

Primer Akciğer Kanserlerinde Lenfanjitis Karsinomatozanın Evre ve Sağkalım Üzerine Etkisi

The Effect of Lymphangitis Carcinomatoza on the Stage, and Survival in the Primary Lung Cancers

Coşkun DOĞAN^a,
Nesrin KIRAL^a,
Elif TORUN PARMAKSIZ^a,
Ali FİDAN^a,
Banu SALEPÇİ^c,
Benan ÇAĞLAYAN^d,
Sevda ŞENER CÖMERT^a,
Recep DEMİRHAN^b

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
^bGöğüs Cerrahisi Kliniği,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^cGöğüs Hastalıkları AD,
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^dGöğüs Hastalıkları AD,
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 24.09.2018
Received in revised form: 14.01.2019
Accepted: 16.01.2019
Available online: 25.01.2019

Correspondence:
Coşkun DOĞAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
coskund24@hotmail.com

Bu çalışma Türk Toraks Derneği 21. Yıllık
Kongresi (11-15 Nisan 2018, Antalya)'nda
poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Primer akciğer kanserlerinde lenfanjitis karsinomatoza (LK) varlığının evre ve sağkalım üzerine etkisini araştırmak. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında primer akciğer kanser tanısı almış olgular dahil edildi. Olgular tanı aşamasında radyolojik olarak LK tespit edilen ve LK tespit edilmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. İki gruptaki olguların demografik, klinik, radyolojik ve sağkalım özellikleri kayıt edildi. Her iki grubun verileri birbirleri ile karşılaştırıldı. Gruplara ait veriler Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Tüm testlerde p<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Çalışmaya 264'ü (%82,2) erkek, 55'i (%17,8) kadın, yaş ortalaması 61,9±9,6 yıl olan toplam 319 olgu alındı. Ortalama sigara içme öyküsü 39,1±17,3 paket-yılı idi. Olguların 28'inde (%8,8) LK var iken, 291'inde (%91,2) LK yoktu. Olguların tümör histopatolojileri incelendiğinde her iki grupta da en sık görülen tümör cinsi skuamöz hücreli kanserdi. Lenfanjitis karsinomatoza tespit edilen ve edilmeyen olguların özellikleri (Histopatolojik tanı, evre, cerrahi/onkolojik tedavi özellikleri, sigara öyküsü, yaş, cinsiyet özellikleri) arasında fark bulunmadı. LK tespit edilen akciğer kanserlerinin ortanca genel sağkalım süreleri (11 ay) LK tespit edilmeyen özellikle evre 3B (12 ay) kanserler ile çok benzerdi (p=0,524). **Sonuç:** Varlığında sağkalım ve prognozun kötü etkilendiği bilinen LK, akciğer kanserlerinde sağkalımı etkilemektedir bu nedenle akciğer kanser evrelemelerinde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri; lenfanjitis karsinomatoza; sağkalım

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of lymphangitis carcinomatoza on the stage, and survival in the primary lung cancers. **Material and Methods:** Patients diagnosed with primary lung cancer between 2014-2016 were included in the study. The patients were divided into two groups who were radiologically detected as having lymphangitis carcinomatoza, and who were detected with no lymphangitis carcinomatoza at diagnosis. The demographic, clinical, radiologic, and survival data of the patients were recorded in both groups. The data of both groups were compared. The data of the groups were evaluated using the Chi-square and Mann-Whitney U test and p<0.05 was considered as significant. **Results:** A total of 319 patients were included in the study. 264 (82.2%) of the cases were male and 55 (17.8%) were female. The mean age of the patients was 61.9±9.6. The average smoking history was 39.1±17.3 pack-years. 28 patients (8.8%) were diagnosed with LC, and 291 (91.2%) were not detected LC. When tumor histopathology of the cases were examined, the most common tumor type squamous cell carcinoma was found in both groups. No difference was detected in the characteristics of the patients diagnosed with LC, and of the patients diagnosed with no LC (Histopathologic diagnosis, stage, surgical/oncologic treatment features, history of smoking, age, and sex). The median general survival times in lung cancers detected with LC (11 months) were very similar particularly with the stage 3B (12 months) cancers with no LC (p=0.524). **Conclusion:** Lymphangitis carcinomatoza which is known to poorly affect the survival and prognosis, affects the survival in lung cancers. Therefore, LC must be considered in the staging of lung cancer.

