

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Y. Altemur
KARAMUSTAFAOĞLU

**OPERABL KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERLERİNDE YENİ TNM EVRELEMESİNİN
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa KUZUCUOĞLU

EDİRNE-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım günlerde varlığı ile güç veren, asistanı olmaktan gurur duyduğum şu anda aramızda olmayan değerli hocam Prof. Dr. Kunter BALKANLI'ya, asistanlık eğitimim süresince sağladığı sayısız katkıları ve yol göstericiliği ile beni yetiştiren, Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Yener YÖRÜK'e, bizlere duyduğu güven ile sahip olduğu sonsuz cerrahi birikimini paylaşan ve yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Rüstem MEMEDOV'a, mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan değerli ağabeyim ve hocam Yrd. Doç. Dr. Yekta Altumur KARAMUSTAFAOĞLU'na, birlikte çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tezimin istatistiksel değerlendirmesi için Doç. Dr. Necdet SÜT'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
PATOLOJİ.....	5
AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME.....	9
AKCİĞER KANSERİNDE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	36
ÖZET	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	

KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Birliği (American Joint Commitee on Cancer)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanserı Çalışma Örgütü (International Association for The Study of Lung Cancer)
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanserı
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
TNM	: T:Tümör boyutu ve yerleşimi, N:Lenf nodu tutulumu, M:Metastaz
UICC	: Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (Union Internationale Contre le Cancer)

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite bakımından dünyada ilk sırada yer alır ve tüm yeni saptanan kanserlerin %12.4'ünü oluşturur. Aynı zamanda yılda 1.1 milyon ölüm ile kanserden ölümlerin en sık nedenidir (1). Türkiye'de akciğer kanseri insidansı; erkeklerde yüz binde 75.8, kadınlarda yüz binde 9.6'dır (1). Bu hali ile erkeklerde görülen kanserler arasında ilk sırada iken; kadınlarda beşinci sıradadır. Bu sebeple akciğer kanserinin tanı ve tedavisinde her gün yenilikler ve gelişmeler olmaktadır. Akciğer kanserinin tedavisindeki ilk adım doğru bir evreleme olduğundan bu yenilikler çerçevesinde evrelemede zaman içerisinde değişiklikler olmuştur.

İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM (T:Tümör boyutumu ve yerleşimini, N:Lenf nodu tutulumunu, M:Metastaz'ı simgelemektedir) sistemi 1968'da Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) ve 1973'de Amerikan Kanser Birliği (American Joint Committee on Cancer, AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (3).

Evreleme sisteminin daha özgül hale getirilmesi amacıyla AJCC ve UICC'nin 1997 yılındaki yıllık toplantılarında da onaylanan yeni bir düzenleme yapılmıştır (3). Evre I ve II T'nin durumuna göre A ve B olarak ikiye bölünmüş. T3N0M0, T2N1M0 ile benzer prognoz özelliklerine sahip olması nedeniyle Evre IIB'ye alınmıştır. T4 kavramı içine yeni bir tanımlama (tümörle aynı lobda satellit lezyon) sokulmuş, tümörden farklı lobdaki satellit lezyon ise M1 içine dahil edilmiştir (3).

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü'nün (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) malign tümörlerin 7. TNM sınıflandırmasında önerdiği değişiklikler "Journal of Thoracic Oncology" dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı. Önerilen TNM evreleme sisteminde T ve M tanımlayıcılarında düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcısında çok belirgin değişiklik yapılmamıştır (4). Mediastinal lenf nodu evrelemesinde zon kavramı getirilerek, mediastinal lenf nodu bölgeleri tanımlanmıştır. Böylece bir çok hastanın patolojik evresi bir üst veya alt grup arasında yer değiştirmiş, bu da sağkalım analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada amaç; kliniğimizde 2000-2010 yılları arasında ameliyat edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların evrelerini 2009 yılında kullanıma giren yeni TNM evrelemesini kullanarak yeniden evrelemek, yeni evrelemenin sağkalım üzerindeki etkisini belirlemek ve 1997'den bu yana kullanılan eski evreleme ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (3).

Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık sağkalım, 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (3). Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa toplumlarında sigara karşıtı kampanyalar sonucu akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'den sonra erkeklerde azalma eğilimine girmiştir. Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır (5).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir (6). Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5,2'lik oranla 7. sıradadır. İzmir ilinde yaşayan olgular baz alınarak hesaplanan insidans, erkeklerde 61,6/100000, kadınlarda 5,1/100000'dir (7).

Akciğer kanseri bir erişkin yaş hastalığıdır. Otuz beş ve 60 yaşlar arasında her 5 yılda sıklığı iki katına çıkar ve bu yaştan sonra 75 yaşına kadar artmaya devam eder (8).

Eski araştırmacıların 1950 yılına kadar yapmış olduğu olgu-kontrol bazlı epidemiyolojik araştırmalar, sigaranın akciğer kanseri ile kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermiştir. Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır (3). Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlere göre 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5'tir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (3,9).

Gelişmiş ölkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20-40, erkeklerde % 30-40 iken; gelişmekte olan ölkelerde bu oranlar sırasıyla % 2-10 ve % 40-60'tır (3,10). Yapılan olgu kontrol çalışmaları, günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü göz önünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (3). Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri gelişme riski 15 yılda sigara içmeyenlere yakın bir düzeye inmektedir.

Ölkemizde akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynayan bir diğer önemli faktör, asbest maruziyetidir (4,11,12). Asbest ısıya, aşınmaya ve kimyasal maddelere karşı çok dayanıklı lifli yapıda bir mineraldir ve halk arasında ak toprak, çorak toprak adlarıyla da bilinmektedir. Asbest, hava yoluyla taşınan asbest lifleriyle karşılaşan kişilerde, özellikle sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir (11,12). Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat artırmaktadır. Akciğer kanserinin yaklaşık %3-4 kadarının asbest maruziyetine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünölmektedir (4,12).

Radyasyona maruz kalanlarda da akciğer kanseri riski artmaktadır. Radyoaktif bir gaz olan ve radyum 226'nın bozunmasıyla ortaya çıkan radon gazı, akciğer kanseri nedenlerindendir ve radon renksiz ve kokusuz bir gaz olup; toprak ve kayalarda doğal olarak bulunmaktadır (4,11,12).

Şehirlerde hava kirliliğinin akciğer kanserine neden olduğu öne sürölmekte ve bunda da özellikle oluşan duman içerisinde yer alan polisiklik hidrokarbonların rol oynadığı düşünölmektedir. Hava kirliliğinin akciğer kanseri gelişimindeki rolü hakkındaki bilgiler yetersiz olmasına rağmen akciğer kanserine bağlı ölüm oranı, şehirde yaşayanlarda kırsal alanda yaşayanların iki katı kadardır (11,12).

Diffüz akciğer fibrozisi, tüberküloz, silikozis, kronik bronşit ve amfizem akciğer kanserine yol açabilecek akciğer hastalıklarıdır. Diffüz akciğer fibrozisi olan olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 14 kat arttığı bildirilmektedir (11,12).

Kronik obstruktif akciğer hastalığında (KOAH), tekrarlayan akciğer inflamasyonu ve akciğerdeki skar dokularında (örn. tüberkuloza bağlı) kanser gelişimi artmaktadır. “Field” etki denen durumda özellikle baş-boyun kanseri olan kişilerde akciğer kanseri daha sık olarak görülmektedir. Bu, kanserojen faktörün tüm epitel yüzeye etki yapmasına bağlıdır. Ek risk faktörleri olarak, aile öyküsü ve bis-(klorometil)-eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bileşikler gibi diğer karsinojenlerle karşılaşma bulunmaktadır (4).

Genetik faktörler karsinogeneizde önemli rol oynamaktadır. Bazı ailelerde çok sayıda tümör tipinin birlikte gelişmesi ya da organa özgü kanserlerin ailevi geçiş göstermesi söz konusu olabilmektedir. Sigara içenlerin tamamında akciğer kanseri gözlenmez. Akciğer kanserli hastaların sigara içen akrabaları, kontrol bireylerinin sigara içen akrabaları ile karşılaştırıldığında bunlarda akciğer kanserinden ölüm riski 2–2,5 kat fazladır. Bununla beraber akciğer kanserli hastaların sigara içmeyen akrabaları, kontrol grubunun sigara içmeyen akrabalarına göre daha fazla kanser riskine sahiptir (11,12).

PATOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer ve plevranın tümör ve tümör benzeri lezyonlarını 8 ayrı ana başlık altında sınıflandırmaktadır (Tablo 1) (8,12). Akciğerin en sık görülen tümörleri olan akciğer kanserleri, bu sınıflamada malign epitelyal tümörler başlığı altında yer almaktadır.

Tablo 1. Akciğer ve plevra tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (Dünya Sağlık Örgütü 1999): Ana hatlar

1. Epitelyal tümörler
• Benign
• Pre-invaziv
• Malign
2. Yumuşak doku tümörleri
3. Mezotelyal tümörler
4. Çeşitli tümörler
5. Lenfoproliferatif hastalıklar
6. Sekonder tümörler
7. Sınıflandırılmayan tümörler
8. Tümör benzeri lezyonlar

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2) (13). Akciğer kanserinin başlıca tipleri yassı hücreli karsinoma, adenokarsinoma, küçük hücreli karsinoma (KHAK) ve büyük hücreli karsinomadır.

Tablo 2. Akciğer ve plevra tümörlerinin histolojik klasifikasyonu (Dünya Sağlık Örgütü 2004): Epitelyal malign tümörler

1. Yassı hücreli karsinoma
• Papiller
• Şeffaf (berrak) hücreli
• Küçük hücreli
• Bazaloid
2. Küçük hücreli karsinoma
• Kombine küçük hücreli karsinoma
3. Adenokarsinoma
• Asiner
• Papiller
• Bronkoalveoler
1. Müsinöz
2. Non-müsinöz
3. Miks müsinöz ve non-müsinöz ya da hücre tipi belirlenemeyen
• Müsin bulunduran solid adenokarsinoma
• Mikst adenokarsinoma
• Varyantlar
1. İyi diferansiye fetal adenokarsinoma
2. Müsinöz (kolloid) adenokarsinoma
3. Müsinöz kistadenokarsinoma
4. Taşlı yüzük hücreli karsinoma
5. Şeffaf hücreli adenokarsinoma
4. Büyük hücreli karsinoma
• Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma
• Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinoma
• Bazaloid karsinoma
• Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma
• Şeffaf hücreli karsinoma
• Rabdoit fenotipli büyük hücreli karsinoma
5. Adenoskuamöz karsinoma
6. Pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren karsinomalar
• İğsi ve/veya dev hücreli karsinomalar
• Pleomorfik karsinoma
• İğsi hücreli karsinoma
• Dev hücreli karsinoma
• Karsinosarkoma
• Pulmoner blastoma
• Diğerleri
7. Karsinod tümör
• Tipik karsinoid
• Atipik karsinoid
8. Tükruk bezi tipi karsinomalar
• Mukoepidermoid karsinoma
• Adenoid kistik karsinoma
• Epitelyal-miyoeptelyal karsinom
9. Preinvaziv lezyonlar
• Skuamöz hücreli insitu karsinom
• Atipik adenomatöz hiperplazi
• Diffüz idiyopatik pulmoner
• Nöroendokrin hücre hiperplazisi

Yassı hücreli karsinoma tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Yassı hücreli karsinomaların daha çok büyük bronşlarda yer aldığı bilinmekle birlikte yeni çalışmalarda yassı hücreli karsinomalarla adenokarsinomaların benzer lokalizasyonlar gösterdiği bildirilmiştir (8,12). Diğer tiplere göre yassı hücreli karsinomalar lokal kalma eğilimi gösterirler ve tedavi sonrasında lokal nüksler daha sıktır. Mikroskopik olarak keratinizasyon ve/veya hücreler arası köprüleşme gösteren hücrelerden oluşan malign epitelyal tümördür. Her ne kadar bir kısım tümör hücresi dar bir sitoplazmaya sahip olsa da, genellikle geniş eozinofilik ve yer yer lifsi sitoplazma içerirler (12).

