplerine göre major ve minör komplikasyonlar ele alındı, predispozan faktörler ve önlemler tartışıldı. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahide ciddi problem olan bronkoplevral fistül risk faktörleri ve koruyucu cerrahi önlemler açısından alt gruplar oluşturuldu. Bronş güdüğü desteklenmeyen, plevra-interkostal adele flebi-perikard ile desteklenen alt gruplar karşılaştırıldı. Hastaların preoperatif ve postoperatif 7.TNM sistemine göre evrelemeleri, evrelere göre sağkalım analizleri yapıldı (5).

Tüm hastalar haftalık toplanan torasik onkoloji konseyinde görüşülerek cerrahi kararı alındı. Preoperatif dönemde solunum fonksiyon testi (SFT) ve arter kan gazı incelemeleri yapıldı. Gerekli hastalarda kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafileri ve maksimal oksijen tüketimi (VO_2max) incelemeleri yapıldı. Kardiyopulmoner fonksiyonları çok iyi durumda olan hastalar (SFT %80'in üzerinde, VO_2max 20 ml/dk/kg'nin üzerinde) hariç 70 yaş üstü hastalar neoadjuvan tedavi protokolüne alınmadılar. Tüm hastalara operasyon öncesi elektrokardiyografi çekildi ve kardiyoloji konsültasyonu sonrası gerekli görüldüyse; ekokardiyografi, efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, anjiyografi yapıldı. Antikoagülan kullanımı zorunlu hastalar, operasyondan en az 7 gün önce bu ilaçları kesilerek, düşük molekül ağırlıklı heparin türevleri ile ameliyata hazırlandılar. Tüm hastalar kontrastlı toraks, tüm batın bilgisayarlı tomografisi ve kemik sintigrafisi incelemeleri ve kranial manyetik rezonans tetkikleri ya da kontrastlı toraks tomografisi, PET-BT ve kranial manyetik rezonans görüntüleme ile evreleme ve uzak metastaz taramaları yenilenerek neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye hazırlandılar. Mediastinoskopi uygulanmamış tüm hastalara önce mediastinoskopi uygulandı. Mediastinoskopik N2 pozitifliği sonrası neoadjuvan tedavi görmüş ancak pozitifliğin devam etme ihtimali yüksek olgular rezeksiyondan önce VATS veya EBUS ile yeniden evrelendi.

Hastalara torakal epidural kateterleri preoperatif dönemde takıldı, fiberoptik bronkoskopi yapıldı, çift

lümenli endobronşiyal tüp takıldı, santral venöz kateter yerleştirildi ve invazif arterial monitörizasyon sağlandı. Cerrahlar lezyonun yerleşimi ve planlanan operasyon tipine göre torakotomi yöntemini seçtiler. Neoadjuvan radyoterapi görmüş vakalarda interkostal adele flebi hazırlanarak toraksa girildi. Tüm vakalara mediastinel lenf nodu diseksiyonu ile başlandı. Sağ hemitoraksta interlober, 10, 4 ve 7 numaralı ganglionlar; sol hemitoraksta 5, 6, 7, 10, 11 numaralı ganglionlar rezeke edildi frozen incelemeye gönderildi. Tek lob içinde sınırlı kanserlerde lobektomi uygulandı. Ana bronşa uzanan sağ ve sol üst lob tümörlerinde veya bir lenf düğümünün bronş duvarına invaze olması halinde sleeve lobektomi, pulmoner arterin tümöral invazyonu halinde double sleeve rezeksiyon girişimleri tercih edildi. Lobektomi ya da sleeve rezeksiyon ile tümörün çıkarılmadığı ana bronşta yerleşmiş santral tümörler, fissürü aşmış büyük proksimal kanserler, interlober damarları ya da lenf düğümlerini tutmuş tümörler ile ana bronş çevresindeki lenf nodlarının invazyonu halinde ise pnömonektomi uygulamak gerekti. Bronş güdüğü interkostal adele flebi, perikard ya da plevra ile desteklendi. Pnömonektomilere tek, diğer tüm hastalara biri apikal, diğeri bazal yerleşimli olmak üzere çift toraks dreni yerleştirildi. Komorbid hastalığı nedeniyle yoğun bakımda takibi planlanmış hastalar dışında mümkün olan tüm hastalar ameliyathane masasında veya uyanma odasında ekstübe edildiler. Monitöze halde takip edildikleri servis yataklarına çıkarıldılar. Drenleri çekilene kadar Ampisilin-Sulbaktam 4x1 gr intravenöz olarak uygulandı. Gereğinde ikinci antibiyotik olarak Siprofloksasin 2x500 mg oral olarak tedaviye eklendi. Postoperatif erken dönemde oral alımları açıldı, mobilize edildiler ve yoğun solunum fizyoterapisi uygulandı. Antikoagülan tedaviye drenaj kontrol altına alındıktan sonra başlandı. Rezeksiyonun büyüklüğüne göre sıvı kısıtlaması uygulandı. Oral, inhaler

