

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR HİSTOPATOLOJİSİNİN LOKAL VE UZAK NÜKSE ETKİLERİ

THE AFFECTS OF TUMOR HISTOPATHOLOGY ON LOCAL AND DISTANT RECURRENCE IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Süleyman Emre AKIN¹, Ferdane Melike DURAN²

¹ Yozgat Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Yozgat

² SBU Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya

Cite this article as: Akın SE, Duran FM. The Affects Of Tumor Histopathology On Local And Distant Recurrence In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. Med J SDU 2019; 26(4): 480-485.

Öz

Amaç

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde kadınlarda ve erkeklerde birinci sırada yer almaktadır. Sağkalımı etkileyen en önemli belirleyici TNM evreleme sistemi ve en etkili tedavi cerrahidir. Bu çalışmada komplet rezeksiyon uyguladığımız küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda tümör patolojik özelliklerinin lokal ve uzak nükse etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2008-2012 yılları arasında kliniğimizde KHDAK nedeniyle komplet cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilen 57 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait histolojik tip, diferansiasyon, nekroz varlığı, visceral-paryetal plevra tutulumu, N1-N2 tutulumu, patolojik evre gibi verilerle lokal ve uzak nüks gelişimi, nüks yeri ilişkisi ve bunların 3 yıllık sağkalıma etkileri araştırıldı.

Bulgular

Tümör histopatolojik özellikleri ile lokal ve uzak nüks arasında yapılan kıyaslamada elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden diferansiasyon ($p=0.012$), patolojik evre ($p=0.027$), paryetal plevra tutulumu

($p=0.016$), uzak nüks gelişimi ($p=0.014$), uzak nüks yeri ($p=0.011$) ve postoperatif uzak nüks zamanı ($p=0.048$) arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik.

Sonuç

KHDAK'li hastalarda tümör patolojik özellikleri lokal ve uzak nüks üzerinde etkili bir parametre olarak gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Tümör Patolojisi, Lokal ve Uzak Nüks, Sağkalım

Abstract

Objective

Lung cancer is the leading cause of cancer related deaths among women and men worldwide. The most important determinant of survival is the TNM staging system and the most effective treatment is surgery. In this study we aimed to investigate the local and distant recurrence effects of tumor pathologic features in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who underwent complete resection.

Material and Methods

57 patients who underwent complete resection of NSCLC in our clinic were evaluated retrospectively between 2008 and 2012. Histological type, differen-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: suleymanemreakin@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.11.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.11.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

tiation, presence of necrosis, visceral-parietal pleural involvement, N1-N2 involvement, pathological stage, local and distant recurrence, development, distant recurrence location and their effects on 3- year survival were compared.

Results

Tumor histopathologic features and local and distant recurrence were not statistically significant. Among the parameters affecting 3-year survival, differentiation, pathological stage, parietal pleural involvement,

distant recurrence development, distant recurrence location and postoperative distant recurrence time were statistically significant.

Conclusion

The tumor pathological features of NSCLC patients do not seem to be an effective parameter for local and distant recurrence.

Keywords: NSCLC, tumor pathology, local and distant recurrence, survival.

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır(1,2). Sık görülmesi ve öldürücülüğünün yüksek olması nedeniyle de bir halk sağlığı sorunudur.Tanı olanaklarının gelişmesi ve sağlık kuruluşlarından yararlanma olanaklarının artması ile her yıl daha çok kanser vakası teşhis edilmektedir.Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanserinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır(3).

Son yıllardaki KHDAK'deki tüm gelişmelere rağmen tanı konulduğu anda hastaların ancak %25 kadarı en etkin tedavi yöntemi olan cerrahi tedavi için uygun evrede bulunmaktadır(4). TNM evreleme sistemi KHDAK'li hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmektedir(5,6), ancak evreleme prognozu açıklamakta yetersiz kalabilmekte ve aynı grup içinde farklı faktörler de prognoza etki edebilmektedir(7,8).