Nekroz birçok yassı hücreli karsinomada izlenen bir bulgudur. Bu bulgunun daha çok neovaskülarizasyon hızını aşan tümör büyümesi ve obliteratif intestinal fibrozisin damar lümenini daraltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (8,12).

Yassı hücreli karsinoma preoperatif biyopsi materyallerinde doğru tanı oranı en yüksek olan tümör tipidir ve yassı hücreli karsinomalarda biyopsi ile doğru tanı oranı %79'lara ulaşabilmektedir (8,12). Yassı hücreli karsinomanın alt tipleri olarak papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid morfoloji tanımlanmıştır.

Yassı hücreli karsinomlar iyi, orta, az diferansiye olarak derecelendirilir. Az diferansiye tümörlerin indiferansiye olanlardan ayrımı fokal ve hücresel düzeydeki diferansiasyona bakılarak yapılır (14).

Küçük hücreli karsinoma, nöroendokrin özellikler gösteren endodermal kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülen dar sitoplazmalı, sitoplazma sınırları iyi seçilemeyen, ince granüler kromatin yapısına sahip çekirdekli ve çekirdekçiği seçilemeyen yuvarlak, oval ve iğsi hücrelerden oluşan oldukça agresif seyirli bir tümördür (12,14). Çekirdeklerin birbirlerinin yüzey biçimini alacak şekilde sıkışık dizilimi belirgindir. Çok sayıda mitoz görülür (14). Küçük hücreli akciğer kanserinin sigara içimi ile kuvvetli bir ilişkisi vardır. Oldukça hızlı büyüme, erken sistemik yayılım gösterme ve kemoterapiye iyi yanıt verme gibi özellikleri ile diğer akciğer kanserlerinden ayrılır. Daha çok santral olma eğilimindedirler ancak periferik yerleşimli de olabilirler. Santral yerleşimli olanlar büyük bronşların duvarı boyunca yayılır ve bu yayılım esnasında yüzeydeki normal döşeyici epiteli bozmadan submukozal olarak ilerlerler (8,12).

Pulmoner adenokarsinomaların çoğu periferiktir, bu nedenle semptomlar nispeten geç ortaya çıkar. Adenokarsinomalar mikroskopik olarak glandüler farklılaşma gösteren ya da müsin oluşturan tümörlerdir. Periferde yerleşen tipler mezotelyomaya benzeyebilir (14).

Adenokarsinomalar büyüme şekillerine göre asiner, papiller, bronkioloalveoler ve müsin oluşturan solid adenokarsinoma olarak sınıflandırılır.

Son yıllarda adenokarsinoma oranı yükselmiş olup, yassı hücreli karsinoma yaklaşmıştır. Sigara içiminin etkisi diğer tiplere göre daha az olmakla birlikte düşük katranlı sigaraların derin aspirasyonu ile tümör oluşum riski artmaktadır (14).

Asiner tip, bronş benzeri veya bronşları döşeyen epitelyum hücrelerine benzeyen, asinüs ve tübül oluşturan, sıklıkla müsin üreten hücrelerden meydana gelen bir adenokarsinomadır. Papiller tip, alttaki alveol çatıyı ortadan kaldıran papiller yapıların hakim olduğu bir adenokarsinomadır. Müsin oluşturan solid adenokarsinoma, asiner, tübüler ve papiller yapıların izlenmediği ancak müsin içeren tümör hücrelerinin sıkça bulunduğu bir adenokarsinomadır. Bronkioloalveoler tip, alveoller boyunca büyümenin izlendiği bir adenokarsinomadır. Bronkioloalveoler karsinomanın non-müsinöz, müsinöz ve miks müsinöz ve non-müsinöz veya indetermine hücre tipi olmak üzere 3 tipi vardır. Non-müsinöz tip stromal invazyon yapmadan alveol boyunca büyüme gösteren Clara hücreleri ve/veya tip 2 pnömositler içeren non-müsinöz bir adenokarsinomadır. Müsinöz tip stromal invazyon yapmadan alveoller boyunca büyüme gösteren değişik miktarda sitoplazmik müsin içeren bir müsinöz adenokarsinomadır. Miks müsinöz ve non-müsinöz veya indetermine hücre tipi, stromal invazyon yapmadan alveol boyunca büyüme gösteren müsinöz ve non-müsinöz hücrelerin karışımından oluşan veya iki hücre tipinin ayırımının mümkün olmadığı bir adenokarsinomadır (8,12).

Büyük hücreli karsinoma ancak diğer tanıları dışlayarak ulaşılabilecek bir tanıdır. Bir akciğer kanseri küçük hücreli karsinoma özellikleri göstermiyorsa, glandüler ya da skuamöz yönde farklılaşma saptanmıyorsa büyük hücreli karsinoma olarak değerlendirilir. Büyük hücreli karsinoma daha çok periferik yerleşimli bir tümördür. Tipik olarak büyük hücreli karsinomalar belirgin nükleole sahip, büyük nükleolusları olan orta büyüklükte sitoplazmaya sahip olan hücrelerdir (8,12).

Büyük hücreli karsinomanın alt tiplerinden olan büyük hücreli nöroendokrin karsinoma daha önce küçük hücreli karsinoma içerisinde değerlendirilmekteydi. Hücreler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özellikler gösterir. Nekroz ve mitoz sıktır. Kombine büyük hücreli karsinoma da büyük hücreli nöroendokrin karsinomaların diğer tiplerle birlikte görülmesidir (14).

AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından birisi hem insidansında hem de mortalitesindeki artış sebebi ile kanserdir. Akciğer kanseri malignite potansiyelinin yüksek oluşu, anatomik ve fizyolojik etkileri ve konumu nedeniyle çok kısa sürede ölüme neden olmaktadır. Bu özelliğine karşı en başarılı tedavi ve en uzun sağ kalım cerrahi tedavi uygulanabilen erken evre hastalardır (15).

Akciğer kanseri tanısı konmuş bir hastada tedavi seçimi, hastalığın prognozu ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması gerekir (12,16). Bu yaygınlığın saptanmasında akciğer kanseri için en yaygın kullanılan sistem TNM evreleme sistemidir. Evreleme hastaya yaklaşım ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde ortak bir dil sağlar (15).

Yirminci yüzyılın ortalarında bilimde ve teknolojiye çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İntratrakeal anestezinin keşfi bir anda cerrahinin önündeki pek çok engeli kaldırarak tedavi sınırlarını genişletmiş ve başarısını hızla arttırmıştır (15).

Malign tümörlerde de rezeksiyon yapılmaya başlanmakla hastalarda çok farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Yaşam süresi ile hastalığın yaygınlığı arasında bağlantı olduğu ve sınırlı hastalığı olanların yaygın hastalığı olanlara oranla daha uzun yaşam süresi olduğu görülmüştür. Bu gözleme dayanarak malign olgular, erken ve geç dönem olgular diye sınıflandırılmıştır (15).

Bu sınıflandırma yararlı olmakla birlikte gereksinimlere yeterli yanıtı veremedi. Bunun üzerine günümüzde uygulanan TNM evrelemesinin prensipleri ilk olarak 1946 yılında Pierre Denoix tarafından tanımlanmıştır (15,16). Denoix tarafından tanımlanan bu sınıflama primer tümörün tedavi edilmediğinde büyüdüğü, bölgesel lenf nodlarına yayıldığı veya metastaz yaptığı gözlemine dayanıyordu. Bu tanımlanan kriterlerin kesinliği, tüm kanserlere uygulanabilir olması ve kişisel yorumlara gereksinim olmaması gibi üstünlükleri Denoix'i desteklemekteydi (15).

Daha sonra AJCC ve UICC tarafından alt gruplar oluşturularak evreler meydana getirildi. 1968 yılında UICC adlı kuruluşun TNM sınıflandırma komitesi tarafından akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesinde TNM sistemi kullanılması önerilmiştir (15).

Mountain ve ekibi tarafından 1974 yılında “Akciğer Kanserinin Klinik Evrelemesi İçin Bir Yöntem” başlıklı çalışması ile 2155 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada TNM evreleme sistemini yayınladı ve prognozun evrelemedeki rolünü gösterdi (Tablo 3) (1).

Tablo 3. Mountain ve ekibi 1974'te küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda önerdiği tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemi (1)

Evre	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre I	T1-2	N1	M0
	T1	N0	M0
Evre II	T2	N1	M0
Evre III	T3	Herhangi bir N	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	N2	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T: Tümör boyutu ve yerleşimi, **N:** Lenf nodu tutulumu, **M:** Metastaz, **Tx:** Primer tümörün belirlenememesi

Evreleme sisteminde 1986 yılında 3753 hastada hem UICC hem de AJCC'nin kabul ettiği ilk düzeltme gerçekleştirildi. Bu düzeltmede yapılan en önemli değişiklik Evre III'ün, A ve B olarak iki gruba ayrılması ve uzak metastazları olan hastaları içeren Evre IV grubunun eklenmesi idi (Tablo 4) (1).

Tablo 4. Uluslararası kanserle mücadele birliği ve Amerikan kanser birliği'nin tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemindeki ilk düzeltmesi (1)

Evre	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	-	-
Evre 0	İn situ karsinom	-	-
Evre I	T1-2	N0	M0
Evre II	T1-2	N1	M0
Evre IIIA	T1-2	N0-2	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0-2	M0
	T1-3	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T: Tümör boyutu ve yerleşimi, **N:** Lenf nodu tutulumu, **M:** Metastaz, **Tx:** Primer tümörün belirlenememesi

Uluslararası evreleme sistemi olarak kabul edilen bu sınıflandırmaya 1997 yılında 5319 hastanın verileri değerlendirilerek ikinci kez düzenleme yapıldı. Bu düzenlemede primer tümörle aynı lob içerisinde yer alan satellit tümörler T4, aynı taraf akciğer içinde yer alan ancak primer tümör ile aynı lobda olmayan metastatik nodül ise M1 olarak değerlendirildi.

Ayrıca Evre I ve Evre II, A ve B alt gruplara ayrıldı ve Evre IIIA'da yer alan T3N0M0, Evre IIB'ye alındı (Tablo 5) (1,4).

Tablo 5. 1997 yılında önerilen tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz sınıflandırması (1)

Primer tümör(T)
Tx: Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen, radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması.
T0: Primer tümör belirtisi yok
Tis: İnsitu karsinom
T1: En geniş çapı < 3 cm, olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon yapmayan tümör.
T2: Aşağıdaki özelliklerden birini içeren tümör;
- en geniş çapı >3 cm.
- ana bronşa invaze, ancak ana karinadan 2 cm, uzakta
- visseral plevraya invaze
- hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstruktif pnömoni
T3: Herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze veya karinaya <2 cm. yakın fakat karinayı invaze etmeyen veya bütün bir akciğerde atelektazi ya da obstruktif pnömoniye neden olan tümör. Nervus frenikus, nervus vagus invazyonları, mediastinal yağlı doku, ekstraparikardiyal pulmoner arter ve azigos ven invazyonları.
T4: Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, özefagus, vertebra, trakeal karina'dan herhangi birine invaze veya malign plevral-perikardiyal eff üzyon ya da aynı lobda satellit nodülleri olan tümör. Nervus laringeal rekurrens invazyonu.
Bölgesel lenf nodları (N)
NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi.
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu.
N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz.
N3: Karşı taraf mediastinal - hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz

T: Tümör boyutu ve yerleşimi, **N:** Lenf nodu tutulumu, **M:** Metastaz.

Tablo 5. (devam) 1997 yılında önerilen tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz sınıflandırması (1)

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var.

Evre	T	N	M
Evre 0	Karsinoma in situ	---	---
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N1	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T,	herhangi bir N,	M1

T: Tümör boyutu ve yerleşimi, **N:** Lenf nodu tutulumu, **M:** Metastaz.