bronkodilatör ve mukolitik tedaviler rutin olarak kullanıldı. Hastalar günlük posteroanterior akciğer grafileriyle takip edildiler.

Kardiyak aritmi, pnömoni, 7 günü geçen uzamış hava kaçağı, atelektazi, yara yeri infeksiyonu minör komplikasyonlar olarak; revizyon gerektiren hemoraji, pulmoner ödem-ARDS, bronkoplevral fistül, şilotoraks, geçici iskemik atak, ampiyem, BOS kaçağı majör komplikasyonlar olarak saptandı ve kaydedildi.

Takiplerinde komplikasyon gelişmeyen hastalar hava kaçağı ve drenaj durumuna göre toraks drenleri alınarak taburcu edildiler.

Postoperatif patoloji sonuçları ile Torasik Onkoloji Konseyi'nde adjuvan tedavi seçenekleri açısından yeniden değerlendirilen hastalarda Medikal Onkoloji ve/veya Radyasyon Onkolojisi Klinikleri ile konsülte edilerek multimodal tedaviye devam edildi. Beklenmeyen bir komplikasyon gelişmediği sürece birinci haftada, 1, 3, 6, 12, 18, 24. ayda rutin Göğüs Cerrahisi Poliklinik kontrolleri yapıldı. Hastalar klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak erken nüksler ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın takip edildiler. Kontrol sonuçları poliklinik hasta takip kartlarına ve bilgisayara işlendi. Veri bankası oluşturulması için Windows Office Excel 97, 2003 ve 2007 sürümleri kullanıldı, istatistiksel hesaplamalar ise SPSS for Windows 16.0 programında yapıldı. Sağkalım oranlarının karşılaştırılması Kaplan-Meier analizleri, altgrup analizleri ise Cox Regresyon ile yapıldı ve istatistiksel incelemede p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Neoadjuvan tedavi sonrası opere edilmiş 90 hastanın demografik özellikleri, neoadjuvan tedavi endikasyonları ve uygulanan rezeksiyon tipleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Neoadjuvan tedavi sonrası opere edilmiş 90 hastanın demografik özellikleri

Yaş ortalama: 55.3 ± 8.5 (minimum:36, maksimum:75);	
Cinsiyet	Erkek: 76 (%84.4) Kadın: 14 (%15.6)
Tümör alt tipi	Skuamöz: 66 (%73) Adeno Ca: 20 (%22) Büyük Hücreli: 4 (%3)
Neoadjuvan tedavi dağılımı	Neoadjuvan kemoterapi: 59 (%66) Neoadjuvan kemo-radyoterapi: 31 (%34)
Neoadjuvan tedavi endikasyonları	Grup I: Klinik T3/N2: 47 (%52) Grup II: T4(N0-1): 23 (%26) Grup III: Histopatolojik pozitif N2(T1-3): 20 (%22)
Rezeksiyon tipleri	Lobektomi: 36 (%40) Genişletilmiş lobektomi (göğüs duvarı/vertebra rezeksiyonlu): 11 (%12.2) Sleeve lobektomi: 13 (%14.4) Pnömonektomi: 30 (%33.3) (21 sol, 9 sağ pnömonektomi)

Tablo 2'de ise hastanın erken dönem sonuçları ve sağkalım analizleri sunulmuştur (Tablo2). Kırk altı hastada (%51) komplikasyon izlenmiş olup bunların 13'ü (%14) majör komplikasyonlardır. Üç hastaya

hemoraji nedeniyle retorakotomi uygulanmıştır. Üç hastaya vertebra rezeksiyonu sonrasında gelişen beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı nedeniyle postoperatif dönemde beyin cerrahisi tarafından BOS drenaj kateteri

Tablo 2: Neoadjuvan tedavi sonrası opere edilmiş 90 hastanın erken dönem sonuçları ve sağkalım analizleri

