



Rezeke edilen erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda prognostik faktörler ve 10 yıllık sağ kalım

Prognostic factors and 10 years survival analysis that operated early stage non-small cell lung carcinoma

Ayşe Gül Çevik Ergönül¹ 

Mithat Fazlıoğlu² 

Celalettin Kocatürk³ 

Akif Turna⁴ 

Mehmet Ali Bedirhan⁵ 

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³ Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Akciğer kanseri dünyada kanserden ölümlerin ilk sırasında yer almaktadır. Günümüzde yeni gelişen tanısal metotlara, ilerlemiş cerrahi tekniklere ve cerrahi dışı tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, genel olarak akciğer kanserinin beş yıllık kümülatif sağ kalımı hala %14'tür.

Gereç ve Yöntem: Postoperatif histopatolojik inceleme sonucunda erken evre (Evre I - II) olarak değerlendirilen 207 olgunun kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışmamızda olgularımızın yaş, cins, solunum fonksiyonları, şikayetleri, postoperatif komplikasyonlar, tümörün evresi ve histopatolojik tipinin prognoza ve sağ kalıma olan etkileri araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda düşük evre tümörlerde cinsiyet, tanı sırasında şikâyeti olma/olmama durumu, göğüs ağrısı, hemoptizi, balgam, dispne ve sigara anamnezi sağ kalımı istatistiksel olarak etkilememiştir. TNM evresi ve postoperatif komplikasyon varlığı sağ kalım süresini anlamlı olarak etkilemiştir.

Sonuç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) küratif tedavi şekli cerrahidir. KHDAK'li hastaların prognozunu belirleyen en önemli kriter evredir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, evre, sağ kalım.

Abstract

Aim: Lung cancer is at the beginning causes of deaths from cancer in the world. Despite recent advances in diagnostic methods, advanced surgical techniques, and non-surgical methods of treatment, overall 5-year cumulative survival of lung cancer is still 14%.

Materials and Methods: As a result of postoperative histopathological examination, the records of 207 patients who were evaluated as early stage (stage I and II) were retrospectively reviewed. We investigated the age, gender, respiratory functions, complaints, and postoperative complications, prognosis of the tumor stage and histopathologic type and the effects of survival in our study.

Results: Low grade tumors, gender, presence / absence of complaints during diagnosis, chest pain, hemoptysis, sputum, dyspnea and smoking history did not affect survival statistically. TNM stage and postoperative complications significantly affected the survival time.

Sorumlu yazar: Ayşe Gül Çevik Ergönül
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: mdaysegulcevik@yahoo.com
Başvuru tarihi: 23.07.2019 Kabul tarihi: 17.12.2019

Conclusion: Curative therapy in non-small cell lung cancer is surgery. The most important criteria determining the prognosis of patients is stage.

Keywords: Lung cancer, stage, survival.

Giriş

Akciğer kanseri dünyada, özellikle erkek cinsiyette kanserden ölümlerin başta gelen nedenidir (1). Tüm yeni gelişmelere rağmen, genel olarak akciğer kanserinin 5 yıllık kümülatif sağ kalımı hala %14 civarındadır (2).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tüm dünyada kabul edilen küratif tedavi şekli cerrahidir. Ancak, tanı konulduğunda hastaların yarısı sınırlı lokalizasyonda ve 1/3'ten daha azı cerrahi rezeksiyona uygun durumdadır (3, 4). Bunun nedenlerinden biri, erken evredeki akciğer kanserlerinin çoğunun semptom yaratmamasıdır (5). Cerrahi tedavi ile istenilen başarıyı yakalamaktaki en önemli faktör ise mümkün olan en erken evrede tespit edilip tam bir rezeksiyon gerçekleştirilebilmesidir (6 - 9).

KHDAK'li hastaların prognozunu belirleyen en önemli kriterler, tümörün boyutu (T faktörü) ve lenf bezi metastazıdır (N faktörü). Hiler (N1) ve mediastinal (N2) lenf bezi tutulumunun olmadığı durumlarda, yani N (0) hastalarda sağ kalım sonuçları daha iyidir (8).