Ancak 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminde birçok negatif yön ve problem mevcuttu. Bu önemli sorunlar; olguların büyük kısmının tek bir enstitünün verileri olması, sınırlı sayıda hasta olması, kullanılan verilerin üzerinden uzun bir zamanın geçmiş olması kullanılan verideki hastaların çoğunun cerrahi olarak tedavi edilmiş olması, internal ve eksternal geçerliliklerinin yapılmamış olması, hastaların değerlendirilmesinde modern görüntüleme tekniklerinin kullanılmamış olması, hastaların tedavisinde modern tedavi yöntemlerinin ve multimodal tedavilerin kullanılmamış olması olarak belirtilmiştir (1).

Bu problemler nedeniyle 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminin geliştirilmesi ve tekrar düzenlenme ihtiyacı doğmuştu. Bunun üzerine IASLC “Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi” adı altında bir proje gerçekleştirdi. Bu çalışma 1990-2000

tarihleri arasında 20 ülke, 45 farklı kaynaktan, minimum ortalama 5 yıllık takip edilmiş, 100.869 akciğer kanseri tanısı konmuş olguyu kapsamakta idi. Yüz bin sekiz yüz altmış dokuz olgudan yeterli takip ve evre bilgisi olan 81.495 hasta çalışma için değerlendirmeye alınmıştır ve bu olgular içinde 68.463 olgu KHDAK, 13.032 olgu ise KHAK olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların %41'ine cerrahi, %11'ine radyoterapi, %23'üne kemoterapi, %25'ine ise kombine tedaviler uygulanmıştır. Çalışma verileri ve istatistiksel analizler Amerika'da Seattle'da yer alan Kanser Araştırma ve Biyoistatistik merkezinde yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda T, N ve M tanımlayıcısında bazı değişiklikler önerilmiştir (1).

Primer Tümör

Tx: Primer tümörün bilinmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesidir.

T0: Primer tümör kanıtı yok.

Tis: Karsinoma insitu.

T1: En büyük çapı 3 cm veya daha altında olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümörlerdir. T1a tümörün en büyük çapı 2 cm'dir. 2 cm'den daha büyük ancak 3 cm ve daha küçük çaptaki tümörler T1b olarak sınıflandırılır (T1a: <2 cm, T1b: $2\text{ cm} < \text{tümör} \leq 3$).

T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 7 cm ve 7 cm'den küçük olmalı veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalıdır.

1. Ana bronş tutulmuş ancak karinaya uzaklık 2 cm veya daha uzak,
2. Visseral plevra invazyonu,
3. Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.

Tümörün en büyük çapı 3 cm'den daha büyük ancak 5 cm ve 5 cm'den daha küçükse T2a, tümörün en büyük çapı 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve 7 cm'den daha küçükse T2b olarak sınıflandırılır (T2a: $3\text{ cm} < \text{tümör} \leq 5$, T2b: $5\text{ cm} < \text{tümör} \leq 7$).

T3: Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük veya göğüs duvarı, diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı tümöral nodüller bulunmasıdır.

T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı tarafta farklı lobda nodül bulunması durumudur.

Bölgesel Lenf Bezi

Akciğer kanseri evrelemesinde primer tümörün (T) tanımlanmasında genellikle sorun yoktur. Tartışmalar en çok lenf nodlarının tanımlanmasında yaşanmaktadır. Bu sorun Mountain ve Dressler'in düzenlediği lenf nodu haritasının kullanımı ile çözülmüştür (Tablo 6) (1). Bu projede klinik olarak uzak metastazı olmayan (cM0) ve klinik N evrelemesi yapılmış (cN) 38.265 olgu olduğu ve bu olgulardan cerrahi tedavi uygulanan ve patolojik lenf nodu (N) bilgisi olan 28.371 olgu bulunduğu görülmüştür. Yeni evreleme sisteminde lenf nodlarının numaralandırmasında değişiklik yapılmamış ancak lenf nodları zonlar halinde sınıflandırılmıştır. Bu olguların %60'ı Japonya, %24'ü Avrupa, %13.2'si Kuzey Amerika ve %2.6'sı ise Avusturalya ve Tayvan'dan alınan olgulardan oluşmaktaydı. Olguların çok büyük bir kısmını Japonya'dan gelen olgular oluşturmakta idi ve cerrahi uygulanan bu olgular Naruke lenf nodu haritasına göre evrelendirilmiştir. Diğer tüm ülkelerden gelen olgular ise "American Thoracic Society" (ATS)'nin önerdiği Mountain-Dresler (MD-ATS) haritalama sistemine göre evrelendirilmiştir (1,12). Akciğer kanserinde lenf nodlarının numaralandırılması Şekil 1'de, lenf nodu zonları ise Şekil 2'de gösterilmiştir. Son sınıflamaya göre 1, 2, 3 ve 4 no'lu lenf nodu istasyonları üst zon, 5 ve 6 no'lu lenf nodu istasyonları aortikopulmoner zon, 7 no'lu lenf nodu istasyonu subkarinal zon, 8 ve 9 no'lu lenf nodu istasyonları alt zon, 10 ve 11 no'lu lenf nodu istasyonları hiler zon, 12, 13 ve 14 no'lu lenf nodu istasyonları da periferik zon olarak adlandırılmıştır (1).

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner lenf nodlarının tutulması. Aynı taraf 10, 11, 12, 13 ve 14 no'lu lenf nodu alanları N1 olarak değerlendirilir.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz. Aynı taraf 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9 no'lu lenf nodu alanları N2 olarak değerlendirilir.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı.

Uzak Metastaz

Metastaz tanımlayıcısı açısından yeni bir değişiklik olup olmadığının araştırılması için 6596 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya alınan olguların yaşam süreleri incelendiğinde TNM sistemindeki yer alan M'in; M1a ve M1b olarak ikiye ayrılmasının uygun olacağı düşünülmüştür

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: M1a: Karşı akciğerde farklı tümöral nodül veya nodüller; plevral nodüller veya malign plevral-perikardiyal efüzyon ile birlikte olan tümör olarak sınıflandırılır.

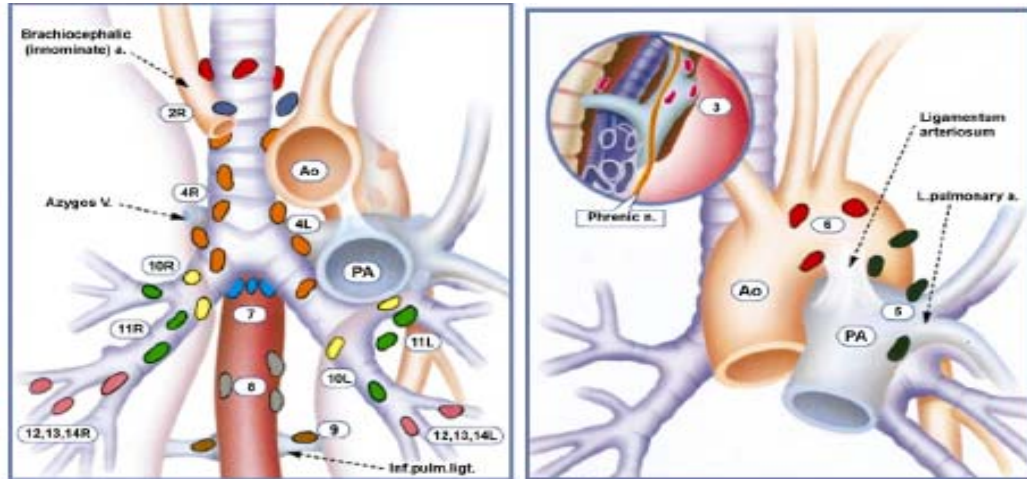
M1b: Uzak metastaz olarak sınıflandırılır.

Tablo 6. Akciğer kanserinde bölgesel lenf bezi sınıflandırması (1)

1 numaralı lenf nodları	En üst mediastinal nodlar	Üstte krikoid kıkırdığın alt kenarı, altta bilateral klavikülalar ve orta hatta manibrium sterni üst sınırı arasında kalan lenf nodlarıdır. Bu alanın sağ lateralinde kalan lenf nodları 1R sol lateralinde kalan lenf nodları ise 1L lenf nodları olarak sınıflandırılır.
2 numaralı lenf nodları	Üst paratrakeal nodlar	2R: Üstte sağ akciğerin apeksi ve plevral boşluk ve orta hatta manibriumun üst sınırı, altta trakea ile innominate ven kaudal kenarının kesişimi arasında kalan lenf nodlarıdır. 2R numaralı lenf nodları trakeanın sol lateral sınırına kadar uzanır. 2L: Üstte sol akciğerin apeksi ve plevral boşluk ve orta hatta manibriumun üst sınırı ile altta arkus aortanın süperiyor sınırı arasında kalan lenf nodlarıdır.
3 numaralı lenf nodları	Prevasküler ve retrotrakeal nodlar	3a Prevasküler lenf nodları: Sağda; üstte akciğer apeksi, altta trakeal karina, önde sternum arka yüzü ve arkada vena kava süperiyor arasında kalan lenf nodlarıdır. Solda; üstte akciğer apeksi, altta trakeal karina, önde sternum arka yüzü, arkada sol karotis arter arasında kalan lenf nodlarıdır. 3p Retrotrakeal lenf nodları: Akciğer apeksi ile karina arasında kalan lenf nodlarıdır.
4 numaralı lenf nodları	Alt paratrakeal nodlar	4R: Trakeanın sol lateral sınırına kadar uzanan sağ paratrakeal düğümleri ve pretrakeal lenf nodlarını içerir. Üstte trakea ile innominate ven kaudal kenarının kesişimi, altta vena azigozun venin alt kenarı arasında kalan lenf nodlarıdır. 4L: Ligamentum arteriyozum mediali ile trakea sol lateral kenarının solunda kalan lenf nodlarının içerir. Üstte arkus aortanın üst sınırı, altta sol ana pulmoner arterin üst kenarı arasında kalan lenf nodlarıdır
5 numaralı lenf nodları	Subaortik nodlar (aorto-pulmoner pencere)	Ligamentum arteriosum ya da aorta ya da sol pulmoner arter lateralinde ve sol pulmoner arter ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevranın altında kalan lenf nodlarıdır.
6 numaralı lenf nodları	Para-aortik nodlar	Çıkan aortanın ve arkus aortanın ya da innominat arterin önünde ve yanında yer alan lenf nodlarıdır.
7 numaralı lenf nodları	Subkarinal nodlar	Karinanın altında kalan lenf nodlarıdır. Üstte trakeal karina, altta solda alt lob bronşunun üst kenarı, sağda intermedier bronşun alt kenarı arasında kalan lenf nodlarıdır.

Tablo 6 (devam). Akciğer kanserinde bölgesel lenf bezi sınıflandırması (1)

8 numaralı lenf nodları	Paraözefageal nodlar	Özofagus orta hattının sağında ve solunda yer alan lenf nodlarıdır.
9 numaralı lenf nodları	Pulmoner ligament nodları	Pulmoner ligamen boyunca uzanan lenf nodlarıdır.
10 numaralı lenf nodları	Hiler nodlar	Ana bronş, hiler damarlar, pulmoner venler ve ana pulmoner arterin proksimal parçasının etrafında kalan lenf nodlarıdır. Üstte sağda azigöz venin alt kenarı; solda pulmoner arterin üst kenarı, altta bilateral interlobar bölge arasında yer alırlar.
11 numaralı lenf nodları	İnterlobar nodlar	Lobar bronşlar arasında kalan lenf nodlarıdır.
12 numaralı lenf nodları	Lobar nodlar	Lobar bronşların distalindeki lenf nodlarıdır.
13 numaralı lenf nodları	Segmental nodlar	Segment bronşuna komşu lenf nodlarıdır.
14 numaralı lenf nodları	Subsegmental nodlar	Subsegmental lenf nodlarıdır.