Komplikasyon Oranı	46/90 (%51)
Majör komplikasyon: 13 (%14)	Revizyon gerektiren hemoraji: 3 BOS kaçağı : 3 Ampiyem: 3 Bronkoplevral fistül: 2 Pulmoner ödem (ARDS): 2
Minör komplikasyon: 33 (%37)	Aritmi: 12 Pnömoni:7 Uzamış hava kaçağı (7 gün): 6 Atelektazi: 5 Yara enfeksiyonu: 3
Rezeksiyon tipine göre majör komplikasyon oranları	Lobektomilerde: 4/36 (%11) Genişletilmiş lobektomilerde (göğüs duvarı/vertebra rezeksiyonlu): 2/11 (%18.2) Sleeve lobektomilerde: 1/13 (%7,7) Pnömonektomilerde: 6/30 (%20)
Mortalite oranı 2/90 (%2.2)	1 sağ, 1 sol pnömonektomi (Pnömonektomi mortalitesi %6.6)
Bronş güdüğü/anastamoz desteği	Yok: 53 (%58.9) Plevra: 21 (%23.3) İnterkostal adele flebi: 13 (%14.4) Perikard: 3 (%3.3)
Bronş güdüğü/anastamoz desteğine göre bronkoplevral fistül, ampiyem ve uzamış hava kaçağı oranları	Destek Yok: 6/53 (%11.3) Destek Var: 5/37 (%13.5) Plevra-perikard: 2/24 (%8.3) olarak bulundu. İnterkostal adele flebi: 3/13 (%14.4)
Patolojik T evresi	T1:12 (%13.3) T2:36 (%40.0) T3: 29 (%32.2) T4:13 (%14.4)
Patolojik N evresi	N0:44 (%48.9) N1:29 (%32.2) N2: 17 (%18.9)
Patolojik evresi	Evre I:18 (%20) Evre II:31 (%34.4) Evre IIIa: 36 (%40) Evre IIIb:5 (%5.6)
Patolojik evrelere göre ortalama sağkalım (ay)	25±4.6 Evre I: 35±9.7 Evre II: 33±8.5 Evre IIIa: 24±9.7 Evre IIIb: 14±10.9 (Kaplan-Meier, p:0.059).
Rezeksiyon şekline göre sağkalım (ay)	Lobektomilerde: 37±1.9 Genişletilmiş lobektomilerde (göğüs duvarı/vertebra rezeksiyonlu): 15±3.9 Sleeve lobektomilerde: 33±5.9 Pnömonektomilerde: 18±4.8 (Kaplan-Meier, p:0.237)
Neoadjuvan KT veya KT-RT	Neoadjuvan kemoterapi: 24±0.9 Neoadjuvan kemo-radyoterapi: 36±12 (Kaplan Meier, p: 0.595).
Neoadjuvan endikasyonlarına göre sağkalım (ay)	Grup I: T3/klinik N2: 26±6.7 Grup II: T4(N0-1): 14±2.2 GrupIII: Histopatolojik pozitif N2(T1-3): 41±3.7
GrupIII: Histopatolojik pozitif N2(T1-3): 20 hastanın sağkalım (ay) açısından subgrup analizi	Tek istasyon N2 pozitif (n:15): 37±3.7 Multipl istasyon N2 pozitif (n:5): 26±6.4 (Kaplan Meier; p:0.493).

Pulmonary resections after neoadjuvant therapy

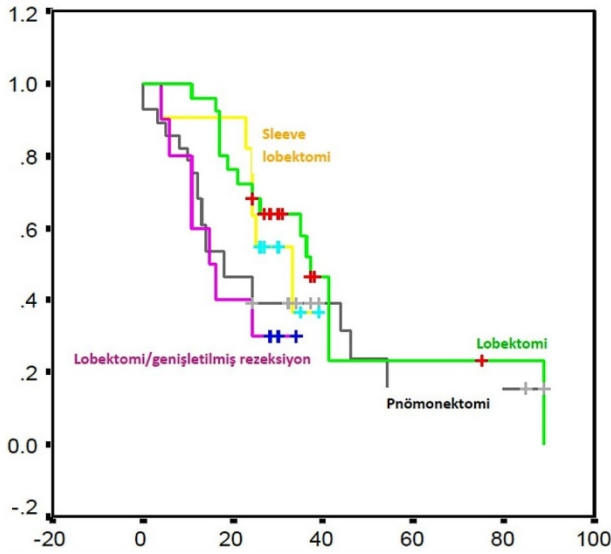
takılmıştır. Bu vakalardan 2'sinde konservatif tedaviyle BOS kaçağı kontrol altına alınabilmiş, 3. vakada ise kaçak bölgesine kas flebi ile yama yapılması için retorakotomi gerekmiştir. Üç hastada ampiyem gelişmiş; 2'si tüp torakostomi sonrası yoğun antibiyotik ve yıkama ile düzelmiş olup 3. hastaya torakostoma açılarak ampiyem kontrol altına alınmıştır.