Keywords: Lung neoplasms; lymphangitis; survival

Lenfanjitis karsinomatoza (LK) neoplastik hücrelerin pulmoner lenfatikler boyunca yayılmasıdır. Akciğerin primer kanserlerinde de, meme, mide, pankreas gibi akciğer dışı kanserlerde de görülebilen bir metastaz şeklidir. Neoplastik hücrelerinin intrapulmoner lenfatiklere ulaşma yolu tartışmalıdır. Bu konuda en yaygın kanı, malign tümör hücrelerinin mediastinal hiler lenf bezlerinden retrograd akım yolu ile pulmoner lenfatiklere yayılmasıdır. Bunun dışında plevraya ulaşmış tümör hücreleri-

nin antegrad yoldan akciğer lenfatikleri boyunca yayılabileceği veya akciğerin vasküler yapılarından tümöral embolilerin ekstrasvazasyon ile lenfatikleri infiltre etmesi ile LK'nın ortaya çıkabileceği de ileri sürülmüştür.^{1,2} Hangi yolla olursa olsun sonuç olarak tümör hücrelerinin lenfatik sistemin düşük basınçlı özelliğinden dolayı tutunmaları ve çoğalmaları nispeten kolay olduğu ve malign tümör hücrelerinin ürettiği vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) etkisi ile tümör hücreleri perilenfatik peribronşial bağ dokusunun infiltrasyonunun hızlanacağı öne sürülmektedir.^{3,4} Radyolojik olarak klasik görünüm peribronkovasküler-interlobüler düzensiz, nodüler kalınlaşmalardır. İnterstitiyumun bu tarz infiltrasyonu hipoksemiye neden olmakta ve prognozun kötüye gidişine sebep olmaktadır.^{4,5}

Varlığının kötü prognoza yol açtığı, sağkalımı etkilediği bilinmesine karşın primer akciğer kanserlerinde LK'nın ne 7. TNM ne de 8. TNM sınıflamasında yer bulamaması eleştiri almaktadır. Akciğer kanser evrelemelerinde primer tümörün yeri, boyutu ve yaygınlığının yanı sıra LK'nın da önemi olabileceği ve evrelemede dikkate alınması gerektiğini öneren derlemeler mevcuttur.⁶⁻⁸ Bu çalışmada primer akciğer kanseri tanısı alıp, tanı anında radyolojik olarak LK tespit edilen akciğer kanserli olgularda LK'nın sağkalıma ve evreye etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız uluslararası Helsinki bildirgesi'ne uygun olarak retrospektif planlandı ve lokal etik kurul onayı alındı. Kliniğimizde Ocak 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında primer akciğer kanseri tanısı almış olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Özgeçmişinde konjestif kalp yetmezliği, interstisyel akciğer hastalığı olan olgular, histopatolojik tanısı kesin akciğer kanseri olmayan olgular, akciğere metastaz yapmış, akciğer dışında kanser öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların akciğer kanseri tanısı aşamasında toraks bilgisayarlı tomografileri (BT) incelendi. Radyolojik olarak tanı anında LK tespit edilenler ve LK tespit edilmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Olguların demografik, klinik özellikleri, radyolojik ve radyo-

metabolik (PET-BT) özellikleri, akciğer kanserlerinin evreleri, akciğer kanserlerinin histopatolojik tanıları, cerrahi tedavi öyküleri, onkolojik tedavi öyküleri, ölen hastaların ulusal ölüm bildirim sisteminden (ÖBS) ölüm zamanları, yaşayan hastaların takip süreleri kayıt edildi. Her iki grubun verileri birbirleri ile karşılaştırıldı. Akciğer kanser evrelemesi 7. TNM evrelemesine göre yapıldı.⁹