Ao: Aort, PA: Pulmoner arter, V: Ven, a: arter, inf: inferior, pulm: pulmoner, ligt: ligament, n: nervus

Şekil 1. Lenf nodu haritası (17)

Akciğer kanserinin evreleri ve TNM alt gruplarının bu veriler sonucunda IASLC tarafından şu şekilde olması önerilmektedir (Tablo 7).

AKCİĞER KANSERİNDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağ kalıma etkili faktörlerle ilgili yayımlanan raporlarda, hastalığın evresi, performans durumu, tümör tipi, kilo kaybı, cinsiyet ve yaş en önemli prognostik faktörler olarak bildirilmektedir (12, 18).

Akciğer kanserlerinde “Karnofsky indeksi” 70’in üzerinde ise veya Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru 0–2 arasında ise sağkalım daha iyidir (12,19).

Akciğer kanserlerinde T1 hastalıktan T4 hastalığa doğru gidildikçe beklenen sağkalım kötüleşir. N0 hastalık varlığında sağkalım daha iyi iken; multiple N1 varlığında tek N1 varlığına göre sağkalım daha kötüdür ve multiple N1 hastalığın sağkalımı tek N2 hastalığın sağkalımına benzerdir. N2 hastalıkta ise beklenen sağkalım N1 hastalığa göre daha kısadır. Multiple N2 hastalığın sağkalımı tek N2 hastalıktan daha kötüdür. Metastaz varlığında ve metastaz sayısı arttıkça akciğer kanserli hastalarda beklenen sağkalım kısalmaktadır (12,19).

Akciğer kanserli hastalarda son altı ayda vücut ağırlığının %5-10'undan daha fazla kilo kaybı olması kötü sağkalım işaretidir (12,19).

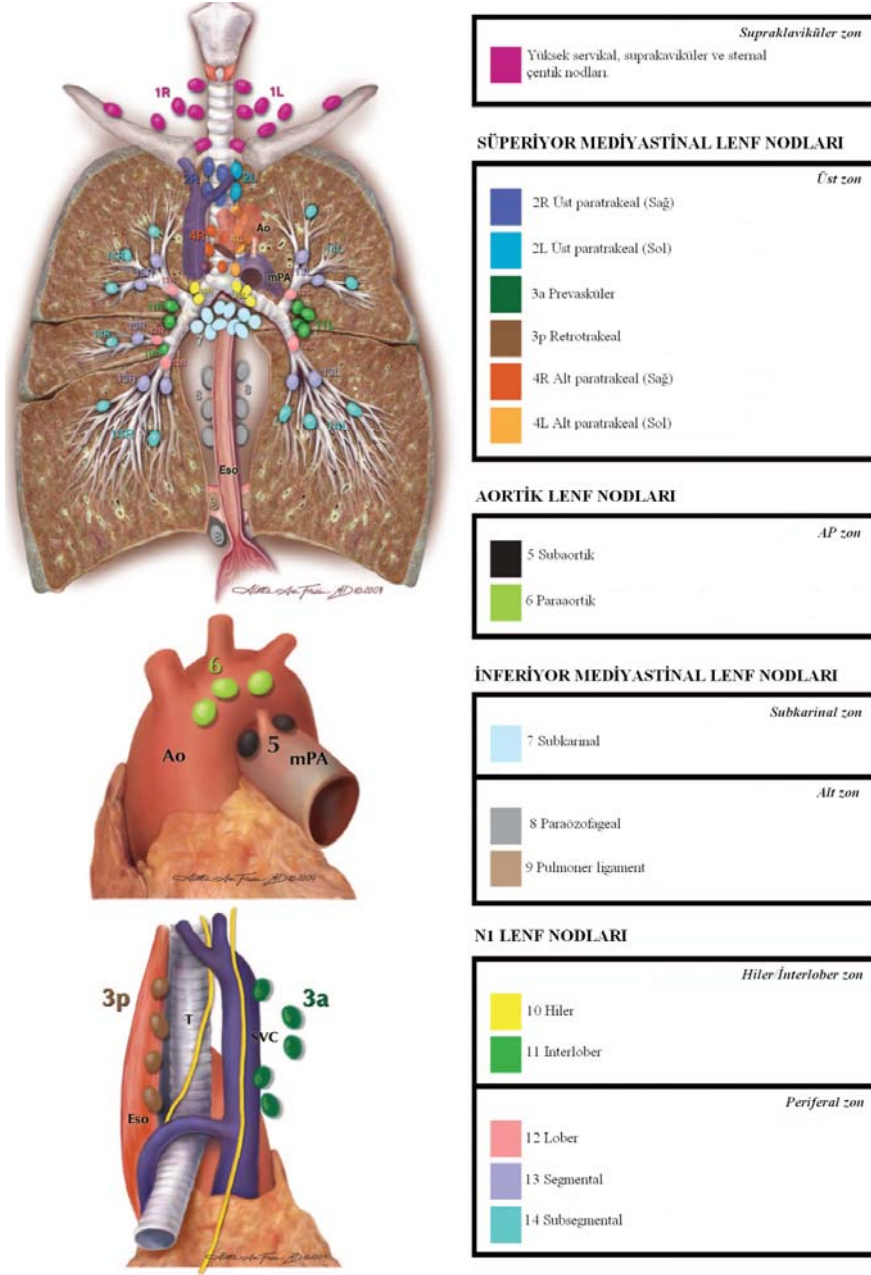
Tablo 7. Akciğer kanserinde evreler ve TNM alt grupları

Evre	TNM
Gizli karsinom	TxN0M0
Evre 0	TisN0M0
Evre IA	T1N0M0
Evre IB	T2aN0M0
Evre IIA	T1N1M0, T2aN1M0, T2bN0M0
Evre IIB	T2bN1M0, T3N0M0
Evre IIIA	T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0
Evre IIIB	T4N2M0
Evre IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1a-b

T: Primer tümörün büyüklüğü ve yayılımı; **N:** Bölgesel lenf bezi tutulumu; **M:** Uzak metastaz; **is:** karsinoma insitu, **Tx:** Primer tümörün belirlenememesi.

Elli yaş altı ve üstündeki akciğer kanserli hastalar karşılaştırıldığında, 50 yaş altındaki hastalarda 50 yaş üzerindeki hastalara göre sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda erkek cinsiyet akciğer kanserli hastalarda sağkalımı olumlu olarak etkileyen bir diğer faktördür (12,20).

Bunlara ek olarak akciğer kanserli hastalarda artmış Erb B2, hepatosit *growth* faktör düzeyi, K Ras mutasyonu varlığı, vasküler endotelyal growth faktör salınımının fazla olması sağkalımı olumsuz yönde etkiler. Plazma laktat dehidrojenaz seviyesinin yüksekliği, düşük plazma albümin ve prealbümin seviyeleri ve düşük hemoglobin seviyesi de sağkalımı olumsuz etkilemektedir (12,18).



Ao: Aort, **mPA:** Ana pulmoner arter, **Eso:** Özofagus, **SVC:** Vena Cava Superior, **T:** Trakea

Şekil 2. Lenf nodu zonları (17)

Tümör büyümesinin erken evrelerinde, tümörün daha ileri gelişimi adına anjiogenez oluşumu gerekmektedir. Vücutta bulunan damarlardan, yeni intratümöral kılcal damarlar oluşturulur. Daha sonra tümör hücreleri bu yapıları penetre eder ve primer tümör bölgesinden uzak organlara metastaz yapar. Bu nedenle kan damarı invazyonu, metastaza yol açan adımlardan birisidir (12). Birçok çalışmada, kan damarı invazyonu önemli bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir (12,19).

Akciğer kanserinde lenf nodu tutulumu sağkalımın belirlenmesinde önemli faktörlerden biridir. Brechot ve ark. (21)'nın yaptığı çalışmada lenfatik damar invazyonunun bölgesel lenf nodu tutulumu ile ilişkisi olduğu bulunmuştur ve bu nedenle lenfatik damar invazyonunun sağkalımı olumsuz etkilediği belirtilmiştir.

Periferik sinirler aksonlar, schwann hücreleri, perinöral hücreler ve fibroblastlardan oluşur. Fibroblastlar sıklıkla sinirin dış kılıfının tam gelişiminden sonra epinöral kısımda bulunurlar. Perinöral invazyon epinöral kısmın tümör tarafından invazyonu olarak tanımlanır. Perinöral invazyon mevcudiyeti tümörün daha agresif olduğunun bir göstergesidir (12,19).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 1 Ocak 2010 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile ameliyat edilen 136 olguyu kapsamaktadır ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından verilen araştırma başvurusu onayıyla gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

Çalışma grubunu oluşturan 136 olgunun; dokuzu kadın (%6,6), yüz yirmi yedisi (%93,3) ise erkekti. Olguların yaş aralığı 30–76 yıl, yaş ortalaması 59,4 yıldır. Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında kadın olguların yaş aralığı 38–66 yıl, yaş ortalaması 54 yıl, erkek olgularda ise yaş aralığı 30–76 yıl, yaş ortalaması 59,8 yıldır.

Olguların seksen birine (%59,6) lobektomi, kırk dördüne (%32,4) pnömonektomi, yedisine (%5,1) wedge rezeksiyon, dördüne (%2,9) bilobektomi ve olguların tümüne mediastinal lenf nodu örneklemesi yapıldı.

Olgular 1–60 ay arasında, ortalama 30,7 ay takip edildi. Olgulardan elli altısı (%41,2) bu takip süresi içerisinde hayatını kaybetti. Olguların anamnez, radyolojik bulguları, operasyon kayıtları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak gözden geçirildi. Olgular yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümörün evresi ve yapılan rezeksiyon açısından değerlendirildi. Ameliyat edilen hastaların tümör büyüklüğünün ve evresinin sağ kalıma etkisi incelendi.

Sonuçlar ortalama olarak ifade edildi. Ortalama yaşam süresinin belirlenmesi için Kaplan-Meier yöntemi, farklı değişkenlerde yaşam süresinin karşılaştırılması için Log-rank test istatistiği, değişkenlerin yaşam süresine etkisini ölçmek için Cox regresyon modeli

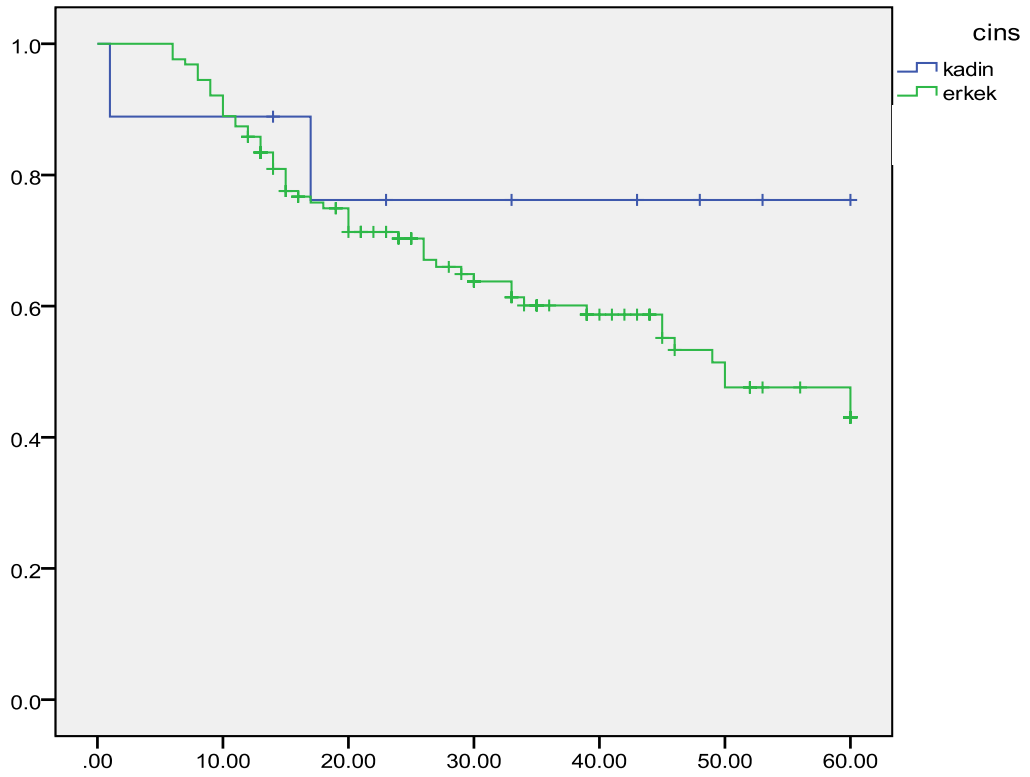
kullanıldı. İstatistiksel verilerin analizi Statistica 7.0 (Serial Number:AXF003C775430FAN2) programında yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Tablo 8. Tümör tipi