Akciğer karsinomu histolojisine göre tümörün görülme sıklığı, yerleşim bölgesi, semptomları, metastatik özellikleri, tedavisi ve prognozu farklılıklar gösterebilmektedir. Rezeksiyon sonrası mortalitenin çoğu nüks gelişimine bağlıdır (9). Bu çalışmada komplet rezeksiyon uyguladığımız KHDAK'li hastalarda tümör patolojik özellikleri ile lokal ve uzak nüks arasındaki ilişkiyi ve sağ kalıma etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği'nde 01.01.2008 ile 31.12.2012 tarihleri arasında KHDAK nedeni ile komplet rezeksiyon yapılan 57 hastadakil edildi. Hastaların patolojik değerlendirmeleri; histolojik tip, diferansiyasyon, tümörün çevre doku invazyonu, nekroz varlığı, visseral plevra tutulumu, paryetal plevra tutulumu, tümör içi damar invazyonu, tümör içi sinir invazyonu, tümör içi lenf damarı tutulu-

mu, tümörün çevre dokuya invazyonu, N1 varlığı, N2 varlığı, lenf nodunda perikapsüler yayılım, patolojik tümör çapı, patolojik evre, lokal nüks gelişimi, uzak nüks gelişimive 3 yıllık mortalite şeklindeki parametrik veriler retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar 7. TNM sınıflaması ile evrelendirildi. Hastalar başlangıçta 2-3 hafta, sonrasında 3-6 ayda bir kontrol muayenelerine çağrıldı. Tüm hastalara 3 yıllık izlem yapıldı. Takip verileri Ocak 2016'da tamamlandı.

Ortalama, maksimum ve minimum değerler gibi kantitatif veri için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Operasyon sonrası lokal ve uzak nüks ile patolojik veriler arasındaki ilişki istatistiksel yöntemler ile incelendi. İstatistiksel analiz Windows 15.0 versiyonu için SPSS kullanılarak uygulandı. Parametre değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasındaki istatistiksel incelemede Kruskal Wallis testi kullanıldı.Parametre değerleri ile lokal ve uzak nüks arasındaki istatistiksel incelemede Mann Whitney U testi kullanıldı.İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 57 hastanın histopatolojik tanıları; 29'u skuamöz hücreli karsinom (%50,9), 19'u adenokarsinom (%33,3), 7'si büyük hücreli karsinom (%12,3), 2'si karsinoid tümör (%3,3) şeklindeydi. Histolojik tanılarda Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine uyuldu. Patolojik inceleme sonucu elde edilen veriler aşağıdaki tabloda verilmektedir(Tablo 1).

Patolojik tümör çapı ile diğer parametrelerin kıyaslanmasında tümör diferansiyasyonu ($p=0,001$), nekroz varlığı ($p=0,04$), 3 yıllık mortalite ($p=0,003$) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıyken, diğer parametrelerle kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Lokal nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken; büyük hücreli karsinom ve karsinoid tümör hiç görülmemiştir. Karsinomların histolojik tiplerinin birbir lo-

kal nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lokal nüks ile tümörün çevre doku invazyonu ve N1-N2 lenf nodu tutulum varlığı arasında yapılan kıyaslamada elde edilen değer istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lokal nüks ile 3 yıllık sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,690$).

Uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip adenokarsinom iken, karsinoid tümör de hiç görülmemiştir. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdu. Karsi-

nomların histolojik tiplerinin birebir uzak nüks ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$)(Şekil 1).

Uzak nüks ile tümörün çevre doku invazyonu arasında ($p=0,070$), N1 tutulum varlığı ($p=0,577$), N2 tutulum varlığı ($p=0,330$) ile yapılan kıyaslamalarında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık metastaz saptanan organ beyindi. Ardından ikinci sıklıkta sürrenal metastaz ve kemik gelmektedir. Uzak nüks ile metastazın olduğu organ arasındaki fark istatistiksel olarak