LENFANJİTİS KARSİNOMATOZANIN TANISI

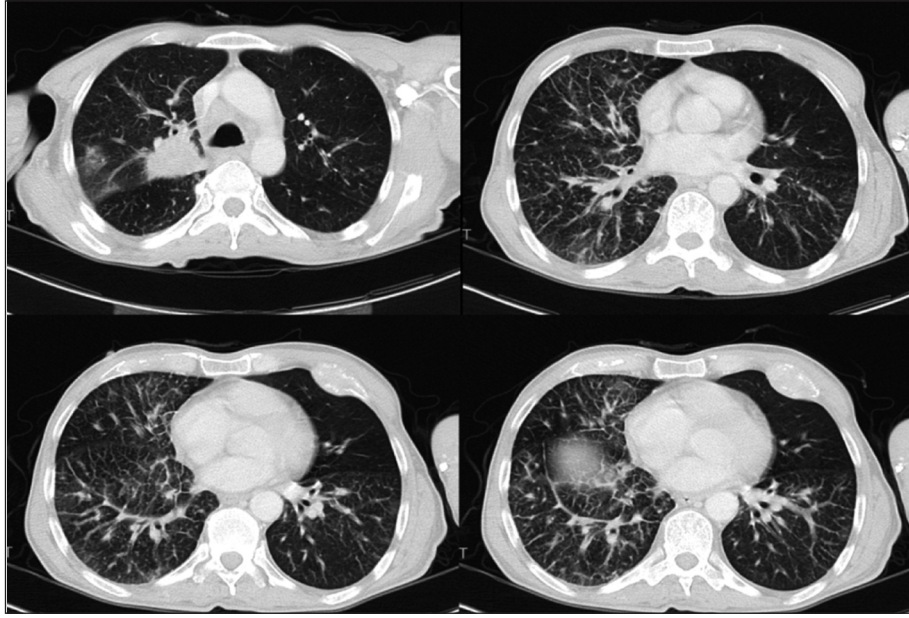
Primer akciğer kanseri (PAK) tanısı olan ve tanı anında çekilen toraks BT'ler retrospektif olarak incelendi. Toraks BT'de kitle lezyonun dışında peribronkovasküler interstitiyumda ve interlobüler septalarda düzgün, nodüler veya ipe dizilmiş boncuk dizisi görünümünde kalınlaşma, retikülönodüler ve çizgisel opasitelere rağmen akciğerin normal yapısının korunması, parahiler alanda aksiyel interstitiyumda kalınlaşmaya bağlı peribronşial kılflanma varlığında radyolojik LK tanısı konuldu (Resim 1).^{10,11} Radyolojik olarak LK yok ise cLy0, primer tümör etrafında varsa cLy1, tümör alanı dışında ancak aynı lobda ise cLy2, aynı taraf akciğerde ise cLy3, karşı akciğerde ise cLy4 olarak kayıt edildi.¹²

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 (IBM Inc Released 2008. SPSS Statistic for Windows Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde biçiminde ifade edildi. Normal dağılım testleri için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Gruplara ait veriler Ki-Kare, Mann Whitney U testleri ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile, karşılaştırmalar ise Logrank yöntemi kullanılarak hesaplandı. Tüm testlerde p<0,05 anlamlı kabul edilir iken, LK tespit edilen olguların alt grup sağkalım analizlerinde p<0,01 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma için 321 olgu dosyası incelendi. İki olguda interstisyel akciğer hastalığı tanısı da olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 264'ü (%82,2) erkek, 55'i (%17,8) kadın, yaş ortalaması 61,9±9,6



RESİM 1: Toraks BT'de sağ üst lobda primer kitlesi ve sol 4. kostada metastatik solid lezyon olan olgunun, sağ akciğer alt lobda belirgin olmak üzere bilateral peribronşial kalınlaşmalar, interstisyel septalarda belirginleşmeler ve buzlu cam dansitesinde lenfanjitis karsinomatoza ile uyumlu alanlar.

yıl olan toplam 319 olgu alındı. Ortalama sigara içme öyküsü $39,1 \pm 17,3$ paket-yılı idi. Olguların 28'inde (%8,8) LK var iken, 291'inde (%91,2) LK yoktu. LK tespit edilen grupta 18 (%64,3) olguda cLy1+ cLy2 şeklinde LK tespit edilirken, 6 (%21,4) olguda cLy3 şeklinde, 4 (%14,3) olguda cLy4 şeklinde LK tespit edildi. Tümör radyolojik (BT) ve radyometabolik (PET-BT) özellikleri incelendiğinde grubun ortalama tümör boyutu $51,9 \pm 25,1$ milimetre (mm), ortalama tümör SUVMax değeri 16,4 idi. Olguların tümör histopatolojileri incelendi-

ğinde LK'sı olan grupta ve LK'sı olmayan grupta en sık görülen tümör cinsi skuamöz hücreli kanserdi. İki grup arasında tümör histopatolojileri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Olguların klinik, demografik ve radyolojik özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Olguların tümör evreleri incelendiğinde her iki grupta da evre 4 akciğer kanseri en fazla görülen tümör evresiydi. İki grubun tümör evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (**Tablo 2**). Olguların tedavi özellikleri (cerrahi te-

TABLO 1: Olguların klinik, demografik ve radyolojik özellikleri.

	LK tespit edilen PAK (n=28)	LK tepsi edilmeyen PAK (n=291)	p değeri
Yaş (yılı±ss)	60,8±8,8	61,8±9,7	0,572
Cinsiyet (K/E)	4/24	51/240	0,798
Sigara (Paket-yılı)	40,6±15,6	39,9±16,7	0,489
Tümör histopatolojisi			
KHDAK (n-%)	6-%21,4	75-%25,8	0,614
Skuamöz hücreli kanser (n-%)	14-%50	108-%37,1	0,180
Adenokanser (n-%)	5-%17,9	58-%19,9	0,792
KHAK (n-%)	3-%10,7	50-%17,2	0,594
Tümör radyolojik boyutu (ort-mm)	58,8±28,6	51,3±24,7	0,243
SUV max değeri	18,2±10,8	15,8±8,2	0,533