En yüksek majör komplikasyon oranı %20 ile pnömonektomi sonrası izlenmiştir.

Biri sağ, biri sol pnömonektomi sonrası olmak üzere toplam 2 hastada mortalite görüldü, tüm grupta mortalite 2/90 (%2.2); pnömonektomilerde 2/30 (%6.6) olarak hesaplandı.

Tüm grupta ortalama sağkalım 25 ± 4.6 ay; postoperatif patolojik evre I için ortalama 35 ± 9.7 ay, evre II için 33 ± 8.5 ay, evre IIIa için 24 ± 9.7 ay ve evre IIIb için 14 ± 10.9 ay olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (Kaplan-Meier, $p:0.059$).

Lobektomi grubu için ortalama sağkalım süresi 37 ± 1.9 ay, lobektomi + genişletilmiş rezeksiyonlar için 15 ± 3.9 ay, sleeve lobektomi için 33 ± 5.9 ay, pnömonektomi için 18 ± 4.8 ay olarak hesaplandı; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (Kaplan-Meier, $p:0.237$) (Şekil 1).



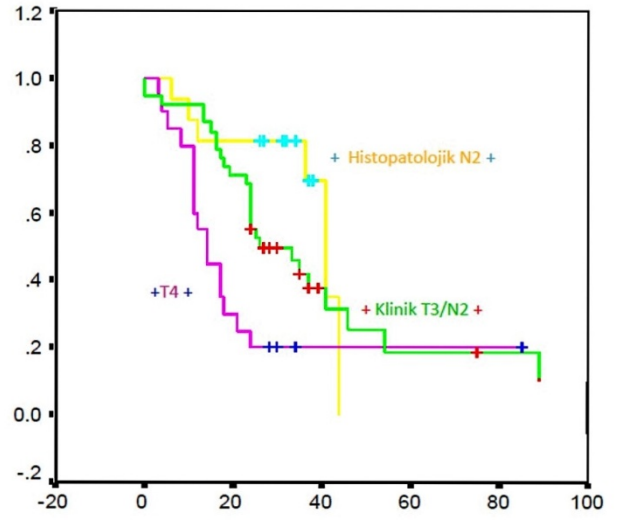
Şekil 1: Rezeksiyon Tipine Göre Sağkalım Grafiği (aylar)

Klinik T3/N2 nedeniyle neoadjuvan tedavi alan grupta ortalama sağkalım 26 ± 6.7 ay, T4 grubu için 14 ± 2.2 ay ve histopatolojik N2 için 41 ± 3.7 ay olarak hesaplandı (Şekil 2). Neoadjuvan tedavi endikasyonu ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Kaplan-Meier, $p:0.003$).

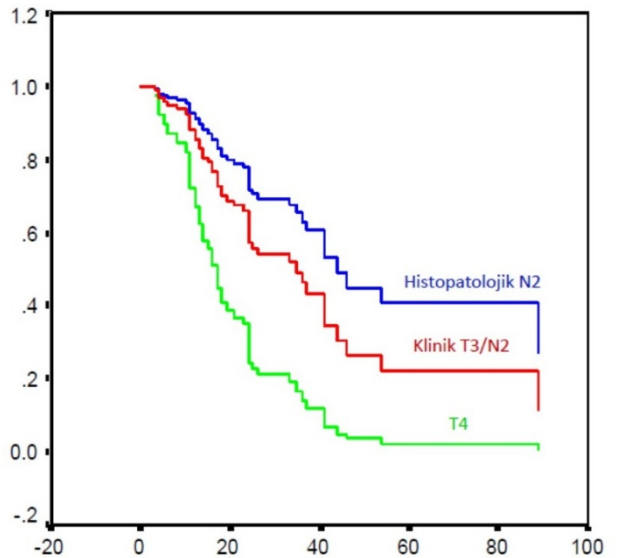
Histopatolojik olarak pozitif toplam 20 N2 hasta ele alındığında 15'inin tek istasyon N2 pozitif, 5'inin ise multipl istasyon N2 pozitif olduğu görüldü. Tek N2 pozitif hastalarda sağkalım 37 ± 3.7 ay; multipl N2 pozitif hastalarda ise sağkalım 26 ± 6.4 ay olarak hesaplandı. Olgu sayısının azlığı nedeniyle ortanca (median) değil ortalama (mean) sağkalım değerleri hesap edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (Kaplan Meier; $p:0.493$).