Tümör tipi	Hasta sayısı	Yüzde
Yassı hücreli karsinoma	88	64,8
Adenokarsinoma	41	30,2
Adenoskuamöz hücreli karsinoma	4	2,9
Büyük hücreli karsinoma	2	1,4
Bronkoalveoler karsinoma	1	0,7
Toplam	136	100

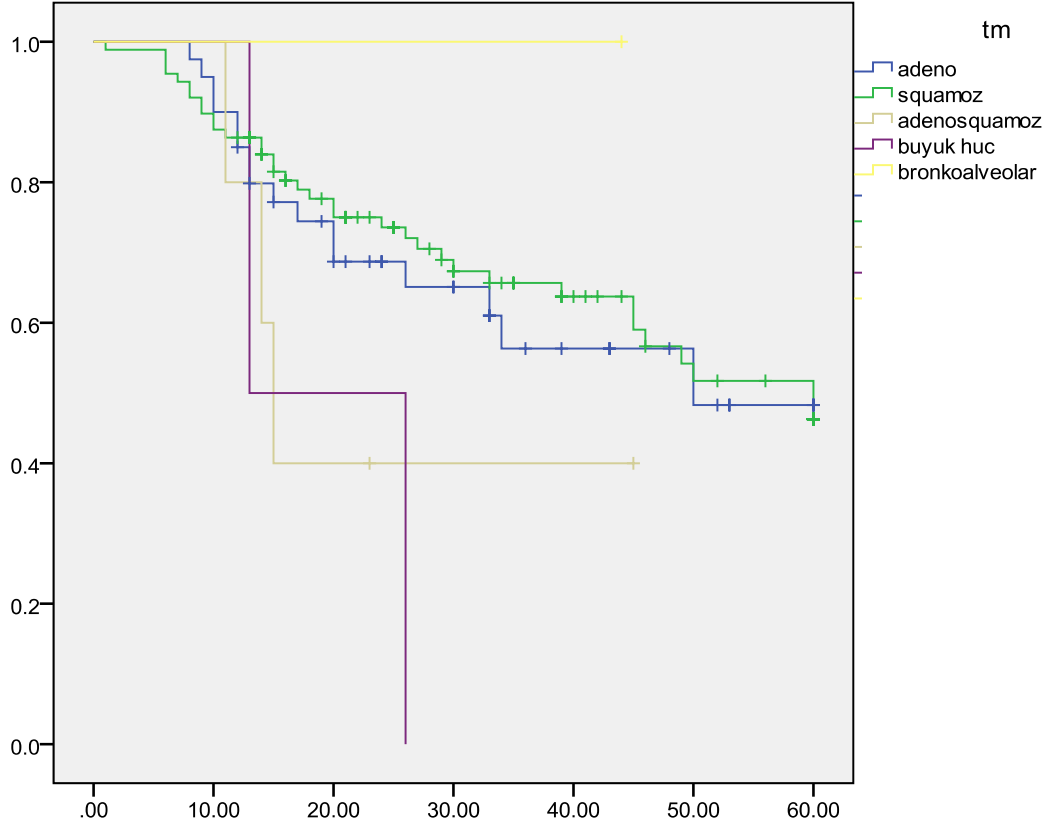
BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 9 kadın olgunun 2'si hayatını kaybederken, 127 erkek olgunun 54 tanesi hayatını kaybetti. İstatistiksel olarak cinsiyetle sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,323$) (Şekil 3).



Şekil 3. Cinsiyet ile sağkalım arasındaki ilişki

Histopatolojik incelemede olguların 88’inde yassı hücreli karsinoma (%64,8), 41’inde adenokarsinoma (%30,2), dördünde adenoskuamöz hücreli karsinoma (%2,9), birinde bronkioloalveoler karsinoma (%0,7), ikisinde de büyük hücreli karsinoma (%1,4) tespit edildi. Histopatolojik tipine göre sağkalım analizi yapıldığında sağkalım ile tümör histopatolojik tiplendirmesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,184$) (Şekil 4).

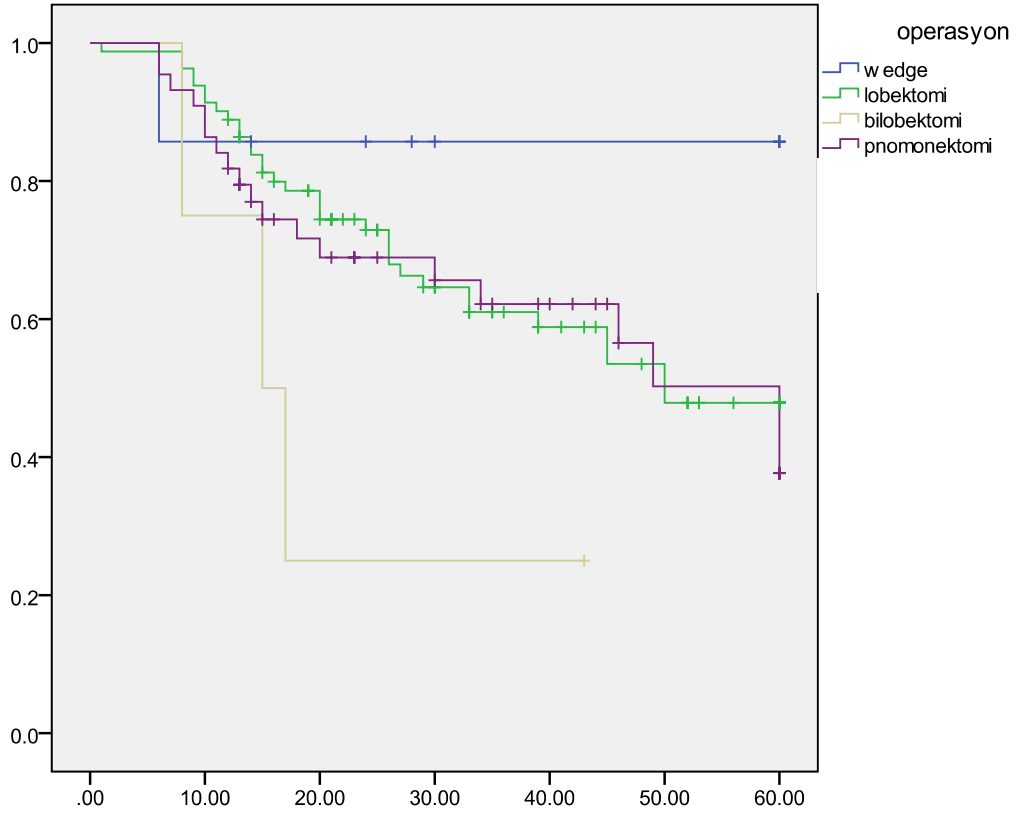


Şekil 4. Tümör histopatolojik tipi ile sağkalım arasındaki ilişki

Olguların 81’ine (%59,6) lobektomi, 44’üne (%32,4) pnömonektomi, yedisine (%5,1) wedge rezeksiyon, dördüne (%2,9) bilobektomi ve mediastinal lenf nodu örnekleme yapıldı. Yapılan rezeksiyon yöntemi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,169$). Lobektomi ve pnömonektomi yapılan olgularda benzer sağkalım eğrisi olduğu görüldü. (Şekil 5)

Olgular 1–60 ay arasında, ortalama 30,7 ay takip edildi. Olgulardan 56’sı (%41,2) bu takip süresi içerisinde hayatını kaybetti.

Takip sırasında 62 olguda tümör nüksü gözlenmiş, 45 olgu ise tümör nüksü nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Tümör nüksü 2-41’inci aylarda (ortalama 12’inci ayda) gözlenmiştir.



Wedge: Kama şeklinde.

Şekil 5. Yapılan cerrahi yöntem ile sağkalım arasındaki ilişki

Takip edilen olgulardan eski evreleme sistemine göre 21 (%15,4) olgu T1 iken, yeni evreleme sistemine göre 10 (%7,4) olgu T1a ve 15 (%11) olgu T1b olmak üzere 25 (%18,4) olgu T1 olarak değerlendirildi. Eski evrelemeye göre T2 olarak sınıflanan 89 (%65,4) olgu varken, yeni evreleme sistemine göre T2a olan 56 (%41,2) ve T2b olan 14 (%10,3) olmak üzere toplam 70 (%51,5) olgu incelendi. T3 hastalar eski evreleme sisteminde 23 (%16,9) iken yeni evreleme sistemine göre 39 olgu T3 (%28,7) olarak değerlendirildi. T4 eski evreleme sistemine göre 3 (%2,2) olgu iken; yeni evreleme sistemine göre 2 (%1,5) olgu olarak değerlendirildi. T evrelemesindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,01$) (Tablo 9).

Tablo 9. Eski tümör boyutu ve yerleşimi ve yeni tümör boyutu ve yerleşimi arasındaki değişim tablosu

YENİ T								
T		T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Total
	T1	10	11	0	0	0	0	21
	T2	0	4	56	14	14	1	89
	T3	0	0	0	0	23	0	23
	T4	0	0	0	0	2	1	3
	Total	10	15	56	14	39	2	136

T: Tümör boyutu ve yerleşimi.

Çalışmaya alınan olguların postoperatif patoloji sonuçlarından yapılan evrelemeye göre Evre 1a olan hastaların sayısı 17 (%12,5) olup değişiklik olmamıştır. Eski evreleme sistemi ile Evre 1b’de 56 (%41,2) olgu varken yeni evrelemede 41 (%30,1) olguya düşmüştür. 16 olgunun dokuzu Evre 2a’ya ve altısı Evre 2b’ye göç olmuştur. En belirgin değişiklik Evre 2a grubunda izlenmiştir. 1997 yılındaki evreleme sistemine göre 3 (%2,1) olgu olan Evre 2a, 2009 evreleme sistemine göre 22 (%16,1) olguya yükselmiştir. Evre 2a grubuna en çok 10 olgu ile Evre 2b’den ve dokuz olgu ile Evre 1b’den göç olmuştur. Evre 2b’deki olgu sayısı da 41 (%30,1)’den yeni evreleme sistemiyle 33 (%24,2)’e düşmüştür. Evre 3a grubunda olgu sayısı ise yeni evreleme sistemi ile 15 (%11)’ten 23 (%16,9)’e yükselmiştir. Eski evreleme sisteminde Evre 3b ve 4’te toplam 3 (%2,1) olgu varken; yeni evreleme sisteminde bu evrelerde hasta sınıflanmamıştır. Evreler arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,01$) (Tablo 10).

