

# Postoperatif radyoterapi uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

Evaluation of prognostic factors on survival in non-small-cell lung cancer patients treated with postoperative radiotherapy

Süreyya SARIHAN,<sup>1</sup> Cengiz GEBİTEKİN,<sup>2</sup> Ahmet Sami BAYRAM,<sup>2</sup> İlker ERCAN,<sup>3</sup>  
Türkkan EVRENSEL,<sup>4</sup> Elif Ülker AKYILDIZ<sup>5</sup>

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,  
<sup>3</sup>Biyoistatistik Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Medikal Onkoloji Bilim Dalı, <sup>5</sup>Patoloji Anabilim Dalı

## AMAÇ

Postoperatif radyoterapi alan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda sağkalım üzerindeki prognostik faktörler araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1995-Ocak 2005 arasında 65 hasta ortanca 59 Gy (50-66.6 Gy) ile tedavi edildi. Klinik ve kategorik değişkenler incelendi.

## BULGULAR

Çok değişkenli analizde; klinik N2 tutulumu, ilk nüksün beyin metastazı olması ve kemoterapi yokluğu ( $p=0.02$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.004$ ) genel sağkalımı; patolojik lenf nodu tutulumu ve kemoterapi yokluğu ( $p=0.02$ ,  $p=0.04$ ) hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilemiştir. Kategorik analizde; rezeksiyon tipi, pozitif cerrahi sınır ve N1 ile, sağ yerleşim, N1-e ve N2 ile sistematik nodal diseksiyon N1 ile ilişkili bulundu. Tutulmuş lenf nodu sayısı, N2 skip metastaz ile ve N1-10 tutulumu N1-e ile ilişkili bulundu.

## SONUÇ

Metastatik lenf nodu varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuş ve kemoterapi verilmesinin genel ve hastalıksız sağkalım oranlarını olumlu etkilediği görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; postoperatif radyoterapi; prognostik faktörler; sağkalım.

## OBJECTIVES

To investigate the prognostic factors on survival in non-small-cell lung cancer patients treated with postoperative radiotherapy.

## METHODS

Sixty-five patients treated with a median dose of 59 Gy (50-66.6 Gy) between October 1995 and January 2005 were included in the study. Clinical and categorical variables were analyzed.

## RESULTS

On multivariate analysis, presence of clinical N2 and brain metastasis at first relapse and absence of chemotherapy ( $p=0.02$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.004$ ) had a negative impact on overall survival, while presence of pathological nodal involvement and absence of chemotherapy ( $p=0.02$ ,  $p=0.04$ ) were effective on disease-free survival. Regarding categorical variables, type of resection was found related with positive margin and N1, right-sided location with N1-e and N2, and systematic nodal dissection with N1. The number of involved lymph nodes was found related with N2 skip metastasis and involved N1-10 was related with N1-e.

## CONCLUSION

Presence of metastatic lymph nodes was found to be a poor prognostic factor and delivery of chemotherapy was seen to positively affect overall and disease-free survival rates.

**Key words:** Non-small-cell lung cancer; postoperative radiotherapy; prognostic factors; survival.

7. Balkan Onkoloji Birliği (BUON) Kongresi'nde sunulmuştur (15-19 Ekim 2008, Kuşadası).

İletişim (Correspondence): Dr. Süreyya SARIHAN. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Turkey.  
Tel: +90 - 224 - 295 34 40 Faks (Fax): +90 - 224 - 295 34 49 e-posta (e-mail): ssarihan@uludag.edu.tr

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda cerrahi sonrası olguların %30'unda lokal başarısızlık görülmekte ve postoperatif radyoterapi (PORT) ile lokal nükslerin azaltılması ve genel sağkalımın (GSK) artırılması amaçlanmaktadır. Postoperatif radyoterapiden (RT) fayda görececek hasta subgruplarını belirleyebilmek amacıyla yapılan metaanalizlerde tam rezeke edilmiş erken evrede sağkalıma olumsuz etkisi nedeniyle PORT'nin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.<sup>[1]</sup> Mediastinal nodal (N2) tutulumunda ise PORT'nin rolü tartışmalıdır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde RT'nin sağkalım ve yaşam kalitesine katkısının irdelendiği bir derlemede PORT ile ilgili çalışmalar özetlenmiştir.<sup>[2]</sup> Bu konuda yayımlanmış ve yayımlanmamış 13 randomize çalışma vardır.<sup>[3-5]</sup>

The Lung Cancer Study Group'un (LCSG), evre II-III olan 210 olguluk çalışmasında RT ile nod pozitif olgularda lokal-bölgesel nüks oranının %41'den %3'e düştüğü, ancak uzak metastazlar gelişmesi nedeniyle sağkalım avantajının görülmediği bildirilmektedir.<sup>[3]</sup> Aynı çalışmada, N2'li olgu grubunda ise RT ile anlamlı olmayan sağkalım avantajı görülmektedir. The Medical Research Council'in (MRC) 106 olguluk çalışmasında da N2 olgularda RT yapılanlarda yapılmayanlara göre istatistiki anlamlılığa ulaşmayan bir sağkalım artışı gözlenmiştir (1 yıl GSK; %36.3 & %21, p=AD).<sup>[6]</sup> PORT-Meta-analysis Trialist Group'un metaanalizinde, 2128 olguluk, 9 randomize çalışma incelenmiş ve PORT'un sağkalım avantajı gösterilememiştir.<sup>[7]</sup> Bu metaanalizde RT'nin özellikle evre I-II olgularda tedaviye bağlı ölüm riskini artırdığı (RR=1.21) ve sağkalımı %7 oranında azalttığı gösterilmiştir. Evre III ve N2 olgularda ise RT lehine anlamlı olmayan sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bu analizdeki çalışmalar, olgu seçimi, evrelere göre planlanmamış olması, RT dozları, tekniği ve aletleri bakımından heterojen olması nedeniyle eleştirilmiştir. Machtay ve ark.'nın<sup>[8]</sup> modern RT planlaması ile tedavi ettiği evre II-III olgularda ise RT'e bağlı ölüm oranının, metaanalizdeki kadar yüksek olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında RT'nin prognozu iyi olan erken evrelerde uygulanmaması gerektiği, kötü prognoza sahip ol-

gularda ise (nod metastazı, şüpheli veya mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği), lineer akseleratör (LINAC) kullanılarak modern teknoloji ile ışınlama yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>[2]</sup>