Tablo 1 Patolojik inceleme neticesinde elde edilen veriler

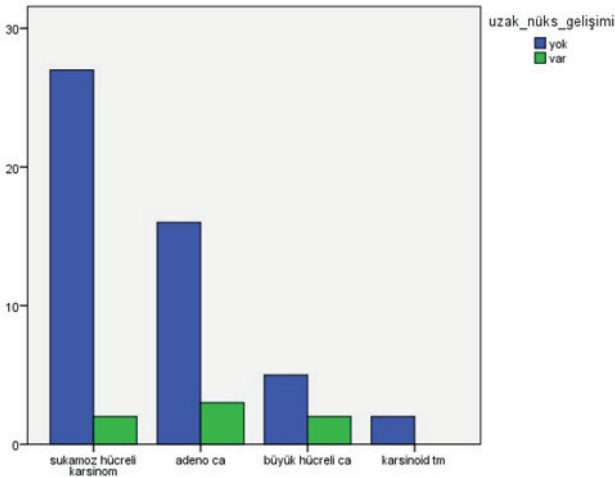
| | | Kişi sayısı | % değeri |
|---------------------------------------|---------------|-------------|----------|
| Histolojik tip | Skuamöz | 29 | 50,9 |
| | Adeno | 19 | 33,3 |
| | Büyük hücreli | 7 | 12,3 |
| | Karsinoid | 2 | 3,3 |
| Diferansiasyon | İyi | 16 | 28,1 |
| | Orta | 23 | 40,4 |
| | Kötü | 18 | 31,6 |
| Tümör içi çevre doku invazyonu | Var | 4 | 7 |
| | Yok | 53 | 93 |
| Nekroz varlığı | Var | 22 | 38,6 |
| | Yok | 35 | 61,4 |
| Visseral plevra tutulumu | Var | 8 | 14 |
| | Yok | 49 | 86 |
| Paryetal plevra tutulumu | Var | 5 | 8,8 |
| | Yok | 52 | 91,2 |
| Tümör içi damar tutulumu | Var | 1 | 1,8 |
| | Yok | 56 | 98,2 |
| Tümör içi sinir tutulumu | Var | 2 | 3,5 |
| | Yok | 55 | 96,5 |
| Tümör içi lenf damarı tutulumu | Var | 4 | 7 |
| | Yok | 53 | 93 |
| Perikapsüler yayılım | Var | 2 | 3,5 |
| | Yok | 55 | 96,5 |
| N1 tutulumu | Var | 8 | 14 |
| | Yok | 49 | 86 |
| N2 tutulumu | Var | 3 | 5,3 |
| | Yok | 54 | 94,7 |
| Patolojik Evre | Evre 1 | 29 | 50,9 |
| | Evre 2 | 25 | 43,9 |
| | Evre 3 | 3 | 5,3 |

Tablo 2 3 yıllık sağkalım oranları ve patolojik evre arasındaki ilişki.

| 3 yıllık sağkalım oranları | | | | | |
|----------------------------|------|-------------|------------|------------|----------|
| Patolojik evre | Evre | Kişi sayısı | Ölü sayısı | Sağ sayısı | % değeri |
| | 1 | 34 | 4 | 30 | 88,2 |
| | 2 | 16 | 3 | 13 | 81,3 |
| | 3 | 7 | 3 | 4 | 57,1 |
| Toplam | 57 | 10 | 47 | 82,5 | |

anlamli değildi ($p>0.05$). Uzak nüks gelişmiş hastalarda mortalite (3 yıl) daha fazla görülürken, uzak nüks ile mortalite (3 yıl) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.790$). 3 yıllık sağkalım ve klinik evre arasındaki ilişkiye baktığımızda, en uzun 3 yıllık sağkalımın sırasıyla Evre 1, Evre 2 ve Evre 3'de olduğunu görmekteyiz. Hastalarda evre küçüldükçe ortalama sağkalım ihtimali artmaktadır (Tablo 2).

Çalışmamızda 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden diferansiyasyon, patolojik evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, postoperatif uzak nüks yeri, postoperatif uzak nüks zamanı arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik.

**Şekil 1:** Uzak nüks ile karsinomların histolojik tipi arasındaki ilişkinin grafiksel görünümü

Tartışma

Akciğer kanseri, tüm dünyada her iki cinste kanserden ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Her yıl 1,1 milyon yeni olgu ve bir yılda 1,38 milyon ölüm ile toplam kanser ölümlerinin %18,2'sini oluşturur(10).