Cox Regresyon analizlerine göre klinik T3/N2 ile T4 grupları arasında sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, klinik T3/N2 ile histopatolojik N2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptandı (Şekil 3). Klinik T3/N2 sebebiyle neoadjuvan verilen hasta grubunun ölüm riski, histopatolojik N2 sebebiyle neoadjuvan verilen hasta grubuna göre izlem süreci içerisinde 4.2 kat daha fazladır. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı düzeyde histopatolojik N2 lehine sağkalımı artırmaktadır ($p:0.003$ Hazard ratio=4.221; %95.0 GA; 1.623-10.981).



Şekil 2: Neoadjuvan endikasyonuna göre sağkalım grafiği (aylar)



Şekil 3: Neoadjuvan endikasyonuna göre sağkalım-Cox Regresyon Analizi grafiği (aylar)

TARTIŞMA ve SONUÇ

En kısa takip süresinin oluşabilmesi için 24 ay önce vaka katılımını sonlandırdığımız araştırma grubumuz 90 hasta sayısı ile literatürdeki major serilerle bile

karşılaştırıldığında yeterli büyüklükteydi (3,4). Ichinose ve ark. (6) 27, Rendina ve ark. (7) 42, Grünenwald ve ark. (8) 40, Doddoli ve ark. (9) 100, Alifano ve ark. (10) 118 hastadan oluşan neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi sonuçları bildirmişlerdir.

Ellibeş olan yaş ortalaması ve erkek cinsiyet hakimiyeti literatürle uyumluymdu (6, 10, 11). Bu grupta yaş ortalaması düşüktür, ancak genel durumu daha iyi hastalar mortalitesi yüksek olan multimodal tedaviye aday olabilmışlerdir.

Araştırma grubumuzda skuamöz hücreli kanser olguları %73'lük oranla fazla ve büyük hücreli kanser olguları %4'lük oranla az idi. Literatür incelendiğinde skuamöz hücreli karsinomların oranının daha düşük; adenokarsinomlu hasta oranının daha yüksek olduğu görüldü. Evre II hastalıkta skuamöz hücreli tümörler ile adenokarsinomlar arasında sağkalım avantajı saptanan yayınlar (6) olduğu gibi sağkalım farkı saptanmayan yayınlar (12, 13) da mevcuttur. Evre IIIA hastalıkta skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinomlar arasında sağkalım farkı olmadığından grubun ortalama sağkalım süresi bu değışkenden etkilenmemiştir.

Hastalarımızın %52'si dış merkezlerde veya anabilim dalımızda radyolojik incelemeler ve PET-BT sonuçlarına göre inoperabl kabul edildikten sonra ya da neoadjuvan amaçla kemoterapi/ kemoradyoterapi verilmiş olarak başvuran klinik T3/N2 hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların histopatolojik olarak tam evrelenmediklerinden yani T4N2 ya da T3 multilevel N2 olma potansiyellerinden dolayı kötü sağkalıma sahip olduklarını düşünmekteyiz. İkinci grubu %26'lık oranla T4 (N0-1) hastalar ve üçüncü grubu %22'lik oranla histopatolojik olarak pozitif N2 (T1-3) hastalar oluşturdular. T4 hastalar incelendiğinde serinin başında atriyum, vertebra invazyonu mevcut hastaları karina invazyonu olan hastalara tercih ettiğimiz görüldü.

Hastaların %66'sı neoadjuvan kemoterapi, %34'ü neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası opere edilmiştir. Seri ilerledikçe kemoradyoterapi oranı artmakta olup serinin sonunda tam doz radyoterapi sonrası (60 Gy RT) rezeksiyonlara başlanmıştır.