Bekelman ve ark.'nın<sup>[9]</sup> çalışmasında, 1998'den önce ve sonra PORT kullanım eğilimi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre: National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) kayıtları temel alınarak 1992-2002 yılları arasında tam rezeke edilen evre I-III KHDAK'li 22.953 hasta değerlendirilmiştir. N0, N1 ve N2 hastalarda PORT kullanımının sırasıyla, 1992'de %8, %51 ve %65 iken 2002'de %4, %19 ve %37'ye düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada PORT kullanımının, ileri tümör (T) evresi ve kötü diferansiye tümörlerde arttığı, rezeksiyon büyüklüğü ve yaşla azaldığı, kadınlarda daha az olduğu vurgulanmıştır.

N2 olgularda PORT kullanımında düşme eğilimine rağmen hastaların 1/3'ünden fazlası PORT almaya devam etmekte olup National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American College of Radiology (ACR) ve Cancer Care Ontario (CCO) gibi kanser çalışma grupları N2 olgularda PORT kullanımını önermektedir.<sup>[9]</sup>

PORT'tan fayda görebilecek alt grupları belirleyebilmek amacıyla yapılan yeni çalışmalarda; yaşın <60 olması, erken evre, nod negatifliği, tutulan lenf nodu (LN) sayısının azlığı, adjuvan tedavi olmaması, iyi performans durumu, yassı epitel hücreli (YEH) histoloji, negatif cerrahi sınır, lobektomi/segmentektomi yapılmış olması, N1-intralober (N1-i) tutulum olması GSK'yi olumlu etkileyen prognostik faktörler olarak bildirilmektedir.<sup>[1,10-14]</sup>

Bu bilgilere dayanarak, PORT ile tedavi edilmiş KHDAK'li olgularda sağkalım üzerinde etkili olan prognostik faktörleri ve tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Birimimizde, Ekim 1995 ile Ocak 2005 arasında 67 KHDAK'li olgu PORT ile tedavi edildi. İzlemede 2 olgunun takipsiz olduğu görüldü. Kalan 65 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelen-

**Tablo 1**  
Klinik özellikler

Özellikler	Sayı	Yüzde
Olgu sayısı	65	
Ortanca yaş	57 (dağılım 39-77)	
Erkek / Kadın oranı	61 / 4	
KPS		
100	26	40
≤90	39	60
Operasyon tipi		
Pnöminektomi	22	34
Bilobektomi	11	17
Lobektomi	22	34
Segmentektomi	2	3
Wedge rezeksiyon	8	12
Postoperatif evre (TNM, AJCC 1997)		
pIB	6	9
pIIB	23	35
pIIIA	29	45
pIIIB	7	11
Histopatoloji		
YEH'li karsinom	41	63
Adenokarsinom	17	35
Diğer	7	11
Diferansiyasyon		
İyi	10	15
Orta	34	53
Kötü	21	32
Cerrahi sınır		
Pozitif	18	28
Negatif	47	72
Kilo kaybı		
Var (>%5)	3	5
Yok	62	95
Ortanca RT dozu	59 Gy (dağılım 50-66.6 Gy)	
KT		
Var	44	68
Yok	21	32
Operasyon-RT arası süre		
<36 gün	32	49
≥36 gün	33	51
RT süre		
<43 gün	31	48
≥43 gün	34	52

di. Hastalar Helsinki deklarasyonuna göre tedavi edilmiş olup bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Nodal metastazlı veya yetersiz lenf nod diseksiyonu yapılan (<10 nod) hastalara PORT 50-54 Gy olarak planlandı. Yakın veya pozitif cerrahi sınır, T3 evre ve ekstrakapsüler invazyon (EKI) varlığında *boost* dozu ile 60-66 Gy dozlara çıkıldı. Tedavi planları, hastaların bilgisayarlı tomografi kesitleri alınarak Multidata planlama sistemi ile üç boyutlu (3D-RT) olarak oluşturuldu. Radyoterapi alanları tüm hiler ve mediastinal lenf nodlarını kapsayacak şekilde ve herhangi bir gros tümör varlığında 2 cm sınırla alınarak planlandı. Ön-arka alanlarla 45-46 Gy verildikten sonra spinal kord alan dışına çıkartılarak ön-arka oblik alanlarla *boost* dozu uygulandı. Olgulara LINAC cihazı ve 6-25 MV foton enerjileri ile haftada 5 gün, 1.8-2 Gy fraksiyon dozu ile toplam ortanca 59 Gy (dağılım 50-66.6 Gy) RT uygulandı.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Lenf nod evrelemesi yapılmayan 5 olgu, pT3Nx (n=3) ve pT4Nx (n=2) olarak evrelendirilmiştir. Erken evre (EIB) 6 olguda PORT, cerrahi sınır pozitifliği veya yetersiz lenf nod diseksiyonu nedeniyle uygulanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği 18 olguda (%28) var olup bu olgulara mediasten + tümör yatağı RT'si ortanca 59.4 Gy (dağılım 50-66.6 Gy) olarak uygulandı. Cerrahi sınır negatif olan 47 olguya ise RT ortanca 54 Gy (dağılım 50-66.6 Gy) dozunda verildi. Dokuz olguya preoperatif indüksiyon KT'si uygulanmıştır. Evre IB-III olgulara adjuvan KT, makroskopik rezidü olanlara eşzamanlı kemo-RT planlandı. Olguların KT ve RT zamanlamaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Medikal nedenlere bağlı olarak 21 olguya KT verilmedi. Toplam 44 olguya KT uygulandı. Olguların 38'ine standart rejimle ortanca 6 kür (dağılım 1-6 kür) verilirken, standart rejim alan 2 olgu dahil olmak üzere 8 olguya RT ile eşzamanlı olarak haftalık paklitaksel 60 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulandı. Kullanılan KT rejimleri, 1995-1998 yılları arasında sisplatin-vinorelbin (CV), sisplatin-etoposid (CE) iken daha sonra paklitaksel-karboplatin (PC) ve 2002'den sonra ise önceki kombinasyonlar yanında sisplatin-gemcitabin (CG) rejimleri şeklindeydi.