E: Erkek; **KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; **KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri; **K:** Kadın; **LK:** Lenfanjitis karsinomatoza; **mm:** Milimetre; **Ort:** Ortalama; **PAK:** Primer akciğer kanseri; **ss:** standart sapma; **SUV:** Standard uptake value.

davi/standart onkoloji tedavi) arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Olguların sağkalım özellikleri incelendiğinde LK tespit edilen olguların medyan genel sağkalımı $11\pm 2,5$ ay iken, LK tespit edilmeyenlerin medyan genel sağkalımı $13\pm 1,0$ aydı ($p=0,811$). Olguların evreleri ile sağkalımlar karşılaştırıldığında evrelere bakılmaksızın LK eşlik eden olgularda ($n=28$) medyan sağkalım $11\pm 2,5$ ay iken evre 4 olgularda ($n=103$) medyan sağkalım $8\pm 0,8$ ay ($p=0,016$), evre 3B olgularda ($n=27$) medyan sağkalım $12\pm 1,2$ ay ($p=0,524$), evre 3A olgularda ($n=40$) medyan sağkalım $21\pm 3,8$ ay ($p=0,136$) ve evre 1A-2B olgularda ($n=72$) medyan sağkalım $42\pm 3,8$ ay ($p<0,001$) bulundu (Şekil 1).

Lenfanjitis karsinomatoza tespit edilen olguların alt grup sağkalım özellikleri incelendiğinde cLy1+ cLy2 şeklinde LK olan olguların medyan sağ-

kalım $33\pm 12,7$ ay, cLy3 şeklinde LK olan olguların medyan sağkalım $7\pm 2,8$ ay, cLy4 şeklinde LK olan olguların medyan sağkalım $1\pm 1,8$ ay olarak hesaplandı ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli sonucu LK tespit edilen akciğer kanserlerinin sağkalım sürelerinin evre 3A ve evre 3B ile benzerlik göstermesidir. Özellikle sağkalım süresinin evre 3B ile örtüşmesi (LK tespit edilenlerde 11 ay, evre 3B'de 12 ay) ilginçtir. Çalışmamızda tanı aşamasında LK tespit edilme oranı %8,8 bulundu. En sık skuamöz hücreli kanserlerde LK görülmekteydi. Lenfanjitis karsinomatoza tespit edilen ve edilmeyen olguların özellikleri (Histopatolojik tanı, evre, cerrahi/onkolojik tedavi özellikleri, sigara öyküsü, yaş, cinsiyet özellikleri) arasında fark bulunmadı.

TABLO 2: Olguların tümör evreleri.