Rezeksiyon tipleri ele alındığında lobektomi oranı %40, lobektomiyle birlikte genişletilmiş rezeksiyon (göğüs duvarı/vertebra rezeksiyonu) oranı %12.2, sleeve lobektomi oranı %14.4, pnömonektomi oranı %33.3 olarak saptandı. Bu oranlar büyük serilerle yakın benzerlik göstermektedir. Örneğin Stamatis ve ark. (14) serisinde lobektomi oranı %46.5, sleeve lobektomi oranı %14, pnömonektomi oranı %34 olarak sunulmuştur.

Major komplikasyon (revizyon gerektiren hemoraji, BOS kaçağı, ampiyem, BPF, ARDS) oranımız literatürle uyumlu olarak %14.4 bulundu. Ichinose ve ark. (6) %8, Rendina ve ark. (7) %16 major komplikasyon oranı bildirmişlerdir.

Aritmi (atrial fibrilasyon) hem bizim araştırmamızda, hem de literatürde en sık rastlanan postoperatif minör komplikasyon olarak saptandı (7,9,10,14). Neoadjuvan tedavi sonrası genişletilmiş cerrahi rezeksiyonların uygulandığı serilerde hastaların neredeyse yarısında minör komplikasyon geliştiği bildirilmiştir (14). Bu hastalarda atrial fibrilasyon açısından yakın izlem

öneriyoruz çünkü zamanında yakalanamayan aritmi, inme gibi ciddi problemlere neden olabilir.

Lobektomi uygulanan grupta mortalite izlenmedi, pnömonektomi uyguladığımız hasta grubunda mortalite oranımız %6.6 bulundu. Maryland Üniversitesi'nden Burrow ve ark. nın (15) yayınlarında lobektomi grubunda mortalite izlenmemiş; pnömonektomi grubunda %3.4 mortalite bildirilmiştir. Weder ve ark. (16) tarafından neoadjuvan tedavi sonrası pnömonektomi uygulanan 176 hastanın incelendiği seride perioperatif mortalite %3 olarak bildirilmiştir.

Klasik bilgi olarak neoadjuvan tedavi sonrası sağ pnömonektomiden kaçınılması gerektiği bilinmektedir (3, 4, 10). Biz de özellikle sağ pnömonektomi yerine bronşiyal sleeve lobektominin tercih edilmesi gerektiğini savunmaktayız. Serimizde de bu doğrultuda 21 sol pnömonektomi, 9 sağ pnömonektomiye karşın 3 sol sleeve lobektomi, 10 sağ sleeve lobektomi (7 üst sleeve lobektomi, 3 alt sleeve lobektomi) mevcuttur. Ancak çalışmamızda saptandığı üzere güncel literatür doğrultusunda gereğinde onkolojik prensiplerden ödün vermemek adına neoadjuvan tedavi sonrasında, solda daha güvenli olmak üzere, pnömonektomi kabul edilebilir komplikasyon, morbidite ve mortalite oranlarıyla uygulanabilmektedir (5-9,13-15). Diğer taraftan Albain ve ark.'ın (17) 2009 yılında yayınladığı, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanan veya onkolojik tedaviye devam edilen vakaları içeren faz III randomize kontrollü çalışmada lobektomi uygulanmış hastaların sağkalımları sadece onkolojik tedavi alanlardan anlamlı derece uzun iken pnömonektomi uygulanmış hastalarda anlamlı sağkalım artışı saptanmamıştır.

Neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası bronş güdüğünün canlı doku ile desteklenmesi önerilmektedir (3,4,10). Çalışmamızda interkostal adele flebi, plevra ve perikard dokusu bu amaçla kullanılmış, ancak bu gruplar arasında ve canlı destek dokusu kullanılmayan hasta grubu arasında komplikasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu farkın hasta seçimimizden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Özellikle yüksek doz radyoterapi almış veya pnömonektomi uygulanmış hastalarda interkostal kas flebi ile bronş güdüğü desteklendiği için, komplikasyon riski yüksek olan bu grupta komplikasyonlar önlenmiş; komplikasyon ihtimali zaten düşük olan hastalarda destek uygulanmamış olsa da komplikasyon oluşmadığı görülmüştür. Bu nedenle literatür doğrultusunda tüm neoadjuvan tedavi görmüş hastalarda bronş güdüğünün veya anastomozun canlı doku ile desteklenmesini önermekteyiz (5-9). Canlı destek dokusu olarak omentum kullanan ve başarılı sonuçlar bildiren yazarlar olsa da biz primer destek amacıyla neoadjuvan kemoterapi almış hastalarda perikard ve plevra; neoadjuvan kemoradyoterapi almış hastalarda interkostal kas flebi kullanmayı tercih etmekteyiz (6). Sağkalım süreleri incelendiğinde çalışmamızda pnömonektomi sonrası ortalama 18 ay, INT 0139 çalışmasında (18) ise ortalama 19 ay olarak sunulmuştur. Lobektomi uygulanmış hastalarımızın ortalama sağkalım süresi 37 ay olup SWOG