Diğer yandan tam olmayan (inkomplet) rezeksiyonun, prognoz ve sağ kalıma etkisi kötüdür. Radikal ve tam rezeksiyon olasılığının yüksek olduğu erken evredeki KHDAK'de, uygulanan cerrahi girişimle hastalara yüksek sağ kalım sağlanabilir (7, 10-12). Ancak, eksploratris torakotominin ise faydasız olduğu, hatta ek mortalite ve morbiditeye sebep olduğu görülmektedir (13-16).

Gereç ve Yöntem

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. ve 3. Göğüs Cerrahisi Kliniklerinde, Ocak 1995 ve Aralık 2001 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle 456 olgu ameliyat edilmiştir. Çalışmamıza akciğer dışı toraks maligniteleri, neoadjuvan terapi sonrası ameliyat edilen tümörler, Pancoast tümörleri, karsinoid tümörler, beyin ve sürrenal metastazlı akciğer tümörleri, nüks akciğer tümörü nedeniyle ameliyat edilen olgular ve eksploratris torakotomiler dahil edilmedi. Postoperatif histopatolojik inceleme sonucunda erken evre (Evre I ve II) olarak değerlendirilen 207 olgunun kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi.

Olguların klinik şikâyetleri ve öyküleri sorgulanarak veri tabanına eklendi (göğüs ağrısı, dispne, öksürük, hemoptizi, halsizlik, ateş, kilo kaybı, baş ağrısı, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabet, çomak parmak, tüberküloz, sigara ve alkol öyküsü). Olguların tümüne posteroanterior ve yan akciğer grafileri ile bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) çektilirdi. Rutin laboratuvar tetkikleri yaptırıldı, oda havasında kan gazları bakıldı ve elektrokardiyografileri (EKG) çekildi, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve bronkoskopileri yapıldı. Tüm olgulara beyin tomografisi, batin ultrasonografisi ve hemen hemen tüm olgulara kemik sintigrafisi çektilirdi. Tüm olgular anestezi uzmanınca konsülte edildi. Fizik muayene ve tetkiklerinde patoloji düşünülen olgular için, ilgili uzmanlık dalına konsültasyon yaptırıldı. Ayrıca 60 yaş üstündeki hemen tüm olgulara rutin kardiyoloji konsültasyonu yaptırıldı.

Tüm olguların preoperatif klinik (cTNM) ve postoperatif histopatolojik (pTNM) evrelendirmesi yapıldı. Olguların evrelendirmesi, Amerikan Joint Committee for Cancer (AJCC) tarafından 1997 yılında kabul edilen uluslararası akciğer kanserleri sınıflamasına göre yapıldı. Histopatolojik tiplene Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre belirlendi (17-19).

Preoperatif değerlendirmede T faktörü, radyolojik görüntüleme ve/veya bronkoskopi ile değerlendirildi. N faktörü ise radyolojik görüntüleme ile değerlendirilip (bilgisayarlı tomografide küçük çapı aksiyal eksende 1 cm'den büyük olan intratorasik ve/veya mediastinal lenf bezleri pozitif olarak, mediastinoskopi-mediastinotomi-genişletilmiş (extended) mediastinoskopi ile doğrulandı. Kliniğimizde 1999 yılına kadar BT negatif değerlendirilen bazı olgulara rutin mediastinoskopi yapılmazken, 1999 yılından itibaren istisnai durumlar dışında tüm hastalara mediastinoskopi yapılmaktadır.

Tam rezeksiyon tanımı T ve N faktörleri göz önüne alınarak yapıldı. T faktörü için; rezeksiyon sınırlarında mikroskopik veya makroskopik tümör bulunmaması, N faktörü için; ulaşılabilen en uç istasyonun negatif olması (kapsül invazyonu olmaksızın) olarak değerlendirildi (Çalışmamız Evre I ve Evre II olgularını kapsadığı için, N

faktörüne bağlı “tam rezeksiyon” tartışmaları çalışmamızı etkilememiştir). Olguların tamamında, uygulanacak olan rezeksiyon biçimine operasyon sırasında yapılan cerrahi evreleme ile karar verildi.