Hastaya, tümöre ve tedaviye ait prognostik faktörler incelendi. Nümerik değişkenler için ortanca değer veya literatürde bildirilen *cut-off* değerleri kullanıldı. Yaş, Karnofsky Performance Status'ü (KPS), kilo kaybı, histoloji (YEH & diğer), diferansiyasyon (iyi-orta & kötü), klinik evre, klinik T evresi, klinik nod tutulumu, patolojik evre, patolojik T evresi, patolojik nodal tutulum, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınır, tümör lokalizasyonu (üst-orta & alt), primer tümör yeri (sağ & sol), operasyon tipi (pnömonektomi/bilobektomi & lobektomi/segmentektomi/wedge rezeksiyon), operasyon merkezi (UÜTF & diğer), RT fx dozu (1.8 & 2 Gy),

RT toplam dozu, operasyon-RT arası süre, RT süresi, pre-mid-postRTHb değeri, KT, nüks, metastaz, ilk metastazın beyin olması, nod diseksiyon tipi, çıkarılan nod sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, lenf nod metastaz oranı, EKI, patolojik N1 tutulumu (tek istasyon & multipl istasyon), PN1-i ve pN1-e tutulumu, patolojik N2 tutulumu (tek istasyon & multipl istasyon), patolojik N grup (N1 & N2 & N1+N2), patolojik N grup istasyon (tek N1 & multipl N1 & tek N2 & multipl N2 & N1+N2), skip metastaz, prognostik faktörler olarak değerlendirildi.

Nodal diseksiyon tipine göre primer tümör lokalizasyonu, operasyon tipi, patolojik nodal tutulum parametrelerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Genel sağkalım tanıdan itibaren, hastaliksız sağkalım (HSK) ise RT'nin bitiminden itibaren hesaplandı. İstatistiki analizde "SPSS 13 for Windows" programı (SPSS Inc, Chicago, III, USA) kullanıldı. Sağkalım, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım üzerindeki prognostik faktörlerin etkisi *Cox proportional hazard* yöntemi ile hesaplandı.

**Tablo 2**

Nodal diseksiyon tipine göre tümör lokalizasyonu, operasyon tipi ve patolojik nodal durum parametrelerinin dağılımı

Özellikler	MNÖ	SND	Yapılmamış
<b>Tümör lokalizasyonu</b>			
Sağ	15	17	2
Sol	14	14	3
<b>Operasyon tipi</b>			
Pnömonektomi	9	13	–
Bilobektomi	4	7	–
Lobektomi	10	11	1
Segmentektomi	1	–	1
Wedge rezeksiyon	5	–	2
<b>Patolojik nodal durum</b>			
N0	12	7	5
Sadece N1			
N1 tek	5	4	
N1 multipl	1	6	
N1-10 tutulum tipi			
N1-10 var	3	7	
N1-10 yok	7	12	
N1i-N1e tutulumu			
N1i-intralober	5	7	
N1-e-ekstralober	5	12	
Sadece N2 (skip met.)			
N2 tek	3	2	
N2 multipl	4	3	
N1 ve N2	4	9	
Kontrlaterale nod tutulumu		1	

## BULGULAR

Analiz anında (Şubat 2006), tüm hastalar ortanca 17 aydır (dağılım 2-109 ay) izleniyordu. Lokal nüks, 2 hastada 8. ve 60. aylarda gelişti. Bu olgular analiz anında 17 ve 67 aylık sağkalımlarla yaşıyorlardı. Lokorejyonel kontrol (LRK) oranı %97 (63/65) oldu. Uzak metastaz 18 olguda ortanca 10 ayda (dağılım 1-52 ay) gelişti. İlk metastaz yeri olarak beyin tutulumu %8 olguda (5/65), diğer bölge tutulumu %20 olguda (13/65) görüldü. Olguların ölüm nedenleri, uzak metastaz (n=15), KT komplikasyonu (n=6), enfeksiyon (n=3), kardiyak (n=2), pulmoner (n=7) ve bilinmeyen (n=7) olarak sıralanıyordu. Değerlendirme anında 3 olgu hastalıklı, 22 olgu hastaliksız olarak yaşıyordu. Ortanca GSK ve HSK oranları sırasıyla; 25 ay (dağılım 3-111 ay) ve 19 ay (dağılım 1-107 ay) bulundu. Bir, 2 ve 5 yıllık GSK oranları, %77, %50, %28 ve 1-2 ve 5 yıllık HSK oranları %60, %44, %28 oldu.

Sistematik nodal diseksiyon (SND) ve mediasti-

nal nodal örnekleme (MNÖ) oranları sırasıyla, %48 (31/65) ve %45 (29/65) olarak bulundu. N0-N1-N2 oranları, SND yapılanlarda: %12 (7/60), %32 (19/60) ve %22 (13/60) iken, MNÖ yapılanlarda: %20 (12/60), %17 (10/60) ve %18 (11/60) oldu. N1 tutulumu SND yapılanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.03). SND ve MNÖ yapılanlar arasında GSK farkı bulunmadı (24 ay & 38 ay, p=AD).