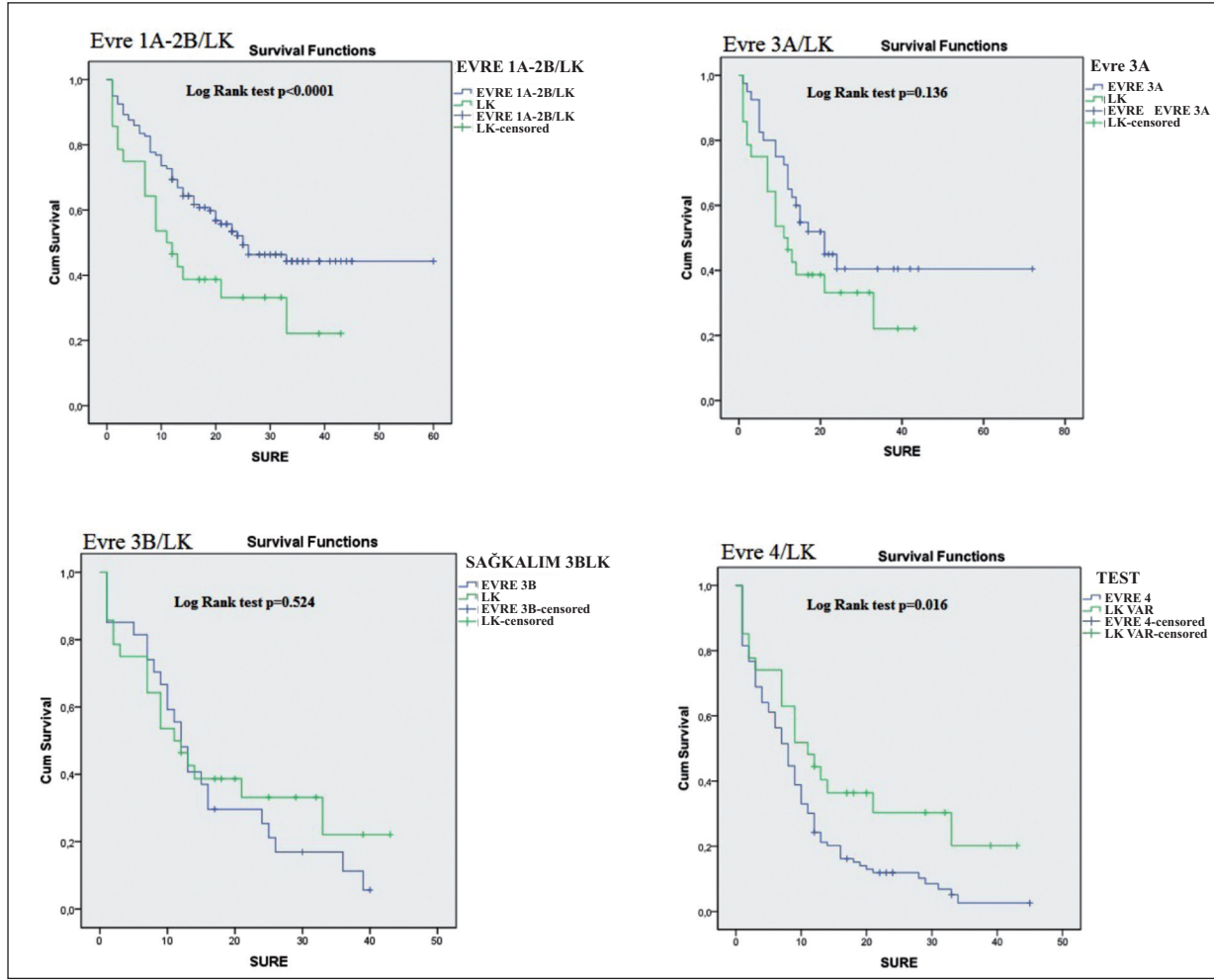
	LK tespit edilen PAK (n=28)	LK tespiti edilmeyen PAK (n=291)	p değeri
KHDAK evre			
1A (n-%)	2-%7,1	22-%7,6	0,936
1B (n-%)	1-%3,6	18-%6,2	0,999
2A (n-%)	2-%7,1	20-%6,9	0,999
2B (n-%)	-	12-%4,1	0,610
3A (n-%)	5-%17,9	40-%13,7	0,575
3B (n-%)	5-%17,9	27-%9,3	0,179
4 (n-%)	10-%35,7	103-%35,4	0,973
KHAK evre			
Sınırlı evre (n-%)	1-%3,6	10-%3,4	0,999
Yaygın evre (n-%)	2-%7,1	40-%13,7	0,556

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; **KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri; **LK:** Lenfanjitis karsinomatoza; **PAK:** Primer akciğer kanseri.

TABLO 3: Olguların tedavi özellikleri.

	LK tespit edilen PAK (n=28)	LK tespiti edilmeyen PAK (n=291)	p değeri
Cerrahi tedavi öyküsü			
Cerrahi tedavi aldı (n-%)	5-%17,9	61-%21,3	0,698
Cerrahi tedavi almadı (n-%)	23-%82,1	224-%78	0,532
Onkolojik tedavi öyküsü			
Standart onkolojik tedavi aldı (n-%)	18-%64,3	166-%57	0,459
Standart onkolojik tedavi almadı (n-%)	6-%21,4	71-%24,4	0,726
Tedavi öyküsü bilinmiyor (n-%)	3-%10,7	54-%18,5	0,301

LK: Lenfanjitis karsinomatoza; **PAK:** Primer akciğer kanseri.



ŞEKİL 1: Lenfanjitis karsinomatoza varlığında evre ve sağkalım ilişkisi.

Lenfanjit karsinomatozisin gerçek insidansı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda görülme oranının %1'in altında olduğu bildirilmekle beraber, görülme oranının %6 ile 8 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar da vardır.^{2,4,13,14} Bizim çalışmamızda LK görülme oranı %8 idi ve literatür ile uyumluydu.

Konu ile ilgili literatür incelendiğinde primer akciğer kanserlerinde LK ile ilgili geniş seriler ile yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Çoğunlukla akciğere LK şeklinde metastaz yapan ekstratorasik maligniteler olgu raporları şeklinde sunulmuştur.¹⁵⁻¹⁷ Birçok LK vaka serisinde primer akciğer kanserlerinin LK sıklığı meme, mide, over ve pankreas gibi diğer organ kanserlerinden sonra geldiği bildirilmektedir.^{18,19} Primer akciğer kanserlerinde LK ile ilgili yapılmış az sayıda çalışmalardan birinde Yang

ve Lin, 62 LK tanılı olguda en sık görülen primer kanserin akciğer kanseri (34/62) olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Yine bu çalışmada toplam 275 olgunun dahil edildiği LK vaka serisinde PAK görülme oranının (62 olgu, %22,5) mide kanserinden sonra ikinci sırada olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız primer akciğer kanserlerinde LK'yı araştırmak üzere dizayn edildiği için ekstratorasik kanserler çalışmaya alınmadı, fakat klinik tecrübelerimiz ve kendi kliniğimizin başka bir çalışması da primer akciğer kanserlerinde LK'nın en az ekstratorasik kanserlerde görülen LK kadar sık olduğunu göstermiştir.²¹

Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar incelendiğinde çoğunlukla LK'ya neden olan histopatolojik alt tipin adenokanser olduğu bildirilmiştir.^{20,22,23} Yang ve Lin serilerinde LK görülen 34 primer ak-

ciğer kanserinin 32'sinin (%94) adenokanser olduğunu bildirmişler ve adenokanserlerin lenfajitik yayılımına yatkın olabileceğini belirtmişlerdir.²⁰ Literatür incelendiğinde adenokanser dışındaki kanserlerde LK olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomun nadir görülen farklı bir alt türü olan akantolizli skuamöz hücreli karsinomlarda görülen LK ile ilgili literatürde 9 olgu bildirilmiş ve bu olgularda prognozun kötü olduğu belirtilmiştir.²⁴⁻³⁰ Bizim serimizde en sık LK'ya neden olan histopatolojik tip skuamöz hücreli kanserlerdir. Literatürde primer akciğer skuamöz hücreli kanser tanısı alıp LK tespit edilen bir olguya ulaşıldı. Gupta ve ark. rutin akciğer grafisi çekimi sırasında bilateral retiküler, retikülonodüler görünüm nedeni ile tetkik ettikleri 61 yaşında erkek olguda primer akciğer skuamöz hücreli kanser ve LK tespit etmişlerdir.³¹ Olgu tanı sonrası takipten çıktığı için sağkalım süresi bildirilmemiştir. Serimizde skuamöz hücreli kanserlerin adenokansere göre daha fazla görülmesinin nedenlerinden biri alt tipi tanımlanmayan küçük hücreli dışı kanser (KHDAK) oranımızın yüksek (%21,4) olması olabilir. Bir diğer neden ise, çalışmaya alınan olgularımıza tümör çevresi (cLy1) veya tümör ile aynı lob da görülen (cLy2) gibi görece daha sınırlı bir yayılım gösteren LK'arın da dahil edilmesinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Hemen tüm kanserlerde LK varlığında sağkalım ve prognozun kötü etkilendiği bilinmektedir. Ikezoe ve ark. tamamı akciğer dışı kanserlerden oluşan LK olgularında median sağkalım süresini 13 ay olarak bildirmişlerdir.³² Bu konuda yapılmış başka çalışmalar da ortalama sağkalımın 1 yıl'dan az olduğunu bildirmektedir.³³ Primer akciğer kanserlerinde LK ve sağkalım arasında ilişkiyi inceleyen az sayıdaki çalışmalardan biri olan Ooi ve ark.'nın araştırmalarında LK tespit edilen 55 akciğer kanser olgusunda (52 adenokanser/3 adenokanser dışı olgu) ortalama sağkalımı 9 ay olarak bildirmişlerdir.³⁴ Suziki ve ark. evre 4 akciğer adenokanserli ve LK'sı olan olguda karboplatin, paklitaxel ve bevacizumab tedavisi ile olgunun sağkalımını 52 ay olarak bildirmişlerdir.³⁵ Bu literatürde bildirilen en uzun sürelerden biridir. Fujita ve ark. akciğer adenokanser tanısı olan bir olguda LK tespit etmişler ve kombine kemoterapi ile olgu-