Olgular operasyonu takiben ilk yıl 3 ayda bir, daha sonraki yıllarda 6 ayda bir poliklinik kontrolüne alındılar. Kontrollerde, şikâyet ve fizik muayene bulguları değerlendirildi, posteroanterior ve lateral akciğer grafisi ile kan biyokimyası kontrolü yapıldı. Lokal nüks ve/veya metastaz araştırması yapıldı. Gerekli hallerde akciğer tomografisi, kemik sintigrafisi, batin ultrasonografisi tetkikleri yapıldı ve bronkoskopi uygulandı.

Çalışmaya alınan 207 olgudan, altı tanesinde (%0,2) hastane mortalitesi gelişti, 11 olgu takip dışı kaldı (%0,5). Olguların 190 tanesi takip edilebildi (%91,7). Olguların ortalama takip süresi 90,3 ay \pm 2,7 (min:5 – maks:120) idi. Nüks, metastaz ve ölüm sebepleri incelendi, sağ kalım analizleri yapıldı. Olguların takibi telefon ve mektup ile sağlandı ve Temmuz 2005 tarihine kadar sürdürüldü.

İstatistiksel analiz için, operasyon sonrası sağ kalım süresi SPSS 10.0 programı ile Kaplan-Meier ve Life Table analiz testleri kullanılarak hesaplandı. Çeşitli değişkenlerin sağ kalım üzerindeki etkisinin hesaplanmasında cox regresyon analiz testi kullanıldı, $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. Olguların yaş ortalaması 54,7 (30-75 yaş) olarak hesaplandı. Herhangi bir şikayetle doktora başvuran olguların sayısı 152 (%80), solunum sistemine ait şikayeti olmayan veya kontrol amaçlı çekirilen grafilerle tanı konulan olguların sayısı 38 (%20) idi. Olgulardan 180'i (%94,7) sigara içicisiydi. Sedimentasyon yüksekliği (50 üzeri) 77 olguda (%40,5) tespit edildi. Ortalama FEV1 değeri $78,5 \pm 15,8$ (min. 38 – maks. 118) idi. Solunum fonksiyonları sınırda olan olgulara ileri basamak testler yaptırıldı. Olguların 105'i sağ tümör (%55,2), 85'i sol tümör (%44,8) yerleşimli idi. Olguların 118'ine mediastinoskopi yapılmıştı (%62,2). Uygulanan rezeksiyon türleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 190 olgunun 185'i tam rezeksiyon (%97,3), 5'i tam olmayan (inkomplet) rezeksiyon (%2,7) ile sonuçlanmıştır. Tam olmayan rezeksiyon ile sonuçlanan olgular; dört göğüs duvarı, biri bronş cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle olmuştur. Bu olgular postoperatif adjuvan tedavi için onkolojiye sevk edilmiştir.

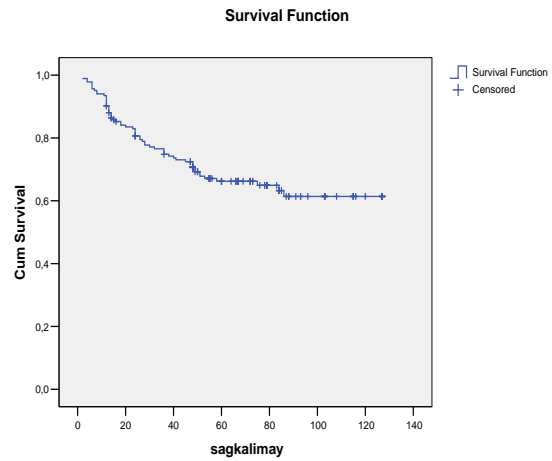
Tablo-1. Rezeksiyon türleri.