Ortalama çıkarılan LN sayısı, SND yapılanlarda 14 (dağılım 9-36), MNÖ yapılanlarda 3 (dağılım 1-7) idi. N2'li olgularda multipl istasyon tutulumu SND ve MNÖ için, %43 (6/14) ve %73 (8/11) bulundu. N2'li 25 olgu, skip metastaz olan ve olmayan gruplara ayrılarak incelendi. Skip metastaz oranı, sağ yerleşimli N2'li olgularda %42 (8/19) iken, sol yerleşimli N2'li olgularda %67 (4/6) ve tüm N2'li olgular için %48 (12/25) olarak bulundu. Skip metastaz olan grupta toplam çıkarılan LN sayısı 93 olup, (7.75 nod/hasta, aralık 1-20), bunların 18'inde metastaz bulundu (1.5 nod/hasta, aralık 1-2, metastatik LN oranı 0.19). Skip metastaz olmayan grupta ise toplam çıkarılmış (17.1 nod/hasta, aralık 5-36), bunların 53'ünde metastaz bulunmuştur (4 nod/hasta, aralık 1-13, metastatik LN oranı 0.23). Skip metastazlı ve kontinü N2 olgularımızın sağkalımları sırasıyla; 11 ay (dağılım 5-111 ay) ve 28 ay (dağılım 6-63 ay) bulundu.

Sağ ve sol yerleşimli olgular arasında sağkalım farkı yoktu (ortalama: 53 ay & 36 ay, p=AD).

N1-10 (-), N1-10 (+), N2 olgular için ortalama GSK oranları sırasıyla; 22 ay (n=19, dağılım 3-82 ay), 36 ay (n=10, dağılım 8-63 ay) ve 22 ay (n=25, dağılım 5-111 ay) bulundu. Lobektomi/segmentektomi/wedge rezeksiyon yapılanlarda ortalama GSK ve HSK oranları pnömonektomi yapılanlara göre daha yüksek bulundu (GSK: 36 ay & 15 ay, p=0.007 ve HSK: 30 ay & 10 ay, p=0.01). Cerrahi sınır pozitifliği olan ve olmayanlar arasında sağkalım farkı bulunamadı (38 ay & 25 ay, p=AD).

Nodal duruma göre ortalama GSK oranları sırasıyla; N0, tek N1, multipl N1, tek N2, multipl N2 için; 41 ay (dağılım 5-109 ay), 22 ay (dağılım 4-82 ay), 19 ay (dağılım 3-25 ay), 31 ay (dağılım 9-37 ay) ve 11 ay (dağılım 5-111 ay) oldu. N1-i (n=12) ve N1-e (n=17) olgular için ortalama GSK oranları 21 ay & 25 ay olarak bulundu. pN0 ve pN2 olgular için beş yıllık GSK oranları %40 ve %27 olarak bulunmuş olup, pN1 olgular için beş yıllık GSK değerine ulaşılammıştır.

Çalışmamızda hastalara LINAC ile 3D-RT uygulanmış olup, RT dozu ( $\leq 54$  Gy &  $> 54$  Gy) açısından anlamlı sağkalım farkı bulunmadı (22 ay & 31 ay, p=AD).

Tek değişkenli analizde, GSK için: yaş  $\leq 60$ , iyi-orta diferansiye tümör, operasyon tipi (lobektomi/segmentektomi/wedge rezeksiyon), klinik N2 olmaması, KT yapılması, ilk metastazın beyin olmaması (sırasıyla; p=0.05, p=0.01, p=0.007,

**Tablo 3**

GSK ve HSK için tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	n	Ortalama GSK	p	Ortalama HSK	p
<b>Yaş:</b> $\leq 60$ (& $> 60$ )	41-24	31 ay & 18 ay	p=0.05	27 ay & 10 ay	p=0.04
<b>Diferansiyasyon:</b> Orta (& kötü)	34-21	41 ay & 21 ay	p=0.01	36 ay & 13 ay	p=0.01
<b>Operasyon tipi:</b> Lobektomi/segm.tektomi/wedge r. (& pnömonektomi/bilobektomi)	32-33	36 ay & 15 ay	p=0.007	30 ay & 10 ay	p=0.01
<b>Klinik N2 tutulumu:</b> Yok (& var)	5-12	22 ay & 14 ay	p=0.05		
<b>Patolojik nodal tutulum:</b> Yok (& var)	24-41	41 ay & 22 ay	p=0.07	30 ay & 13 ay	p=0.08
<b>KT:</b> Var (& yok)	44-21	31 ay & 16 ay	p=0.006	27 ay & 10 ay	p=0.007
<b>Metastaz:</b> Yok (& var)	46-18			27 ay & 10 ay	p=0.01
<b>İlk metastazın beyin olmaması:</b> (& beyin)	13-5	24 ay & 11 ay	p=0.01		
<b>PostRTHb düzeyi:</b> ( $\geq 13$ g/dl & $< 13$ g/dl)	28-31			36 ay & 15 ay	p=0.05

**Tablo 4**

GSK ve HSK için çok değişkenli analiz sonuçları\*

Değişken	OR (ölüm riskinde relatif artış)	%95 CI	p
<b>GSK</b>			
Klinik N2 tutulumu var (& yok)	2.8	1.1-6.9	0.02
KT olmaması (& var)	3.1	1.4-6.9	0.004
İlk metastazın beyin olması (& olmaması)	5.8	1.7-19.2	0.004
<b>HSK</b>			
Patolojik nodal tutulum var (& yok)	2.6	1.1-6.3	0.02
KT olmaması (& var)	3.4	1.5-8.1	0.04

\* Cox model.

p=0.05, p=0.006, p=0.01), HSK için: yaş ≤60, iyi-orta diferansiye tümör, operasyon tipi, KT yapılması, metastaz olmaması, postRTHb değeri olumlu prognostik faktörler olarak bulundu (sırasıyla; p=0.04, p=0.01, p=0.01, p=0.007, p=0.01, p=0.05) (Tablo 3). Patolojik nodal tutulum varlığında istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen GSK ve HSK değerlerinin azaldığı görüldü (sırasıyla; GSK: 22 ay & 41 ay, p=0.07, HSK: 13 ay & 30 ay, p=0.08).

Çok değişkenli analizde; GSK açısından; klinik N2 tutulumu (p=0.02, OR: 2.8; %95 CI: 1.1-6.9), KT yapılmaması (p=0.004, OR: 3.1; %95 CI: 1.4-6.9), ilk metastazın beyin olması (p=0.004, OR: 5.8; %95 CI: 1.7-19.2), HSK açısından; patolojik nodal tutulum (p=0.02, OR: 2.6; %95 CI: 1.1-6.3) ve KT yapılmaması (p=0.04, OR: 3.4, %95 CI: 1.5-8.1) ölüm riskinde relatif artışla ilişkili bulundu (Tablo 4).