çalışmasında (19) bu süre 34 ay olarak bildirilmiştir. Lobektomi ve genişletilmiş rezeksiyonları T4 hastalara uyguladığımız için 15 ay gibi kötü sağkalım süresi bulunmuştur (T4 grubumuzun sağkalım süresi 14 aydır). Stamatis ve ark. (14) T4 hastaları için 26 ay sağkalım bildirmiştir. Çalışmamızda klinik T3/N2 grubunda 26 ay, histopatolojik olarak pozitif N2'lerde ise 41 ay ortalama sağkalım saptanmıştır ve literatürle uyumlu bulunmuştur. İnvazif mediastinel evreleme yapılmamış hastalar bulky, kapsül invazyonu olan veya multilevel ve multinodal hastalık sahibi olabilirler. Halbuki histopatolojik pozitif N2 grubu özel olarak seçilmiş aday hastalardan oluşmaktadır. İnvazif mediastinel evreleme ile bulky lenf nodu olmadığından, kapsül invazyonu göstermediğinden, multilevel ve multinodal lenf nodu pozitifliği bulunmadığından emin olunan, doğru evrelenmiş ve tüm cerrahi riskler gözönüne alınarak doğru cerrahi adayların seçildiği grup bu hastalardır.

Neoadjuvan kemoterapi grubunda ortalama sağkalımı 24 ay, neoadjuvan kemoradyoterapi grubunda 36 ay olarak hesapladığımız çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi ile kemoradyoterapi arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptayamamış olsak da literatür doğrultusunda özellikle lokal nüks oranlarını düşürmesi nedeniyle uygun hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmasını öneriyoruz (11,20-22). Çalışmamızda cerrahi sonrası histopatolojik olarak tek N2 pozitif hastalarda sağkalımı 37 ay; multipl N2 pozitif hastalarda ise sağkalımı 26 ay olarak hesapladık, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptamadık.

ESTS'nin 2004 yılında yayınladığı rehberde, multiple N2 varlığı veya tek ama kapsül invazyonu mevcut N2 varlığının kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (23).

N2'ler içerisinde, sol üst lob tümörlerinin 5 veya 6 numaralı istasyonlara yaptıkları metastazın daha iyi sağkalım gösterdiği belirtilmiştir (23).

Okada ve ark. (24) çalışmalarında, sağ üst lob tümörlerinin 4R lenf noduna metastazı, sol üst lob tümörlerinin 5-6 numaralı lenf nodlarına metastazı, subkarinal metastazlarına göre daha iyi sağkalım gösterdiği, alt lob tümörlerinin üst mediastinal lenf nodlarına metastazı ise en kötü sağkalımı gösterdiği tespit edilmiştir. Direkt opere olan N2 pozitif hastalarda tam rezeksiyon mümkün olsa da bu hastalarda 5 yıllık sağkalım %10 üzerine çıkmamaktadır (25).

Bu yazıda ele aldığımız 2010 yılı öncesi opere olan ilk 90 hastalık seri ile 2015 yılı itibarıyla 200'ü geçen neoadjuvan tedavi sonrası rezeksiyon serimizin ikinci kısmını karşılaştırdığımızda güncel olarak aşağıdaki değişiklikler kişisel tecrübemiz olarak dikkatimizi çekmiştir:

1. Neoadjuvanlı tüm hastalarda bronş güdümü/anastomozunu destek doku ile kapatılmaktadır; radyoterapi almış vakaların tamamında interkostal adele flebi kullanılmaktadır.
2. Kardiyak risk faktörü olan hastalarda artık asetil salisilik asiti kesmemekte, klopidogrel ile cerrahiden 5 gün önce kesip 3 gün sonra tekrar başlanmaktadır.