Operasyon tipi	Olgu sayısı (n=190)	Oran
Lobektomi	107	%56,3
Bilobektomi	17	%8,9
Sleeve lobektomi	6	%3,1
Pnömonektomi	60	%31,5

Ek işlem (göğüs duvarı rezeksiyonu [n=11], wedge rezeksiyon [n=6], parsiyel diyafram rezeksiyonu [n=1]) 18 olguya uygulanmıştır (%9,4). Postoperatif hastane yatış süresi 9,8 gün \pm 3,7 (min. 3 – maks. 45) olarak bulundu. Erken post operatif dönemde (0-30 gün) kaybedilen olgu sayısı altıydı (%2,8). Postoperatif komplikasyon ve morbidite gelişen hasta sayısı 98 idi (%51,5). Çalışmamızda olgularımızın yaş, cins, solunum fonksiyonları, şikayetleri, postoperatif komplikasyonlar, tümörün evresi ve histopatolojik tipinin prognoza ve sağ kalıma olan etkileri araştırılmıştır.

Bulgular

Olguların ortalama takip süresi 90,3 \pm 2,7 ay (min.5 – maks.120) olup, grafikte gösterilmiştir (Şekil-1).



Şekil-1. Olguların takip süreleri.

Sağ kalımı etkileyen faktörler:

Yaş: Erken evre tümörlerde yaşın sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur. 60 yaş ve üzeri hasta grubunda sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azdır. ($p=0,04$)

Cinsiyet: Erken evre tümörlerde cinsiyetin sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamamıştır. (p=0,81)

Semptomların sağ kalıma etkisi: Göğüs ağrısı, hemoptizi, balgam ve dispnenin sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamamıştır (p>0,05).

Tanı sırasında şikâyeti: Tanı sırasında şikâyeti olma/olmama durumunun sağ kalıma etkisi bulunmamıştır.

Sedimentasyon yüksekliği: Komplet rezeke edilmiş olgulara genel olarak bakıldığında, sedimentasyon yüksekliğinin anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p=0,31).

Sistemik hastalık: Sistemik hastalıkların (HT, ASKH, TBC, DM) sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sigara: Sigara kullanımının sağ kalıma etkisi bulunamamıştır (p=0,83).

Solunum fonksiyonları: VC değerinin sağ kalıma istatistiksel olarak etkisi bulunamamıştır (p=0,59). FEV1'in sağ kalıma istatistiksel olarak etkisi bulunamamıştır (p= 0,21).

Tümör yerleşim yeri:

Tümörün sağ/sol yerleşiminin sağ kalıma istatistiksel olarak etkisi bulunamamıştır (p=0,43). Komplet rezeksiyon yapılan olgularda ayrı ayrı lokalizasyonlarına göre bakıldığında da sağ kalım farkları saptanamamıştır.

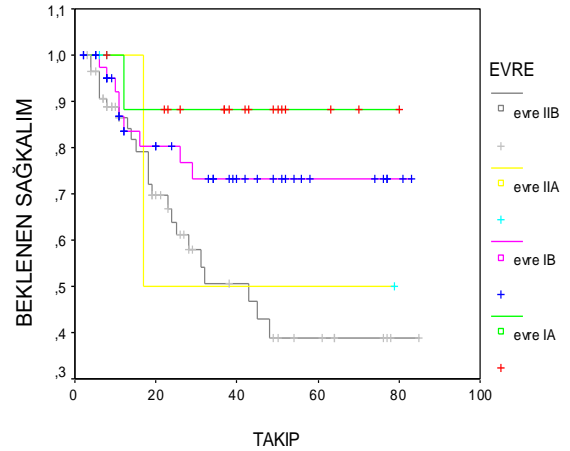
TNM evresi:

Evre IA'da ortalama sağ kalım 112 ay (%95), 10 yıllık sağ kalım %85,7 bulundu. Evre IB'de ortalama sağ kalım 95 ay (%95), 10 yıllık sağ kalım %75 bulundu. Evre IIA' da ortalama sağ kalım 89 ay (%95), 10 yıllık sağ kalım %71,4 bulundu. Evre IIB'de ortalama sağ kalım 97 ay (%95), 10 yıllık sağ kalım %75,1 bulundu. Evre IA ve diğer evreler arasındaki sağ kalım farklılığı, istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p= 0,04).

Evreler ve sağ kalım arasındaki ilişki grafik olarak gösterilmiştir (Şekil-2).