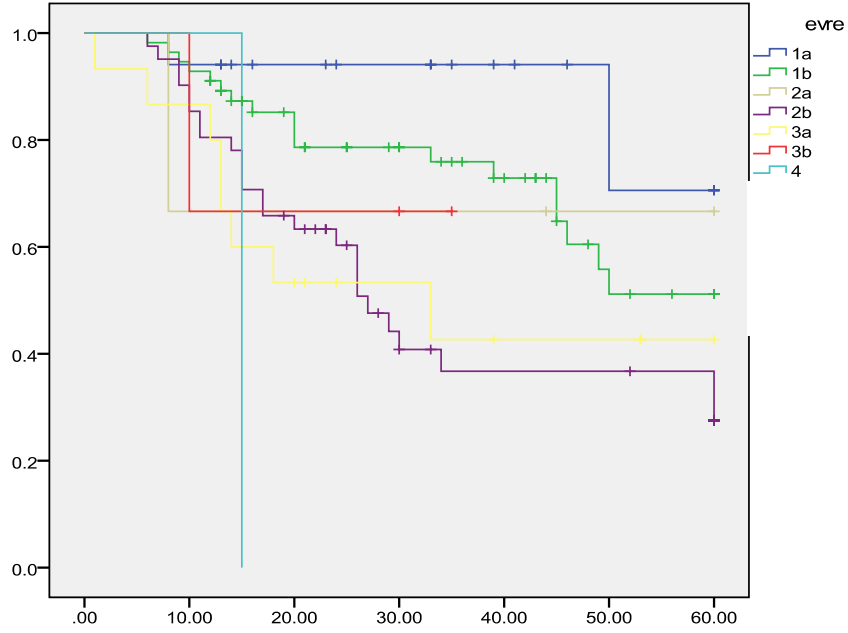
Tablo 10. Eski evre ve yeni evre arasındaki değişim tablosu

YENİ EVRE							
EVRE		1a	1b	2a	2b	3a	Toplam
	1a	17	0	0	0	0	17
	1b	0	41	9	6	0	56
	2a	0	0	3	0	0	3
	2b	0	0	10	26	5	41
	3a	0	0	0	0	15	15
	3b	0	0	0	1	2	3
	4	0	0	0	0	1	1
	Toplam	17	41	22	33	23	136

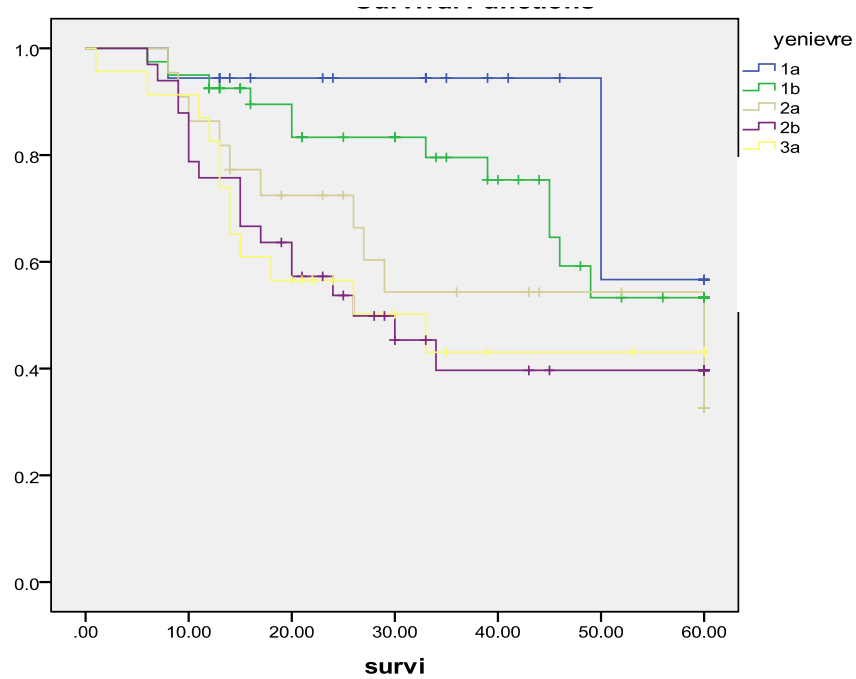
T: Tümör boyutu ve yerleşimi.

1997 yılında yapılan evreleme sistemi ile sağkalım arasındaki ilişki analiz edildiğinde evre arttıkça sağkalım anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,017$) (Şekil 6). Aynı şekilde yeni

evreleme sistemine göre de evreleme yapılan hastaların evreye göre sağkalım analizi yapıldığında evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,028$) (Şekil 7).

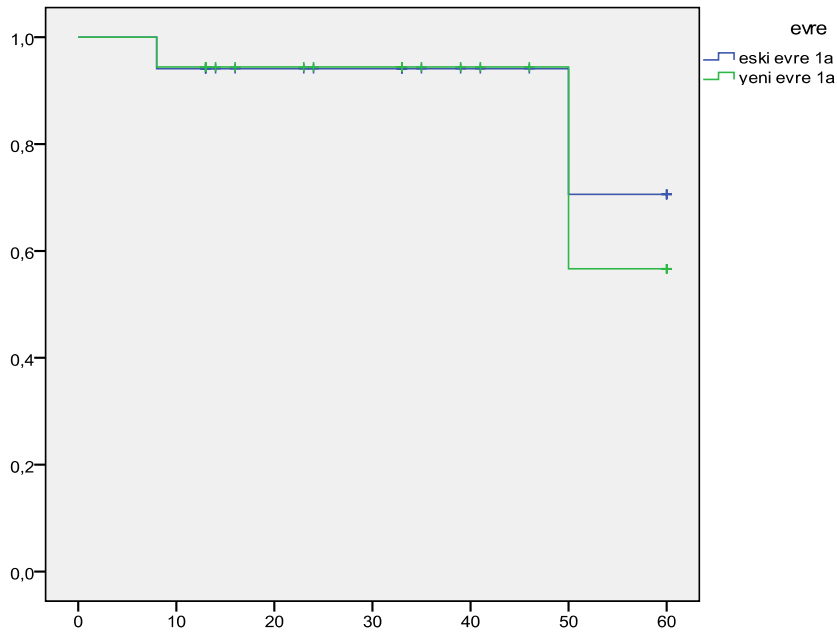


Şekil 6. 1997 tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemine göre evrelerin sağkalım ile ilişkisi



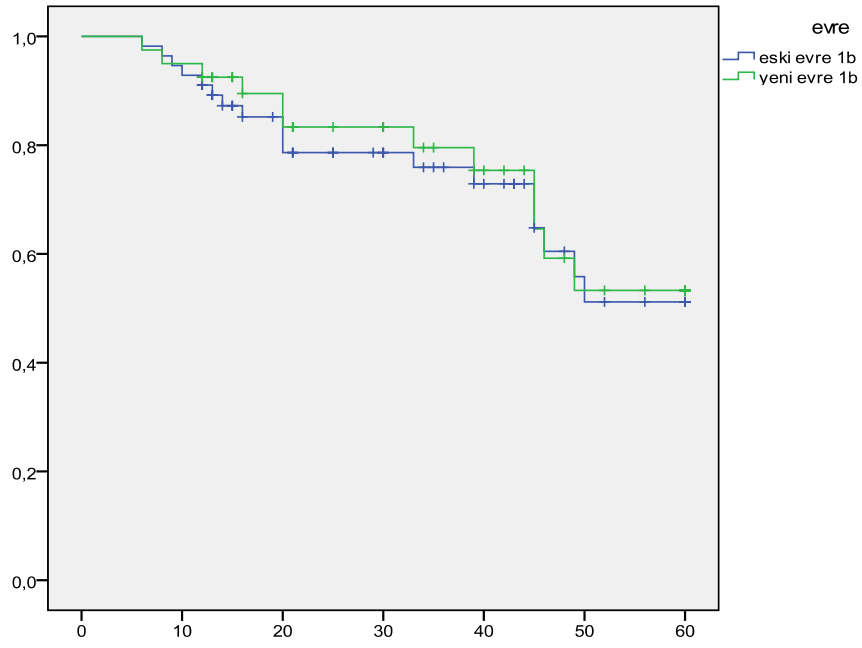
Şekil 7. 2009 tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemine göre evrelerin sağkalım ile ilişkisi

Çalışmaya dahil edilen olgular eski ve yeni evreleme sistemine göre evrelendi. Evreler arasında olguların evre değişimi olduğu gözlemlendi. Eski evreleme sistemine göre Evre 1a'da 17 olgu varken yeni evreleme sisteminde bu 18 olgu olarak evrelendi. Sağkalım üzerine etkileri incelendiğinde eski ve yeni Evre 1a'lar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.765$) (Şekil 8). Evre 1b'ler değerlendirildiğinde ise eski evrelemede 56 olgu Evre 1b iken yeni evreleme sisteminde 40 olgu bu grupta evrelendi. Sağkalım açısından değerlendirildiğinde eski ve yeni Evre 1b arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,759$) (Şekil 9).

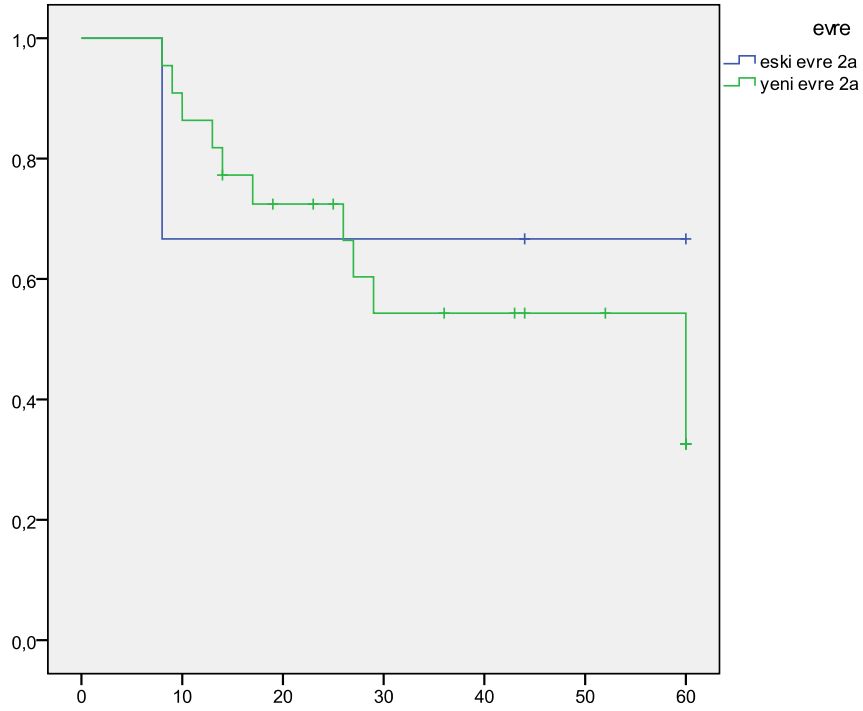


Şekil 8. Eski ve yeni Evre 1a'ların sağkalım üzerine etkisi

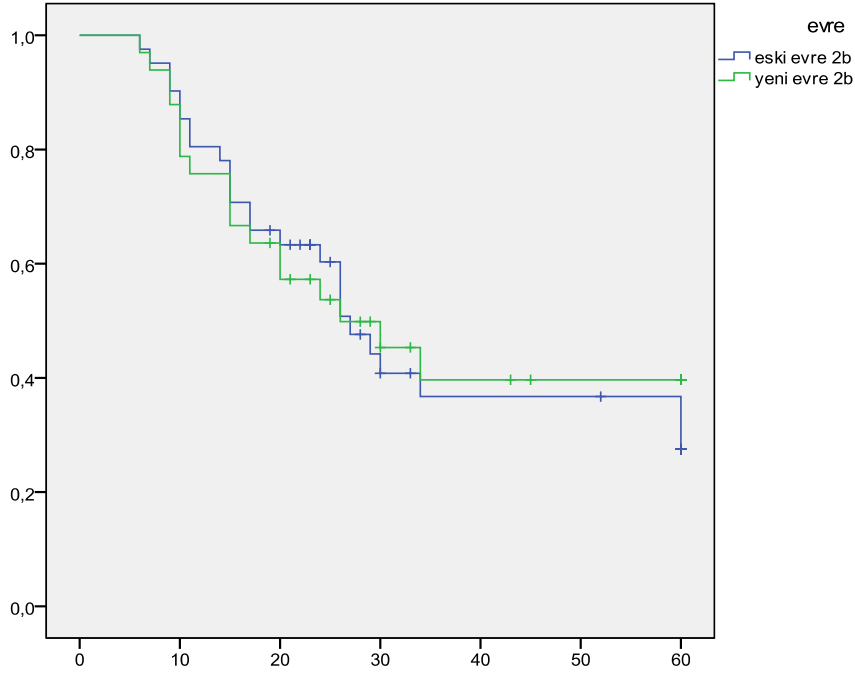
Çalışmaya dahil edilen olgulardan 3 tanesi eski evrelemeye göre Evre 2a olarak gruplanırken yeni evrelemede Evre 2a olarak gruplanan 22 olgu vardı. Evre 2a olarak gruplanan eski ve yeni evre olguların sağkalımı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,642$) (Şekil 10). Evre 2b olgular eski evrelemede 41 iken, yeni Evre 2b'de 33 olgu bu grupta yer aldı. Sağkalım açısından bakıldığında eski ve yeni Evre 2b arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,816$) (Şekil 11).