KHDAK'li olgularda çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, pulmoner fonksiyonlar, eşlik eden hastalık varlığı, hastanın performans durumu, tümör evresi, tümör tipi, moleküler biyolojik faktörler ve tedavi ile ilişkili durumlar prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir(11). Bu faktörler arasında en önemlisi tümör evresidir. Kawaguchi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da 12 binden fazla hasta incelenmiş (12) ve sigara içmemek, erken evre, kadın cinsiyet ve skuamöz histoloji iyi prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Biz de literatürle uyumlu olarak 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden diferansiyasyon, postop evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik. Çalışmamızda 3 yıllık sağkalım ve evre arasındaki ilişkiye baktığımızda, en uzun 3 yıllık sağkalımın sırasıyla Evre 1, Evre 2 ve Evre 3'de olduğunu görmekteyiz. Bu da bize sağkalım açısından tümör evresinin ne denli önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Evre IIIa'lı cerrahi rezeksiyon uygulanan 46 olgulu bir çalışmada N2 saptanan olgularda 2 yıllık sağkalım % 30, N2 saptanmayan olgularda ise bu oran % 62.5 olarak bulunmuştur(13). Çalışmamızda literatüre kıyasla yüksek bulduğumuz 3 yıllık sağkalım oranının (%82,5) nedenini çalışmaya komplet rezeksiyon yapılan hastaların dahil edilmesi ve daha düşük evre akciğer karsinomlu hastaların yoğunluğuna bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Birçok çalışmada, histolojik tip ile sağ kalım arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir(14). Tanaka ve arkadaşları rezeksiyon uygulanmış KHDAK'li T1-2N1M0 olgularda hücre tipinin sağ kalım üzerine etkili olmadığını bildirmektedir(15). Fang yaptığı çalışmada rezeksiyon tipi ve histolojik tipin sağ kalıma anlamlı etkisi olmadığını bildirmiştir (16). Lokal nüks gelişmiş hastalarda görülen en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken, en az görülen histolojik tip ise karsinoid tümördür. Lokal nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken; büyük hücreli karsinom ve karsinoid tümör de hiç görülme-

miştir. Uzak nüks gelişmemiş hastalarda görülen en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinom iken, en az görülen histolojik tip ise karsinoid tümördür. Uzak nüks gelişmiş hastalarda en sık histolojik tip adenokarsinom iken; karsinoid tümör hiç görülmemiştir. Çalışmamızda tüm evreler incelendiğinde hücre tipinin sağ kalıma etkisi gösterilememiştir.

Tümör çapının 3 cm'in üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste JF. ve arkadaşlarının yaptıkları 125 vakalılık çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sürvinin daha uzun olduğu gösterilmiştir(17). Yine Ahuja V. ve arkadaşlarının yaptıkları 155 vakalılık çalışmada tümör çapının 3cm'den kısa olduğu vakalarda ortalama sürvi, 3cm'nin üstünde olan vakalardan daha uzun bulunmuştur(18). Uzak nüks gelişen 7 hastamızın 5'inde (%71,4) patolojik tümör çapı 3cm'den büyüktü ve çalışmamızda nüks ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Uzak metastazı bulunmayan akciğer kanserinde lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Lenf nodlarının postoperatif mikroskopik incelemesi sonucunda metastaz tespit edilirse kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi ek tedavi yöntemleri uygulanır (19). Preoperatif evreleme amacıyla mediastinal lenf bezlerinin invaziv değerlendirilmesi genellikle mediastinoskopi ile yapılır(20). Serimizde histopatolojik mediastinal evreleme için mediastinoskopi ve cerrahi sırasında çıkarılan mediastinal lenf nodları kullanıldı. Uzak metastazlarla ileri T ve N evresi arasında ilişki bulunmaktadır. N2 hastalığı olanlarda asemptomatik uzak metastaz sıklığı artmaktadır(21). 57 vakamızın 8'inde N1 pozitifliği, 3'ünde N2 pozitifliği saptanmıştır. Hem lokal hem de uzak nüks saptanan hastalarda hem N1 hem de N2 tutulumu daha az saptandı. Ancak N1 ve N2 tutulumu ile nüks arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda gerek lokal nüks gerekse de uzak nüks gelişmemiş hastalarda en az görülen evre, Evre 3 iken; en sık görülen evre ise Evre 1 olmuştur. Gerek lokal nüks gerekse de uzak nüks gelişmiş hastalar içerisinde en az görülen evre, Evre 2 iken; en sık görülen evre ise Evre 3 olarak bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KHDAK'li hastalara tanı konulduğunda %40'ında uzak organ metastazı saptanmaktadır. En sık toraks dışı metastaz bölgeleri beyin (%43), sürrenaliler (%40), karaciğer (%40), kemik (%33), böbrekler (%23) ve abdominal lenf nodları (%30) olarak bulunmuştur(22). KHDAK'larda beyin metastazını araştıran çalışmalarda Ferrigno ve arkadaşları bu oranı %64'e varan oranlarda yüksek bulmuşlardır(23). Diğer yan-

dan, beyin metastazını düşündüren nörolojik bulgu ve semptomları olan KHDAK'li hastalarda, beyin BT ile metastaz oranını Tarver ve arkadaşları %26.6, Quint ve arkadaşları %27, Özgül ve arkadaşları ise %12.9 olarak bulmuşlardır(22-25). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık metastaz saptanan organ beyindi. İkinci olarak en sık sürrenal metastaz ve ardından kemik metastazı saptadık. Ancak uzak nüks ile metastazın olduğu organ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık.