3. Mediasteninin histopatolojik evrelemesinde (EUS, EBUS, Mediastinoskopi) daha ısrarcıyız; Toraks BT, PET-BT'de pozitif N2 varlığını yeterli bulup klinik N2 kabul ederek neoadjuvan tedaviye gönderilen hasta sayısı giderek azalmaktadır.
4. Mümkünse her hastada neoadjuvan kemoterapi ve tam doz 60 Gy radyoterapiyi birlikte uygulamaktayız. Sadece neoadjuvan kemoterapi alan hasta sayımız giderek azalmaktadır.

Çalışmamız sonucunda neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi planlanan tüm hastalara ileri invazif mediastinel inceleme yapılması gerekliliği ortaya konulmuştur. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren ve tedavi sonrası evresi düşen hastaların cerrahi sonrası sağkalımının daha iyi olacağı saptanmıştır.

İnvazif mediastinel evreleme ile bulky lenf nodu olmadığı, kapsül invazyonu göstermediği, multilevel ve multinodal lenf nodu pozitifliği bulunmadığı kanıtlanmış, dolayısıyla doğru evrelenmiş ve operatif riskler gözönüne alınarak titizlikle seçilmiş N2 pozitif hastalarda neoadjuvan tedaviyi takip eden cerrahinin en iyi hastalıklı sağkalımı sağladığını savunmaktayız.

Deneyimli bir ekiple neoadjuvan tedavi sonrasında, pnömonektomi dahil olmak üzere, tüm cerrahi girişimlerin kabul edilebilir mortalite, morbidite ve komplikasyon oranlarıyla uygulanabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics. Cancer J Clin 2007;57:43-66.
2. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroglu A (editör). Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2000;15-34.
3. Shield TW. General Features of Pulmonary Resections. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (ed) General Thoracic Surgery. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 6th ed., 2005;420-32
4. Ginsberg RJ, Martini N. Non Small Lung Cancer, Surgical Management In Thoracic Surgery. In: Pearson FG, Cooper JD(ed). Thoracic Surgery. Churchill Livingstone, 2002;837-58.
5. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Porta RR, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Project. A proposal for a new International Lymph Node Map in the forthcoming seventh edition of the TNM Classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2009; 4:568-77.
6. Ichinose Y, Fukuyama Y, Asoh H, Ushijima C, Okamoto T, Ikeda J, Okamoto J, Sakai M. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small-cell lung cancer. The Annals of Thoracic Surgery. 2003;76:1810-15.
7. Rendina EA, Venuta F, Giacomo TD, Ciccone AM, Ruvolo G, Coloni GF, Ricci C, Patterson GA. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:225-33.
8. Grunenwald DH, André F, Pécoux CL, Girard P, Lamer C, Laplanche A, Tarayre M, Arriagada R,

- Chevalier TL. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) NSCLC. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:796-802.
9. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, Robitail S, Yena S, Astoul P, Giudicelli R, Fuentes P, Thomas P. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: An uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:416-25.
10. Alifano M, Boudaya MS, Salvi M, Collet JY, Dinu C, Broët SC, Régnard JF. Pneumonectomy After Chemotherapy: Morbidity, Mortality, and Long-Term Outcome. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1866-73.
11. Singhall S, Shrager JB, Larry R. Multimodality Therapy for Non Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW (ed). *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, USA, 6th ed.,2005;p. 1653-79.
12. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:460-5.
13. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1398-402.
14. Stamatis G, Eberhard W, Pöttgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;2:107-12.
15. Burrows WM. Anatomical Lung Resection After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:360-5.
16. Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, Hillinger S, Welter S, Stahel R, Stamatis G. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1424-30.
17. Albain K, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fly WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JC. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-86.
18. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd TA, Smith CJ, Gandara DR, Johnson DH, Green MR, Miller RC. 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). *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:7014-27.
19. 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.
20. Lilenbaum RC, Green MR. Multimodality therapy for non-small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt)* 1994; 8:25-31.
21. Reboul F, Brewer Y, Vincent P, Chauvet B, Faure CF, Taulelle M. Concurrent cisplatin, etoposide, and radiotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer: a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:343-50.
22. Elias AD, Skarin AT, Gonin R. Neoadjuvant treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Long-term results. *Am J Clin Oncol* 1994;17:26-33.
23. Keller SM. Prolonged survival in patients with resected NSCLC and single level N2 disease. *J Thorac Surg* 2004; 128: 130-37.
24. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:270-5.
25. Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non small cell carcinoma of the lung: a commentary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:48-53.