Şekil 9. Eski ve yeni Evre 1b’lerin sağkalım üzerine etkisi



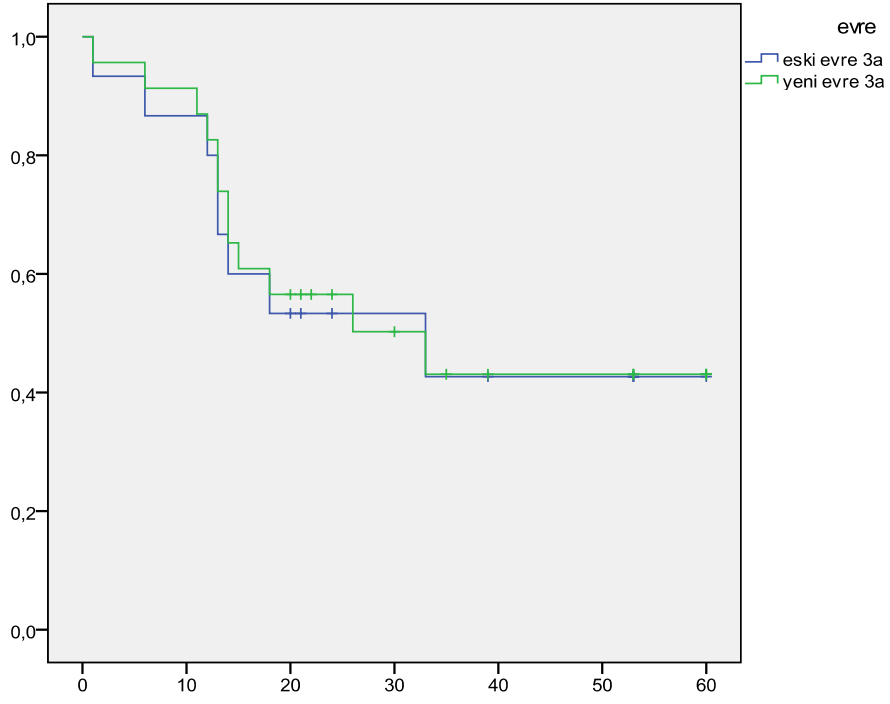
Şekil 10. Eski ve yeni Evre 2a’ların sağkalım üzerine etkisi



Şekil 11. Eski ve yeni Evre 2b’lerin sağkalım üzerine etkisi

Çalışmaya dahilen edilen eski Evre 3a 15 olgu varken yeni evrelemeye göre sınıflandığında Evre 3a olarak 23 olgu bu grupta sınıflandı. Eski ve yeni Evre 3a’lar sağkalım açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,904$)(Şekil 12).

Eski evrelemeye göre üç olgu Evre 3b ve bir olguda Evre 4 olarak sınıflanmakla beraber yeni evreleme sisteminde bu gruplarda hiçbir olgu sınıflanmadı. Olgularda yeni evreleme sistemi ile daha düşük evrelere migrasyon olduğu görüldü. Bu sebeple bu grupların sağkalım üzerine etkisi yeni evrelemede değerlendirilemedi ve istatistiksel analiz yapılamadı.



Şekil 12. Eski ve yeni Evre 3a’ların sağkalım üzerine etkisi

TARTIŞMA

1950’li yıllarda küresel bir epidemi olarak görülmeye başlanan akciğer kanseri hem erkekler hem de kadınlar arasında kanser nedenli ölümlerin en başında gelmektedir (22). Bütün kanserler gibi akciğer kanserleri de primer tümörden başlayarak lokal invazyon, lenfatik veya hematojen yolla metastaz şeklinde ilerleme gösterirler. Bu sebeple ilk olarak 1946 yılında Denoix tarafından önerilen TNM evrelemesi; günümüze kadar güncellenerek gelmiştir. Son olarak 7. basım TNM evrelemesi 2009 yılında kullanıma girmiştir (1,3,15).

İyi bir evreleme hastaların beklen prognostiklerinin belirlenmesinde ve prognoza göre sınıflandırılmasında önemlidir. Bu sayede tedavi kararı vermede kılavuzluk yapar ve doğru tedavi stratejilerinin belirlenmesine olanak sağlar. 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminde birçok negatif yön ve problem mevcuttu. Bu problemler nedeniyle 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminin geliştirilmesi ve tekrar düzenlenme ihtiyacı doğmuştu. Bunun üzerine IASLC “Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi” adı altında bir proje gerçekleştirdi. Çalışma verileri ve istatistiksel analizler Amerika’da Seattle’da yer alan Kanser Araştırma ve Biyoistatistik merkezinde yapılmış ve yeni evreleme 2009 yılında kullanılmaya başlamıştır (1,4,15).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin biyolojik davranışı tamamen değişkendir. KHKDAK’nin biyolojik davranışının belirleyicilerinin bulunması en uygun tedavinin düzenlenmesinde bize rehber olacaktır. Literatürde küçük hücreli dışı akciğer kanserinin prognostik faktörlerinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Hastalığın evresinin, kilo kaybı ve performans durumunun önemli prognostik faktör olduğu defalarca gösterilmiştir (12,23–25).

Çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,323$).

Chansky ve ark. (26) yaptığı çalışmada cinsiyet ile sağkalım ilişkisi incelenmiş, erkeklerde sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde kadınlardan daha az olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Erkeklerde median sağkalım 40 ay bulunurken kadınlarda median sağkalım 66 ay olarak bulunmuştur.

Chansky ve ark. (26) yaptığı çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümör histolojik alt tipleri ile sağkalım arasında yapılan istatistiksel analizde sadece bronkoalveolar karsinomun diğer alt tiplere kıyasla anlamlı derecede uzun sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir ($p=0,006$). Diğer alt tipler arasında ise anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör histolojik alt tipleri ile sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,184$).

Çalışmamızda sadece bir olgu patolojik olarak bronkoalveolar karsinom olarak raporlanmış ve hasta 5 yıllık takip süresini tamamlamıştır. Her ne kadar sağkalım %100 olarak görünse de olgu sayısının az olması nedeniyle anlamlı istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Strand ve ark. (27) yaptığı çalışmada, çalışmaya dahil edilen olgular içerisinde en çok olgu migrasyonu Evre 2a'ya olmuştur. Eski evreleme sistemine göre bu grupta olgu sayısı %4,1'den %20,4'e çıkmış. İkinci büyük artış da Evre 3a grubunda izlenmiş. Evre 3a'da olgu sayısı %8,4'den %16,4'e çıkmış. Olgu sayısında azalma ise daha çok Evre 1b ve 2b'de izlenmiş. Olgu sayısı Evre 1b'de %38,6'dan %27,4'e düşerken Evre 2b'de %17,8'den %11,9'a düşmüştür. Değişiklik saptanmayan tek grup Evre 1a olarak saptanmıştır.

Suzuki ve ark. (28) yaptığı çalışmada, en çok olgu artışı Evre 2a'da olmuştur. Evre 2a da eski evreleme sistemine göre olguların %3,1'i varken yeni evreleme sistemine göre Evre2a'daki olgular tüm olguların %10,2'sini oluşturmuştur. En fazla migrasyon olan grup ise Evre 3b olarak saptanmış. Bu gruptaki olguların sayısı %17,4'ten %4,6'ya düşmüş. Bu gruptaki olgularının büyük çoğunluğunun Evre 3a'ya göç ettiği saptanmış. Yapılan çalışmada sadece Evre 1a'da değişiklik saptanmamış.

Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalara benzer gruplar arası migrasyon izlendi. En çok olgu artışı olan grup diğer çalışmalarda da olduğu gibi Evre 2a grubu olarak belirlendi. Eski evreleme sistemine göre Evre 2a'da ki olgu sayısı 3 (%2,1) iken 2009 yılında kullanılmaya başlanan yeni evreleme sistemine göre olgu sayısının 22 (%16,1)'ye yükseldiği gözlemlendi. Bir diğer artışta Evre 3a grubunda izlendi. Bu gruptaki olgu sayısında 1,5 kat artış

olduğu tespit edildi. En fazla olgu göçü ise Evre 1b ve 2b’de izlendi. Evre 1b’deki olgu sayısı %41,2 den %30,1’e düşmüş, Evre 2b’de ise %30,1’den %24,2’ye azalmıştır. Yapılan tüm çalışmalarda olduğu gibi Evre 1a da olgu sayısında değişiklik olmamıştır. Gruplar arasındaki olgu migrasyonu istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

Evreler arasındaki değişim göz önüne alındığında bu değişimin başlıca ve en önemli kaynağı T sisteminde meydana gelen değişikliklerdir. Bu değişiklikler içerisinde tümör çapının <2cm olması T1a, 2 - <3cm olması T1b, 3 - <5cm olması T2a, 5 - <7cm olması T2b ve >7cm olması T3 olarak belirlenmesi başlıca etkindir. Evre 2a’ya olan belirgin migrasyonun sebebi budur.

Chansky ve ark. (26) yaptığı çalışmada yeni evreleme sistemi ile patoloji sonucuna göre evrelenmiş olguların median sağkalımları ve 5 yıllık sağkalımları incelenmiş. Yapılan istatistiksel analize göre Evre 1a’ların median sağkalımı 95 ay (%66), Evre 1b’lerin median sağkalımı 75 ay (%56), Evre 2a’ların 44 ay (%43), Evre 2b’lerin 29 ay (%35) ve Evre 3a’ların 19 ay (%23) olarak bulunmuş. Yapılan istatistiksel analizde evre ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş ($p<0,001$).

Chansky ve ark. (26) yaptığı aynı çalışmada yeni evreleme sistemine göre alt grupları kendi içerisinde Evre 2a-1b ile, Evre 2b-2a ile, Evre 3a-2b ile sağkalım açısından karşılaştırılmış. Tüm evre karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0,001$).

Rami-Porta ve ark. (29) yaptığı çalışmada; patoloji sonuçları ile yeni evreleme sistemine göre evrelenmiş hastaların 5 yıllık sağkalım analizini yapmıştır. Çalışmada 5 yıllık sağkalımlar Evre 1a için %73, Evre 1b için %58, Evre 2a için %46, Evre 2b için %36, Evre 3a için %24, Evre 3b için %9 ve Evre 4 için %14 olarak saptanmıştır.

Strand ve ark. (27) yaptığı çalışmada da yeni evreleme ile sağkalım arasında benzer ilişki gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım sırasıyla Evre 1a’da %60,3, Evre 1b’de %57,9, Evre 2a’da %37,9, Evre 2b’de %31,2, Evre 3a’da %17,7, Evre 3b’de %13,3 ve Evre 4’te %14,4 tespit edilmiş. Eski evreleme sisteminde ise patolojik evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları Evre 1a’da %60,3, Evre 1b’de %53,3, Evre 2a’da %34,6, Evre 2b’de 30,3, Evre 3a’da %16,1, Evre 3b’de %18,8 ve Evre 4’te %20,8 olarak bulunmuş.

Strand ve ark. (27) yaptığı çalışmada; hem 6. hemde 7. TNM evrelemesinin alt gruplarını incelediklerinde ve 5 yıllık sağkalım analizini yaptıklarında alt gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlar. 6. evreleme sistemi ile 7. evreleme sistemi arasında evre ve sağkalım ilişkisi açısından bir gelişme olmadığını göstermişler.