Çalışmamızda tümör histopatolojik özellikleri ile lokal ve uzak nüks arasında yapılan kıyaslamada elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı değilken, 3 yıllık sağkalımı etkileyen parametrelerden; diferansiyasyon, patolojik evre, paryetal plevra tutulumu, uzak nüks gelişimi, uzak nüks yeri ve postop uzak nüks zamanı arasındaki kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değerler elde ettik. Retrospektif olarak tek merkezde, sınırlı sayıda hasta ve 3 yıllık sürede inceleme yapılması gibi bazı sınırlılıklar nedeni ile anlamlı elde ettiğimiz sonuçların doğrulanması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Akciğer kanseri halen önde gelen ölüm nedenleri arasındadır ve sağkalım oranları istenilen düzeyde değildir. Akciğer kanserinin seyri esnasında klinik ve histopatolojik özelliklerin takip ve tedavide yönlendirici olduğu düşünüldüğünde, lokal ve uzak nüksü dolayısıyla sağkalımı etkileyen bu prognostik faktörler önem kazanmaktadır. Özellikle prognoz ve nüks tayini için mevcut parametrelerin dışında yeni ve pratik olarak kullanılabilir parametrelerin bulunması etkili olacaktır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;1;136(5):359-86.
2. Hacıkamiloğlu E, Gültekin M, Boztaş G, Dündar S, Şimşek UE, Kavak EA, ve ark. Türkiye Kanser İstatistikleri Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu;2017.
3. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:91-112.
4. Erdoğan M, Oğuzkaya F. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanselerinde Tümör Çapının, Lokalizasyonunun ve Hücre Tipinin Mediastinal Lenf Nodları Metastazı İle İlişkisi. *Van Tıp Dergisi*. 2015;22(2):73-9.
5. Madri JA, Carter D. Scar cancers of the lung: origin and significance. *Hum Pathol* 1984;15:625-31.
6. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1981;69:893-7.
7. Sagawa M, Saito Y, Takahashi S, et al. Clinical and prognostic assessment of patient with resected small peripheral lung cancer lesions. *Cancer* 1990;66:2653-7.

8. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:347-53.
9. Minna JD, Pass H, Glatstein E, et al. Cancer of the lung. In: Devita VTY, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Philadelphia: Lippincott, 1989;591-705.
10. Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: epidemiology and carcinogenesis. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;2:1425-41.
11. Birim Ö, Kappetein AP, Van Klaveren RJ, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *EJSO* 2006;32(1):12-23.
12. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010;5(1):620.
13. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, et al. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(2):19-28.
14. Tanoue LT, Shields TW LJ, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General thoracic surgery* 6th, ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia B, New York, London. 2000;2:1426-42.
15. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(5):555-61.
16. Fang D, Zhang D, Huang G, et al. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1,905 cases. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(4):1155-9.
17. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol*. 1999;17(10):3201-6.
18. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 1998;83(5):918-24.
19. Köksel O. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Karsinogenez. *Göğüs Cerrahisi. Türk Göğüs Cerrahisi Derneği. Ed. İlker Ökten, Hasan Şevket Kavukçu, İstanbul Tıp Kitapevi Yayınları: 2013;73:1029- 44.*
20. Luque M, Diez FJ, Disdier C. Optimal sequence of tests for the mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:9.
21. De Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;55(1):79-87.
22. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(1):246-50.
23. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest*. 1994;106(4):1025-9.
24. Tarver RD, Richmond BD, Klatte EC. Cerebral metastases from lung carcinoma: neurological and CT correlation. *Work in progress. Radiology*. 1984;153(3):689-92.
25. Özgül MA, Uysal MA, Kadakal F, Altöparlak B, Cinemre H, Yılmaz V. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı tanısında bilgisayarlı beyin metastazı tanısında bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2006;54(3):229-34.