nun sağkalımını 14 ay olarak bildirmişlerdir.³⁶ Diğer olgu sunumlarında, bu süre 3 ile 48 ay arasında değişmektedir.^{22,37,38} Çalışmamızda LK olan olgularda ortalama sağkalımı 11 ay olarak bulduk. Bu sağkalım süresi evre 3 A özellikle de evre 3 B ile benzerlik göstermekteydi ($p>0,05$). Günümüze kadar yapılan tüm TNM sınıflamaları sağkalım temel alınarak yapılmaktadır. Her yeni çıkan TNM sınıflaması bir öncekine göre daha detaylı olmaktadır. Detterbeck ve ark. akciğer kanser sınıflamalarındaki zorluklar üzerine yazdıkları derlemede UICC/AJCC'de (International Union Against Cancer/ American Joint Committee on Cancer) kaynak göstererek primer akciğer kanser evrelemelerinde LK'nın kullanılmasını önermişlerdir.³⁹ Evreleme ile ilgili yapılmış benzer derlemelerde de 7. ve 8. TNM sınıflamalarında LK'nın olması gerektiği vurgulanmıştır.⁶⁻⁸ Bizim çalışmamızda da LK'nın evre ile yakın sağkalım ilişkisi çıkmasından dolayı evrelemede LK'nın dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamız retrospektif, az sayıda olgu ile tek merkez deneyimini yansıtan bir çalışmadır. Bu yüzden sonuçları genellenemez. Retrospektif olduğu için kayıtlarımız arasında özellikle sağkalımı yakından ilgilendiren ECOG performans durum bilgileri eksiktir. Ayrıca LK tanısı radyolojik olarak konulmuştur. Bu açıdan gözlemciler içi ve gözlemciler arası uyum bakılmaması da bu çalışmanın kısıtlı yönlerinden bir tanesidir. Olgu sayısının yetersiz olmasından dolayı bazı alt grup analizleri yeterince güçlü değildir. LK'nın tümör çevresinde olması ile aynı lob veya farklı loblarda olmasının sağkalıma etkileri için yeterli sayıda olgu ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada LK varlığı ile sağkalım arasında bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. LK varlığının olguyu direkt olarak herhangi bir evreye yerleştirmesi konusunda birden çok merkezde ve çok sayıda olgu ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Coşkun Doğan; **Tasarım:** Nesrin Kırıl; **Denetleme/Danışmanlık:** Banu Salepçi, Benan Çağlayan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Elif Torun Parmaksız; **Analiz ve/veya Yorum:** Ali Fidan; **Kaynak Taraması:** Coşkun Doğan; **Makalenin Yazımı:** Coşkun Doğan; **Eleştirel İnceleme:** Sevda Şener Cömert, Recep Demirhan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Coşkun Doğan; **Malzemeler:** Nesrin Kırıl.

KAYNAKLAR

- Soares FA, Pinto AP, Landell GA, de Oliveira JA. Pulmonary tumor embolism to arterial vessels and carcinomatous lymphangitis. A comparative clinicopathological study. Arch Pathol Lab Med. 1993;117(8):827-31. [PubMed]
- Natsume M, Honda T, Haruyama T, Ishihara M, Fukasawa Y, Sakamoto T, et al. A case of lung adenocarcinoma with marked improvement of pulmonary lymphangitic carcinomatosis by adding bevacizumab to cisplatin and pemetrexed. Case Rep Oncol. 2017;10(3):1065-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shimizu K, Kubo H, Yamaguchi K, Kawashima K, Ueda Y, Matsuo K, et al. Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer. Cancer Sci. 2004;95(4):328-33. [Crossref] [PubMed]
- Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. J R Coll Surg Edinb. 1996;41(1):7-13. [PubMed]
- Munk PL, Müller NL, Miller RR, Ostrow DN. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. Radiology. 1988;166(3):705-9. [Crossref] [PubMed]
- Carter BW, Godoy MC, Wu CC, Erasmus JJ, Truong MT. Current controversies in lung cancer staging. J Thorac Imaging. 2016;31(4):201-14. [Crossref] [PubMed]
- Kay FU, Kandathil A, Batra K, Saboo SS, Abbara S, Rajiah P. Revisions to the tumor, node, metastasis staging of lung cancer (8th edition): rationale, radiologic findings and clinical implications. World J Radiol. 2017;9(6):269-79. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nair A, Klusmann MJ, Jogeessvaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. Radiographics. 2011;31(1):215-38. [Crossref] [PubMed]
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2(8):706-14. [Crossref] [PubMed]
- Thomas A, Lenox R. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis as a primary manifestation of colon cancer in a young adult. CMAJ. 2008;179(4):338-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Paslawski M, Krzyzanowski K, Złomaniec J. Lymphangitis carcinomatosa in thin section computed tomography. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med. 2004;59(1):1-5. [PubMed]
- Köksal D, Akduman S. [From the 7th TNM staging to the 8th in lung cancer]. Tuberk Toraks. 2014;62(1):79-84. [Crossref] [PubMed]
- Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, et al. Cancer and pulmonary embolism: thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein. Circ J. 2006;70(6):744-9. [Crossref] [PubMed]
- Takahashi M. [Lymphangitis carcinomatosa]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 1994;(4):206-8. [PubMed]
- Otsuka I, Ono I, Akamatsu H, Sunamori M, Aso T. Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2002;12(2):208-13. [Crossref] [PubMed]
- Guddati AK, Marak CP. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis due to renal cell carcinoma. Case Rep Oncol. 2012;5(2):246-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lindqvist C, Lepäntalo M, Jungell P. Lymphangitis carcinomatosa of the lungs. An unusual complication of oral cancer. Br J Oral Maxillofac Surg. 1988;26(3):228-31. [Crossref]
- Dennstedt FE, Greenberg SD, Kim HS, Weibaecher DG, Bloom K. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis from occult stomach carcinoma in young adults: an unusual cause of dyspnea. Chest. 1983;84(6):787-8. [Crossref] [PubMed]
- Kerr VE, Cadman E. Pulmonary metastases in ovarian cancer. Analysis of 357 patients. Cancer. 1985;56(5):1209-13. [Crossref]
- Yang SP, Lin CC. Lymphangitic carcinomatosis of the lungs. The clinical significance of its roentgenologic classification. Chest. 1972;62(2):179-87. [Crossref] [PubMed]
- Cömert SŞ, Doğan C, Çağlayan B, Fidan A, Parmaksız ET, Salepçi B. [The features of lymphangitis carcinomatosa cases]. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2013;27(3):173-80.
- Ishida H, Yokota K, Suzuki Y, Endo E, Ogasawara H, Kosaka S, et al. [A rare case of lymphangitis carcinomatosa of the lung due to primary pulmonary adenocarcinoma with intestinal differentiation successfully treated with chemotherapy]. Gan To Kagaku Ryoho. 2015;42(3):371-4. [PubMed]
- Hojo K, Kumasaka Y, Nishiyama S, Higashihara T, Oku Y, Okada M, et al. [A case of adenocarcinoma of lung cancer with multiple brain metastasis and lymphangitis carcinomatosa responding well to chemotherapy with carboplatin, etoposide and ifosfamide]. Gan To Kagaku Ryoho. 1992;19(14):2403-6. [PubMed]
- Yorita K, Tsuji K, Takano Y, Kuroda N, Sakamoto K, Arie K, et al. Acantholytic squamous cell carcinoma of the lung with marked lymphogenous metastases and high titers of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report. BMC Cancer. 2018;18(1):300. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Park HS, Lee S. Acantholytic squamous cell carcinoma of the lung showing significant signet ring cell component. Histopathology. 2016;68(3):463-5. [Crossref] [PubMed]
- Choi SE, Park HS. Pulmonary acantholytic squamous cell carcinoma with focal signet ring cell morphology mimicking malignant mesothelioma on fine needle aspiration cytology: a case report. Cytopathology. 2016;27(2):131-3. [Crossref] [PubMed]