Kategorik analizde; pnömonektomi dışındaki rezeksiyon tipleri, pozitif cerrahi sınır ve N1 tutulumu ile ilişkili bulundu (sırasıyla; p=0.05, p=0.03). Sağ yerleşimli tümör; N1-ekstralober (N1-e) ve N2 tutulumu ile ilişkili bulundu (sırasıyla; p=0.02, p=0.008). Sistemik nodal diseksiyon yapılanlarda N1 tutulumu anlamlı bulunurken (p=0.03), metastatik LN sayısı ≥2 olanlarda N2 skip metastaz varlığı (p=0.01) ve N1-10 tutulumu olanlarda N1-e tutulum olması (p=0.001) anlamlı ilişkili bulundu (ki-kare test) (Tablo 5).

**TARTIŞMA**

Nodal tutulum KHDAK'li olgular için en önemli prognostik faktörlerden biridir. Beş yıl sağkalım N0, N1 ve N2 için sırasıyla; %56, %47, %20 olarak bildirilmektedir.<sup>[15,16]</sup> Bu nedenle doğru evreleme tedavi stratejisini seçmede çok önemli-

**Tablo 5**

GSK için kategorik analiz sonuçları

Değişken	(+) cerrahi sınır	N1 tutulum	N2 tutulum	N1-e (N10-11)	N2 skip metastaz
Operasyon tipi (pnömonektomi dışı)	0.05	0.03			
Sağ akciğer yerleşimi			0.008	0.02	
Sistemik nodal diseksiyon		0.03			
Metastatik LN sayısı ≥2					0.01
N1-10 tutulumu				0.001	

dir. Naruke'nin LN haritasında; N10 (ana bronşial nod), N1 olarak sınıflanırken (N10=hiler, N11=interlober, N12=lober, N13=segmental), ATS sınıflamasında N10 trakeobronşial açı ve ana bronşta lokalize olduğundan dolayı N2 olarak sınıflanmıştır.<sup>[17,18]</sup> Riquet<sup>[19]</sup> ise N1 hastalığı N1-intralober (N12-13) ve N1-ekstralober (N10-11) olarak iki gruba böler. Çalışmamızda Naruke'nin LN haritalaması temel alınarak 10 nolu LN, N1 olarak evrelendirildi. pN0 ve pN2 olgularımızın beş yıllık GSK oranları %40 ve %27 olarak bulunmuş olup, pN1 olgular için beş yıllık GSK değerine ulaşamamıştır.

Akciğer tümörleri cerrahisinde tümör evrelemesi açısından SND'yi savunanlar yanında,<sup>[11,20]</sup> morbidite ve mortalite nedeniyle sağkalımı olumsuz etkilediğini vurgulayan karşıt görüşte olanlar da vardır.<sup>[21,22]</sup> Bu konuda yayınlanmış iki randomize çalışmada SND yapılmasının nüks, GSK ve HSK açısından MNÖ ile farklı olmadığı bildirilirken,<sup>[20,21]</sup> Keller ve ark.'nın<sup>[11]</sup> nonrandomize ve 373 olguluk çalışmasında SND ile daha çok N2 hastalık saptandığı ve sağ yerleşimli tümörlerde SND ile GSK'yi arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada multipl istasyon bulunma oranı SND yapılan N2'li olgularda %30 iken, MNÖ yapılanlarda %12 olarak bulunmuştur (p=0.001). Yano ve ark.'nın<sup>[23]</sup> SND yapılan pN2'li 111 olguluk çalışmasında klinik N0, pT1, hiler nod tutulumu olmadan skip metastaz varlığı, ve tek mediastinal istasyon tutulumu uzun sağkalım için anlamlı bulunmuştur. Yano ve ark.<sup>[24]</sup> pN1 tutulumlu 78 olguluk çalışmalarında da lobar N1 hastalığın (12-13-14), hiler-interlober (10-11) tutulumuna göre daha iyi beş yıllık sağkalım gösterdiğini (%64.5 & %39.7, p=0.014) ve klinik N0 varlığında bile SND yapılmasının gerekliliği vurgulamaktadır. Çalışmamızda, SND ve MNÖ yapılma oranları, %48 ve %45 bulundu. N0-N1-N2 oranları, SND yapılanlarda, %12, %32 ve %22 iken, MNÖ yapılanlarda; %20, %17 ve %18 idi. N2'li olgularda multipl istasyon tutulumu SND ve MNÖ yapılanlarda %43 ve %73 bulundu. N1 tutulumu SND yapılanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.03).

Wu ve ark.,<sup>[25]</sup> evre I-III KHDAK'lı 532 hastada SND ile MNÖ'nin sağkalıma etkisini karşı-

laştırmışlardır. Patolojik erken evre, küçük tümör çapı, SND yapılması, metastatik LN sayısı sağkalımı olumlu etkileyen parametreler olarak bulunmuştur. Ortalama LN sayısı, SND yapılanlarda 9.45, MNÖ yapılanlarda 3.63 bulunmuş ve SND'de daha fazla N2 bulunduğu bildirilmiştir. Sistemik nodal diseksiyon yapılmasının, intratorasik LN metastazlarını azalttığı gösterilmiştir. Osaki ve ark.,<sup>[26]</sup> SND yapılmış N1 hastalıklı 82 olguluk serilerinde patolojik T evresi, multipl istasyon N1 ve makroskopik N1 tutulumunun sağkalımı olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, klinik-patolojik evre, klinik-patolojik T evresi, tümör çapı açısından sağkalım farkı bulunamadı. Lokorejyonel nüks sadece 2 olguda görülmüş olup, nüksü etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirmesi yapılamamıştır. Ortalama çıkarılan LN sayısı, SND yapılanlarda 14 (dağılım 9-36), MNÖ yapılanlarda 3 (dağılım 1-7) olarak bulunmuş ancak SND ve MNÖ yapılan olgular arasında GSK ve HSK farkı bulunamamıştır (GSK: 24 ay & 38 ay, p=AD, HSK: 31 ay & 29 ay, p=AD).