Komplet / inkomplet rezeksiyon:

Tüm evrelerde komplet rezeksiyonun sağ kalıma etkisi değerlendirildiğinde; komplet rezeksiyon (n=185) yapılan olgularda ortalama sağ kalım 92±4, inkomplet rezeksiyon (n=85) yapılan olgularda ortalama sağ kalım 68±2 ay bulunmuştur. Arada istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark bulunamadı (p=0,6).



Şekil-2. Evreler ve sağ kalım.

Hücre tipi:

Hücre tiplerinin sağ kalıma etkisi tüm evreler incelendiğinde gösterilememiştir (p=0,73).

Hastanede yatış süresi:

Postoperatif hastane yatış süresinin komplet rezeke edilmiş olgularda, sağ kalıma anlamlı etkisi bulunamamıştır (p=0,16).

Postoperatif komplikasyon:

Komplet rezeke edilmiş olgularda postoperatif komplikasyonların sağ kalım üzerine anlamlı etkisi bulunmuştur (p=0,018).

Tartışma

KHDAK için prognostik önemi olabilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Son zamanlarda da onkogenler ve antionkogenler, tümör belirteçleri, tümör büyüme kinetikleri, tedaviye yanıtı belirleyebilenler gibi yeni prognostik faktörler üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Okada (16), 2 cm'den küçük tümörlerde lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılan segmentektomi sonuçlarının lobektomi ile benzer sonuçları olduğunu bildirmiştir. Benzer bilgileri veren başka yayınlarda evre IA hastalarında tümöral kitlenin bir segmentte sınırlı olması durumunda, segmentektominin ve hatta wedge rezeksiyonun yeterli olabileceğini belirtmektedir (6, 17, 18). Fang (10), rezeksiyon tipinin sağ kalımı etkilemediği görüşündedir. Ancak bu tür ameliyatların majör rezeksiyonu tolere edemeyecek hastalara ve metakron ya da senkron akciğer kanseri hastalarına yapılmasını önermektedir. Bizim görüşümüz de bu yöndedir.

Evre IIA ve evre IIB hastalarda uygulanması gereken standart cerrahi işlem lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi ile birlikte

mediastinal lenf bezi diseksiyonudur (19, 20). T3N0M0 olgularda ise invazyona uğrayan dokular en blok olarak rezeke edilir ve gerekiyorsa rekonstrüksiyon uygulanır (19, 20). Birçok yayında adenokanserin daha agresif biyolojik özelliği olduğu, lokal ve uzak metastaza daha eğilimli olduğu söylenmekte ve adenokarsinom olgularının mediastinal lenf nodu metastazına daha sık neden olduğu bildirilmektedir (1, 2, 13).

Tanaka (11) T1-2N1M0 olgularda, hiler lenf düğümü tutulumunun (no 10), interlober (no 11) ve lobar (no 12) lenf düğümü tutulumuna göre daha kötü olduğunu bildirmiştir ve sırasıyla %39, %62, %72,5 yıllık sağ kalım sonuçları vermiştir. TNM evrelerine göre yapılan incelemede, hemen hemen tüm yayınlara paralel olarak evre IA'da anlamlı fark bulunmuştur.

Evre I grubundaki olguların değerlendirilmesinde; çalışmamızda 10 yıllık sağ kalım oranları, Evre IA'da %85,7, evre IB'de %75 bulundu. Çalışmamızda erken evre tümörlerde cinsiyet, tanı sırasında şikâyeti olma/olmama durumu, göğüs ağrısı, hemoptizi, balgam ve dispnenin sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda, literatür doğrultusunda, rezeke edilen erken evre KHDAK'ta Evre IA'nın prognozu ve sağ kalımı iyi olarak etkilediği ancak 60 yaş üstü ve postoperatif komplikasyon gelişen olguların prognozu ve sağ kalımı kötü olarak etkilediği görülmüştür.