27. Banerjee SS, Eyden BP, Wells S, McWilliam LJ, Harris M. Pseudoangiosarcomatous carcinoma: a clinicopathological study of seven cases. *Histopathology*. 1992;21(1):13-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Nappi O, Swanson PE, Wick MR. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the lung: clinicopathologic study of three cases and comparison with true pleuropulmonary angiosarcoma. *Hum Pathol*. 1994;25(4):373-8. [[Crossref](#)]
29. Smith AR, Raab SS, Landreneau RJ, Silverman JF. Fine-needle aspiration cytologic features of pseudovascular adenoid squamous-cell carcinoma of the lung. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(4):265-70. [[Crossref](#)]
30. Kong M, Ren X, You Q, Yao H, Teng X. Pseudoangiosarcomatous squamous cell carcinoma of the lung. *J Int Med Res*. 2011;39(4):1546-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Gupta PR, Joshi N, Meena RC, Ali M. Asymptomatic lymphangitis carcinomatosa due to squamous cell lung carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(2):121-3. [[PubMed](#)]
32. Ikezoe J, Godwin JD, Hunt KJ, Marglin SI. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: chronicity of radiographic findings in long-term survivors. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(1):49-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Smalley AV, Lefante J, Bartolucci A, Carpenter J, Vogel C, Krauss S. A comparison of cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil (CAF) and cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, and prednisone (CMFVP) in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1983;3(2):209-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Ooi H, Chen CY, Hsiao YC, Huang WS, Hsieh BT. Fluorodeoxyglucose uptake in advanced non-small cell lung cancer with and without pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *Anticancer Res*. 2016;36(8):4313-20. [[PubMed](#)]
35. Suzuki E, Tanahashi M, Yukiue H, Yoshii N, Shitara M, Fujino T, et al. [A patient with lung adenocarcinoma, lymphangitis carcinomatosa, and multiple bone metastases who achieved long-term survival after successful treatment with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2016;43(5):617-20. [[PubMed](#)]
36. Fujita J, Yamagishi Y, Kubo A, Takigawa K, Yamaji Y, Takahara J. Respiratory failure due to pulmonary lymphangitis carcinomatosa. *Chest*. 1993;103(8):967-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y, Usui H, Hashizume T, Nakamura M, et al. A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anticancer Res*. 2002;22(6B):3485-8. [[PubMed](#)]
38. Akiyama Y, Kondo H, Shirono R, Fujii Y. A case of lung adenocarcinoma associated with remarkably high levels of CA 19-9 and lymphangitis carcinomatosa. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1997;24(1):93-6. [[PubMed](#)]
39. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT, Wilson LD. Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest*. 2010;137(5):1172-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]