Okada ve ark.'nın<sup>[27]</sup> 604 olguluk çalışmasında skip metastaz oranı, sağ yerleşimli N2 olgularda %11.3 ve subkarinal LN'a sınırlı iken, sol N2'li olgularda %32.6 oranında saptanmıştır. N0-1-2 tutulumu arasındaki ortanca GSK farkı anlamlı olup, sol N2 tutulumlu hastalarda GSK daha kötü bulunmuştur. Çalışmamızda skip metastaz oranı, sağ yerleşimli N2'li olgular için %42 iken, sol yerleşimli N2'li olgular için %67 bulundu. Sağ ve sol yerleşimli olgular arasında sağkalım farkı bulunmadı (ortalama: 53 ay & 36 ay, p=AD). Sağ yerleşimli tümör; N1-e ve N2 tutulumla ilişkili bulundu (sırasıyla; p=0.02, p=0.008).

Prenzel ve ark.,<sup>[28]</sup> N2'li 45 olguda skip metastazın prognostik önemini incelemişlerdir. Skip metastaz olguların %38'inde görülmüş olup, metastatik LN oranı skip metastazlı grupta 0.48 (29/119), skip metastazı olmayan grupta 0.53 (83/198) bulunmuştur. Skip metastazlı hastaların ortanca ve beş yıllık GSK oranları kontinü N2 olanlara göre daha iyi bulunmuştur. Keller ve ark.'nın çalışmasında ise skip metastaz olmaması GSK'yi olumlu etkileyen bir parametre olarak bil-

dirilmektedir.<sup>[10,11]</sup> Çalışmamızda, metastatik LN oranı skip metastaz grubunda 0.19, kontinü N2 grubunda 0.23 bulundu. Skip metastazlı ve kontinü N2 olgularımızın sağkalımları sırasıyla, 11 ay ve 28 ay oldu. Metastatik LN sayısı  $\geq 2$  olanlarda N2 skip metastaz varlığı ( $p=0.01$ ) anlamlı bulunmuş olup skip metastaz varlığının sağkalımı dolaylı olarak kötüleştirdiği düşünülebilir.

Rea ve ark.,<sup>[13]</sup> beş yıllık sağkalımı, N1-10 (-), N1-10 (+), N2 olgular için sırasıyla; %44, %31, %13 bulmuştur. N1-10 (-) ve tek istasyon N2 arasında ( $p=0.0003$ ) ve N1-10 (+) ve multipl istasyon N2 ( $p=0.0001$ ) arasında anlamlılık bulunurken; N1-10 (+) ve tek istasyon N2 arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre, N1-10 tutulumunun tek istasyon N2 tutulumuna benzer prognostik önemde olup erken N2 hastalık olarak düşünülebileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmada erken T evresi ve bilobektomi yapılmış olması sağkalımı olumlu etkilemiştir. Çalışmamızda, N1-10 (-), N1-10 (+), N2 olgular için ortanca GSK oranları sırasıyla, 22 ay, 36 ay ve 22 ay olarak bulunmuştur. Pnömonektomi dışındaki rezeksiyon tipleri univaryat analizde GSK ve HSK açısından anlamlı bulunurken (GSK: 36 ay & 15 ay,  $p=0.007$  ve HSK: 30 ay & 10 ay,  $p=0.01$ ), kategorik analizde (+) cerrahi sınır ve N1 tutulumu ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0.05$ ,  $p=0.03$ ).

Sayar ve ark.,<sup>[29]</sup> multipl istasyon tutulumlu N1 hastalığın prognostik önemini araştırmışlardır. Tek istasyon N1 ve multipl istasyon N1 arasında beş yıllık sağkalım açısından anlamlı fark bulunurken (%45 & %32,  $p=0.03$ ), multipl istasyon N1 ile tek istasyon N2 arasında fark olmadığı gözlenmiştir (%32 & %31,  $p=AD$ ). Olgularımızın ortanca GSK oranları sırasıyla, N0, tek N1, multipl N1, tek N2, multipl N2 için, 41 ay, 22 ay, 19 ay, 31 ay ve 11 ay olmuştur. Tek N1'den multipl N2'ye doğru gidildikçe sağkalımda azalma olmasına rağmen bu farkın anlamlı bulunmaması olgu sayımızın azlığına bağlanmıştır.

Marra ve ark.,<sup>[30]</sup> pN1 olan 535 hastalık çalışmalarında hiler, interlober ve lobar tutulum seviyelerine göre prognoz ve sağkalımı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 55 Gy PORT uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde; T evresi, N1 tutulum

tipi [hiler-N1-h (10), interlober-N1-i (11), periferik intralober-N1-p (12, 13, 14), direkt invazyon yolu ile tutulum-N1-d], tutulmuş nod sayısı (1, 2-5, >5 nod), multipl istasyon tutulumu, KPS, rezeksiyon durumu (R0, R1, R2 rezeksiyon) ve adjuvan tedavi sağkalımı ilişkili parametreler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde T evresi ve N1 tutulum tipi sağkalımla anlamlı ilişki göstermiş (N1-d >N1-p >N1-i >N1-h), rezeksiyon tipi ise sınırda anlamlı bulunmuştur. Beş yıl içinde olguların %45'i nüks etmiş, bunların %35'inde lokorejyonel nüks görülmüştür. N1 hiler tutulumunda (N1-10), lokorejyonel nüks ve uzak metastaz oranları %12 ve %41 iken, direkt invazyon yolu (N1-d) ile N1 tutulumunda, %17 ve %24 oranında bulunmuştur ( $p=0.03$ ).