Sonuç

Çalışmamızda düşük evre tümörlerde cinsiyet, tanı sırasında şikâyeti olma/olmama durumu, göğüs ağrısı, hemoptizi, balgam, dispne ve sigara anamnezi sağ kalımı istatistiksel olarak etkilememiştir. Opere edilmiş KHDAK'li olgularda, beklenen VC ve FEV1 düzeylerinin ve sistemik hastalık bulunmasının sağ kalıma etkisi bulunmamıştır. Tümörün yerleşim yeri ile sağ kalım arasında ilişki bulunamamıştır. TNM evresi, sağ kalım süresini anlamlı olarak etkilemiştir. Evre IIB' de yer alan, T3N0M0 ile T2N1M0 arasında sağ kalım farkı bulunamamıştır. T3N0 olarak evrelendirilmiş tümörlü hastaların sağ kalımları incelendiğinde, göğüs duvarı rezeksiyonu yapılanlar ile yapılmayanların sağ kalımları arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda komplet ve inkomplet rezeksiyon farkının sağ kalımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır, ancak bu inkomplet olgu sayısının azlığına bağlanmıştır. Komplet rezeksiyon yapılmış erken eve KHDAK'li olgularda, rezeksiyon şeklinin sağ kalıma etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda hücre tipinin ve diferansiyasyonun sağ kalıma etkisi bulunmamıştır. Postoperatif hospitalizasyon süresinin sağ kalıma etkisi bulunmamıştır. Komplikasyonlar ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Anthony B Miller. Lung Cancer, Epidemiology in Thoracic Surgery, Churchill Livingstone Inc.ed. F.G.Pearson 1995; 27: 648-60.
2. Lynn T, Tanoue and Richard A Matthay. Lung Cancer, Epidemiology and carcinogenesis in General Thoracic Surgery, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000; 93: 1215-28.
3. Gail Darling and Carolyn M Dresler. Clinical Presentation of Lung Cancer in Thoracic Surgery, Churchill Livingstone Inc.ed. F.G.Pearson; 96: 1269-71.
4. Cicero JL, Ponn RB, Daly DT. Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer in General Thoracic Surgery, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000;99: 1311-41.
5. Darling G, Dresler CM. Clinical presentation of lung cancer in General Thoracic Surgery, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000; 96: 1269-82.
6. Ginsberg RJ, Rubinstein L. For the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for patients with T1N0 nonsmall cell lung cancer. Ann.Thorac Surg 1995; 60: 615-23.
7. Steinbaum SS, Uretzky ID, McAdams HP. Exploratory thoracotomy for nonresectable lung cancer. Chest 1995 Apr; 107 (4): 1058-61.
8. Watanabe Y, Tsubota M, Shimizu J et al. Aggressive surgical intervention in N2 nonsmall cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorac Surg 1991; 51: 253.

9. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001; 20: 694-9.
10. Fang D, Zhang D, Guojun H. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: T a retrospective analysis of 1905 cases. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 1155-9.
11. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer. *European Journal of cardio-thoracic surgery* 2001; 19: 555-61.
12. Cicero L, Ponn RB, Daly DT. Surgical Treatment of nonsmall cell lung cancer in *General Thoracic Surgery*, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed T.W.Shields; 2000;99: 1321-41.
13. Ratto GB, Fabiano F, Rovida S. Survival after incomplete resection or exploratory thoracotomy in patients with advanced non small cell lung cancer. *Ital J. Surg Sci.* 1988; 18 (4): 377-83.
14. Hara N, Ohta M, Tanaka K, Ichinose Y. Assessment of the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J. of surgical oncology* 1984 Mar; 25 (3): 153-8.
15. Bosch Den Van JM et al. Failure of preoperative staging to assess unresectability in M0 bronchogenic carcinoma *CANCER* 1989; 63.
16. Steinbaum SS, Uretzky ID, McAdams HP. Exploratory thoracotomy for nonresectable lung cancer. *Chest* 1995 Apr; 107 (4): 1058-61.
17. TNM classification of malignant tumors. 5th ed. Willey-Liss, New York: 1997; 93-7.
18. Travis WD, Colby TV, et al. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin-Heidelberg,1999.
19. Watanabe Y, Hayashi, Shimizu J, Oda M, Iwa T. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of nonsmall cell lung cancer. *Chest* 1991; 100: 423-8.
20. Çıkrıkçıoğlu S, Kıyık M, S.Altın, Gürses A. Akciğer kanserinde prognostik faktörler ve tedavi öncesi değerlendirme. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım, Toraks Derneđi Ankara 1999; 80-96.