Mountain ve ark.'nın<sup>[15]</sup> çalışmasında da hiler (10), interlober (11) ve her ikisinin birden (10-11) tutulumunun; intralober (12-13-14) tutulumuna göre daha kötü prognozla ilişkili bulunduğu ve tek istasyon N2 tutulumu ile benzerlik gösterdiği bildirilmektedir. Çalışmamızda, N1-10 varlığında, N1-e (10, 11) tutulum olması anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Tek değişkenli analizde metastaz olmaması HSK açısından ( $p=0.01$ ) anlamlı bulunmuş olup, ilk metastazın beyin olması ölüm riskinde relatif artışla ilişkili bulunmuştur ( $p=0.004$ , OR: 2.6; %95 CI: 1.1-6.3).

Keller ve ark.'nın<sup>[11]</sup> (ECOG 3590) tam rezeke evre II-III A KHDAK'li 373 olguda 54 Gy PORT ile aynı dozda PORT + eşzamanlı standart 4 kür sisplatin bazlı KT'yi (CE) karşılaştırdığı çalışmasında gruplar arasında lokal nüks ve uzak metastaz açısından fark bulunamamış olup KT alan hastalarda toksisitenin arttığı bildirilmektedir. Bradley ve ark.'nın<sup>[31]</sup> RTOG 9705 çalışmasında ise PORT ile birlikte KT uygulanmasının GSK üzerindeki değeri gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan PC kombinasyonunun RT ile sinerjistik etki yarattığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, Bradley ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde KT yapılmasının GSK ve HSK'yi olumlu etkilediği (sırasıyla  $p=0.004$ , OR: 3.1; %95 CI: 1.4-6.9 ve  $p=0.04$ , OR: 3.4, %95 CI: 1.5-8.1) görülmüştür.

Bir prognostik faktör olarak yaşın <60 olması Keller ve ark.'nın çalışmasında GSK açısından



anlamli olarak bildirilmekte iken ( $p < 0.001$ ) Osaki ve Rea'nın çalışmalarında ortanca yaşa göre (65 yaş, 62 yaş) sağkalım farkı bulunamamıştır.<sup>[10,11,13,26]</sup> Çalışmamızda tek değişkenli analizde yaş  $\leq 60$  olması, GSK ve HSK açasından olumlu faktör olarak bulunmuştur (sırasıyla;  $p=0.05$ ,  $p=0.04$ ).

Tümör diferansiyasyon derecesi Yano<sup>[23]</sup> ve Prenzel'in<sup>[28]</sup> çalışmalarında sağkalım için bağımsız faktör olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda, tek değişkenli analizde, orta diferansiye tümör, GSK ve HSK'yi olumlu etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur (sırasıyla;  $p=0.01$ ,  $p=0.01$ ).

İndüksiyon kemo-RT yapılan evre III KHDAK'lı 203 olgulu bir çalışmada Hb seviyesi GSK için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (*cut-off* değeri: Hb  $\geq 12$  g/dl,  $p=0.007$ ).<sup>[32]</sup> Radyobiyojik çalışmalara göre tümör hipoksisi radyasyon bağımlı tümör hücre ölümine direnç artışı göstermekte ve daha az DNA hasarı yaptığı için de sitotoksik serbest radikallerin üretimini azaltmaktadır.<sup>[33]</sup> Rades ve ark.'nın<sup>[34]</sup> çalışmasında küratif veya postoperatif kemo-RT alan hastalarda RT sırasındaki Hb değerlerinin tedavi sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir (*cut-off* değeri  $\geq 12$  g/dl). Küratif kemo-RT yapılanlarda GSK, LRK, metastazsız sağkalım açaşlarından, postoperatif kemo-RT yapılanlarda ise LRK açasından Hb değerinin anlamlılık gösterdiği bildirilmektedir (sırasıyla;  $p < 0.018$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.05$  ve  $p=0.044$ ). Çalışmamızda, Hb *cut-off* değeri ortanca değer olan 13 g/dl olarak alınmış ve tek değişkenli analizde postRTHb değeri  $\geq 13$  g/dl olanlarda ortanca HSK anlamlı olarak daha yüksek (36 ay & 15 ay,  $p=0.05$ ) bulunmuştur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda postoperatif lokorejyonel nüks oranları %20-50 arasında değişmekte olup,<sup>[6,35-37]</sup> PORT ile lokal nükslerin azaltılması ve GSK'ın artırılması amaçlanmaktadır. PORT Meta-analysis Trialist Group'un 1998 metanaliz sonuçlarına dayanarak PORT'un RT'in prognozu iyi olan erken evrelerde uygulanmaması gerektiği, kötü prognoza sahip olgularda ise (nod metastazlı, yakın veya pozitif cerrahi sınır) modern teknoloji ile ışınlama yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>[7]</sup> Yeni çalışmalarda 54 Gy altındaki dozlarla tedaviye bağlı kompli-

kasyonların %2'ye düştüğü ve evre I olgularda dahi komplikasyona yol açaşmadan 5040 cGy PORT dozu ile lokal nükslerin %23'ten %2.2'ye düştüğü gösterilmiştir.<sup>[8,37]</sup> Bogart ve ark.'nın<sup>[12]</sup> SEER datasını içeren (1988-1995) yayınlarında N2 ve  $\geq 4$  nod metastazlı olanların (N1 veya N2) PORT'dan fayda gördüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda hastalara LINAC ile 3D-RT uygulanmış olup,  $\leq 54$  Gy ve  $> 54$  Gy alan hastalar arasında RT dozu açasından anlamlı sağkalım farkı bulunamamıştır (22 ay & 31 ay,  $p=AD$ ).

Kemoterapi çalışmalarına baktığımızda ise 2004 yılında IALT çalışması sonuçlarına göre evre I-IIIa olgularda cerrahiye KT eklenmesinin mutlak sağkalım faydası göstermesi ile adjuvan KT standart tedavi olmuştur.<sup>[38]</sup> Bu sonuçlar PORT kullanımının bırakılmasına yol açmıştır. 1994-2000 yılları arasında yapılan çok merkezli ANITA çalışması sonuçları da beş yıllık GSK'da 7 yılda mutlak %8.4 artış ile adjuvan KT lehine olmuştur.<sup>[39]</sup> Bu çalışmada N1 olgularda adjuvan KT'ye PORT eklenmesinin sonuçları olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır

Sonuç olarak, günümüzde N2 olgular dışında, yeterli nodal örnekleme yapılmamış, multipl hiler nod tutulumu olan, EKI olan, yakın veya pozitif cerrahi sınırlı hastalarda PORT önerilmektedir. Postoperatif RT'nin, cerrahi sınır negatifse 50 Gy, EKI veya mikroskopik rezidü (cerrahi sınır pozitifliği) varsa 54-60 Gy, makroskopik rezidü varsa 70 Gy'lik dozlarla verilmesi önerilmektedir. EIB-III olgularda sağkalımı artırdığı için adjuvan KT standart kabul edilmekte olup cerrahi sınır negatif olanlarda ardışık KT ve PORT, makroskopik rezidü olanlarda ise eşzamanlı kemo-RT ve adjuvan KT önerilmektedir.<sup>[40]</sup>

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri, 1995-2005 yılları arasındaki uzun bir dönemi kapsamasıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu süre içinde PORT endikasyonları değişmiştir. Hastalarımız LINAC teknolojisi kullanılarak ve 3D-RT ile tedavi edilmesine rağmen, prognostik faktörlerin ve endikasyonların yıllar içinde giderek değişmesi, RT dozlarının değişmesi, yeni ilaçların bulunması ile değişen KT şemaları nedeniyle heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Ancak, literatürdeki çalışmalara

baktığımızda da RT dozlarının heterojen olduğu ve 50-60 Gy arasında değiştiği görülmektedir.<sup>[1,8,10,31]</sup> Yine çalışmamızda kullanılan KT kombinasyonları zaman içinde değişmiş olsa da NCCN 2009 rehberinde de yer aldığı üzere halen bu rejimlerin hepsi kullanılmakta olup tümü sisplatin bazlı KT rejimleri olarak adlandırılmaktadır.<sup>[40]</sup>

## SONUÇ

Çalışmamızın 1995-2005 yılları arasındaki uzun bir dönemi kapsamı ve heterojen bir grubu oluşturmasına rağmen nodal metastaz varlığının çalışmamızda da kötü prognostik faktör olarak bulunduğu, KT verilmesinin ise verilmemesine göre GSK ve HSK üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Cerrahi evrelemede, SND'nin yapılması, daha iyi nodal evreleme ve daha doğru tedavi yaklaşımını mümkün kılmaktadır. Bu prognostik faktörler göz önüne alınarak KHDAK'de PORT için yeni araştırmalar yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. PORT Meta-Analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002142.
2. Dinçbaş FÖ. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) radyoterapinin sağkalıma ve yaşam kalitesine katkısı. *Dispne* 2007;(2):38-45.
3. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986;315(22):1377-81.
4. Van Houtte P, Rocmans P, Smets P, Goffin JC, Lustman-Maréchal J, Vanderhoeft P, et al. Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(8):983-6.
5. Israel L, Bonadonna G, Sylvester R and Members of the EORTC Lung Cancer Group. Controlled study with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and chemoimmunotherapy in operable squamous cell carcinoma of the lung. In: Muggia FM, Rozenweig M, editors. *Lung Cancer: progress in therapeutic research*. New York: Raven Press; 1979. p. 443-52.
6. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, Moghissi K, Yosef HM, Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multi-centre randomised trial in patients with pathologicaly staged T1-2, N1-2, M0 disease. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996;74(4):632-9.
7. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
8. Machtay M, Lee JH, Shrager JB, Kaiser LR, Glatstein E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3912-7.
9. Bekelman JE, Rosenzweig KE, Bach PB, Schrag D. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):492-9.
10. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000;343(17):1217-22.
11. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):358-66.
12. Bogart JA, Aronowitz JN. Localized non-small cell lung cancer: adjuvant radiotherapy in the era of effective systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(13 Pt 2):5004s-5010s.
13. Rea F, Marulli G, Callegaro D, Zuin A, Gobbi T, Loy M, et al. Prognostic significance of main bronchial lymph nodes involvement in non-small cell lung carcinoma: N1 or N2? *Lung Cancer* 2004;45(2):215-20.
14. Sen S. Prognosis of non-small cell lung cancer. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(12):52-7.
15. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-7.
16. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsubota N. Characteristics and prognosis of patients after resection of nonsmall cell lung carcinoma measuring 2 cm or less in greatest dimension. *Cancer* 2003;98(3):535-41.
17. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis.

- sis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76(6):832-9.
18. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(5):659-64.
19. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999;67(6):1572-6.
20. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 1998;227(1):138-44.
21. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998;22(3):290-5.
22. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? The Lung Cancer Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95(5):883-7.
23. Yano T, Fukuyama Y, Yokoyama H, Kuninaka S, Terazaki Y, Uehara T, et al. Long-term survivors with pN2 non-small cell lung cancer after a complete resection with a systematic mediastinal node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14(2):152-5.
24. 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(6):1398-402.
25. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36(1):1-6.
26. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Tashima Y, Yasumoto K. Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43(2):151-7.
27. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Nitanda H, Miyoshi K, et al. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(4):825-30.
28. Prenzel KL, Mönig SP, Sinning JM, Baldus SE, Gutschow CA, Grass G, et al. Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2003;82(4):256-60.
29. Sayar A, Turna A, Kiliçgün A, Solak O, Urer N, Gürses A. Prognostic significance of surgical-pathologic multiple-station N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(3):434-8.
30. Marra A, Hillejan L, Zaboura G, Fujimoto T, Greschuchna D, Stamatis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(3):543-53.
31. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3480-7.
32. Ademuyiwa FO, Johnson CS, White AS, Breen TE, Harvey J, Neubauer M, et al. Prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007;8(8):478-82.
33. Vaupel P, Thews O, Hoekel M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 2001;18(4):243-59.
34. Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1134-42.
35. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1097-105.
36. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 1999;86(2):265-73.
37. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiation Oncol* 2002;62(1):11-9.
38. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T,

- Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-60.
39. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-27.
40. <http://www.nccn.org>.