Goldstraw ve ark. (31) yaptığı çalışmada 5 yıllık sağkalım ile patolojik evrelendirme arasındaki ilişki incelenmiş. Buna göre Evre 1a için beklenen 5 yıllık sağkalım %73, Evre 1b için %58, Evre 2a için %46, Evre 2b için %36, Evre 3a için %24, Evre 3b için %9 ve Evre 4 için %13 olarak bildirilmiş.

Goldstraw ve ark. (31) yaptığı çalışmada ayrıca eski evreleme sistemine göre de 5 yıllık sağkalım analizi yapılmış. 6. jenerasyon evreleme sistemine göre evrelendirilmiş olgulardaki bulunan 5 yıllık sağkalım Evre 1a için %50, Evre 1b için %43, Evre 2a için %36, Evre 2b için %25, Evre 3a için %19, Evre 3b için %7 ve Evre 4 için %2 olarak belirlenmiştir.

Goldstraw ve ark. (31) çalışmalarında 6. ve 7. TNM evreleme sistemleri kendi alt grupları içerisinde, bir alttaki ve bir üstteki grubu birbiri ile karşılaştırdı. Buna göre yeni evreleme sisteminde alt gruplar içerisinde her grup için 5 yıllık sağkalım istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuş ($p<0,001$). Eski evreleme sisteminde ise 1b-2a ve 2a-2b arasındaki 5 yıllık sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p=0,1978$ ve $p=0,4344$).

Detterbeck ve ark. (30) yeni evreleme sistemi üzerine yaptıkları çalışmada önerilen yeni sistemin birçok yenilik getirdiğini göstermişler. Getirilen yeniliklerin halen tartışmaya açık yönlerinin olduğunu ifade etmiş ve yeni evreleme sistemi ile oluşturulan grupların prognoz açısından daha belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise evre sağkalım arasındaki ilişkiyi irdelediğimizde, evre arttıkça 5 yıllık sağkalım oranının azaldığı hem 1997 hem de 2009 yılında kabul edilen evreleme sisteminde gösterildi. Bu evre ve sağkalım arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamda hem eski evreleme sisteminde ($p=0,017$) hem de yeni evreleme sisteminde ($p=0,028$) anlamlı olduğu görüldü.

Evre ve sağkalım arasındaki ilişki her iki evreleme sistemi içinde anlamlı olmakla beraber alt gruplar incelendiğinde alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı geçişler olmadığı bulundu.

Eski evreleme sistemine göre çalışmamıza dahil olan olgular evrelendirildiğin de ve ortalama yaşam süreleri göz önüne alındığında Evre 1a için ortalama sağkalım 54,5 ay, Evre 1b için 45,9 ay, Evre 2a için 42,2 ay, Evre 2b için 34 ay, Evre 3a için 34,2 ay, Evre 3b için 26,6 ay ve Evre 4 için 15 ay olarak bulundu. Evre alt grupları incelendiğinde Evre 2a-1b arasında ($p=0,992$), Evre 2b-2a arasında ($p=0,422$) ve Evre 3a-2b arasında ($p=0,977$) sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Olguları yeni evreleme sistemine göre evrelendirdiğimizde ise ortalama sağkalım süreleri Evre 1a için 54,5 ay, Evre 1b için 47,4 ay, Evre 2a için 40,8 ay, Evre 2b için 34,2 ay

ve Evre 3a için 34,9 ay olarak bulundu. Evre alt grupları incelendiğinde Evre 2a-1b arasında ($p=0,159$), Evre 2b-2a arasında ($p=0,582$) ve Evre 3a-2b arasında ($p=0,935$) sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

İncelenen tüm çalışmalarda genel olarak yeni evreleme sisteminin 5 yıllık sağkalım ve beklenen yaşam süresi konusunda üstün olduğunu göstermişler. Yapılan istatistiksel analizlerde alt gruplar incelendiğinde de gruplar arasında da değişimin eski evrelemeye göre daha anlamlı olduğu gösterilmiş. Strand ve ark. (27) yaptığı çalışmada ise yeni evrelemenin eski evrelemeye üstünlüğü sağkalım açısından gösterilememiş. Bizim çalışmamızda da eski evreleme sistemi ve yeni evreleme sistemi arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık ortaya konamamıştır. Bunda olgu sayımızın sınırlı olması yanında eski ve yeni evreleme sisteminde farklı olgu gruplarının olmamasıda neden olmuştur. Gruplar içerisinde aynı olguların olması, aynı evredeki olgular arasında sağkalım analizinin yapılmasına engel olmuştur.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmamızda 2000-2010 yılları arasında opere edilen 136 olgu eski ve yeni evreleme sistemine göre evrelendirilip sağkalım açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar şöyle sıralanmıştır;

1. Çalışma grubunu oluşturan 36 olgunun yaşları 30 ile 76 yıl arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 60,4 yıldır. Mortalite gözlenen 6 olgunun yaşları 53 ile 73 yıl arasındaydı ve ortalama 59,4 yıldır.
2. Çalışma grubumuzda mortalite gözlenen 35 olguda yassı hücreli karsinoma, 17 olguda adenokarsinoma tespit edilirken 2'şer olguda büyük hücreli ve adenoskuamoz hücreli karsinoma olarak tespit edildi. Bizim çalışmamızda mortalite ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p=0,184$).
3. KHDAK'nde hastalığın evresi sağkalımı etkileyen başlıca faktörlerdendir. Çalışmamızda 7. basım TNM evreleme sistemine göre olguların 18'i (%13,2) Evre IA, 40'ı (%29,4) Evre IB, 22'si (%16,2) Evre IIA, 33'ü (%24,3) Evre IIB, 23'ü ise (%16,9) Evre IIIA'ydı. Çalışmamızda mortalite ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,028$).
4. Altıncı basım TNM evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde de mortalite ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü. ($p=0,017$) Alt gruplar arasındaki sağkalım evre ilişkisine bakıldığında ise gruplar arasında hem eski evreleme sisteminde hem de yeni evreleme sisteminde sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5. Çalışma grubumuzun diğer çalışma gruplarına göre küçük ve takip süresinin kısa olması bizim çalışmamızın dezavantajıdır. Altıncı ve 7. basım TNM evreleme sistemleri karşılaştırılan aynı evreler için olgu sayısı az olduğundan birbirleriyle değil, her evreleme sistemindeki evreler kendi aralarında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmayı yapabilmek için daha geniş olgu serileri ve 5 yıllık takip sürelerine ihtiyaç vardır.

ÖZET

Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile ameliyat edilen olgular 7. tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemi ile evrenenerek, yeni ve eski tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sisteminin sağkalım ilişkisi açısından irdelenmiştir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 1 Ocak 2010 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile ameliyat edilen 136 olgu çalışmaya alındı. Çalışma grubunu oluşturan 136 olgunun; dokuzu kadın (%6,62), 127'si (%93,38) ise erkekti. Olguların yaş aralığı 30–76 yıl ve yaş ortalaması 59,4 yıldır.

Histopatolojik incelemede olguların 88'inde yassı hücreli karsinoma (%64,8), 41'inde adenokarsinoma (%30,2), dördünde adenoskuamöz hücreli karsinoma (%2,9), birinde bronkoalveoler karsinoma (%0,7), ikisinde de büyük hücreli karsinoma (%1,4) tespit edildi. Mortalite ile tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p=0,184$).

Yedinci basım tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemine göre olguların 18'i (%13,2) Evre IA, 40'ı (%29,4) Evre IB, 22'si (%16,2) Evre IIA, 33'ü (%24,3) Evre IIB, 23'ü ise (%16,9) Evre IIIA'ydı. Bizim çalışmamızda mortalite ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,028$). 6. basım tümör boyutu ve yerleşimi, lenf nodu tutulumu ve metastaz evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde de mortalite ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,017$).

Alt gruplar arasındaki sağkalım evre ilişkisine bakıldığında ise gruplar arasında hem eski evreleme sisteminde hem de yeni evreleme sisteminde sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışma grubumuzda sağkalımı etkileyen en önemli faktör evre olarak ortaya çıkmıştır. Eski ve yeni evreleme sistemi karşılaştırıldığında alt gruplar ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Ancak çalışma grubunun diğer çalışma gruplarına göre küçük ve takip süresinin kısa olması bizim çalışmamızın dezavantajıdır. Bu nedenle yeni evreleme sisteminin sağkalıma etkisinin araştırıldığı, daha çok hastayı kapsayan, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: TNM evrelemesi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, sağkalım

THE NEW TNM STAGING SYSTEM ON OPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER FOR SURVIVAL

SUMMARY

In our study, the cases that have been operated due to the diagnosis of non-small cell carcinoma of lung were staged by the 7th edition of the TNM staging system and analyzed with compare to the survival association between previous and new TNM systems.

Between January 1, 2000 and January 1, 2010, 136 patients operated with diagnosis of non-small cell carcinoma at Trakya University, Medical Faculty, Department of Thoracic Surgery. The 136 cases composing the study group included 9 female (6,62%) and 127 male (93,38%) cases. The age range was 30-76 years with a median age of 59,4 years.

Histopathological examination revealed squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamous cell carcinoma, bronchioalveolar carcinoma and large cell carcinoma in 88 (64,8%), 41 (30,2%), 4 (2,9%), 1 (0,7%) and 2 (1,4%) cases, respectively. There is no statistically significant difference between mortality and tumor type ($p=0,184$).

According to the seventh edition of the TNM staging system, of the cases; 18 (13,2%), 40 (29,4%), 22 (16,2%), 33 (24,3%) and 23 (16,9%) were Stage IA, Stage IB, Stage IIA, Stage IIB and Stage IIIA, respectively. A statistically significant difference was found between mortality and tumor stage in our study ($p=0,028$). Also, a statistically significant difference between mortality and tumor stage ($p=0,017$) was revealed with the sixth edition of TNM.

There is no statistically significant difference between the subgroups survivalcomparing 6th edition of TNM and 7th editon of TNM.

As a conclusion, tumor stage was found the most important factor affecting survival in our study group. There is no statistically significant difference between the subgroups comparing previous and new staging systems. However, smaller size cases and shorter follow-up period of the study group than the others were disadvantage. Therefore, further studies are needed to asses new staging systems on survival including more cases within longer follow-up periods.

Key words: TNM staging, non-small cell carcinoma of lung, survival.

KAYNAKLAR

1. Yurdakul AS. Akciğer kanserinde yeni evreleme sistemi. Türk Toraks Dergisi 2010;11:173-80.
2. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. 2004-2006 yılları Türkiye Kanser insidansı raporu. Ankara:2006.
3. Akciğer kanseri (Editorial). Toraks Dergisi 2006;1-35.
4. Aydın A, Ece T, Topuz E. Akciğer kanseri tanı-tedavi-takip Antakya konsensus raporu 2010. İstanbul:Nobel tıp kitabevleri, 2010:3.
5. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. Engin K, Özyardımcı N (Editörler). Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar'ında. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001:50-6.
6. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no:582, Ankara 1997.
7. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-1994: first results from İzmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83-92.
8. Öztürk S, Dizbay Sak S. Akciğer karsinomlarının patolojisi. Ötken İ, Güngör A (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s.1077-98.
9. Halilcılar H, Tatar D, Ertuğrul G. Epidemiyoloji. Akkoclu A, Öztürk C (Editörler). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım'ında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
10. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroglu A (Editörler). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi'sinde. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.

11. Cangır AK. Akciğer kanseri epidemiyoloji ve etyoloji. Ökten İ, Güngör A (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s.1061-76.
12. Koçal S. T1-T3N0M0 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Histopatolojik Faktörlerin Sağkalıma Etkisi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
13. Saltürk C. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Klinik ve Patolojik Evrelerin Karşılaştırılması (tez). İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
14. Yılmazbayhan D. Akciğer tümörlerinde patoloji. Yüksel M, Kalaycı NG (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. s.203-21
15. Cangır AK, Öztürk S, SAK S, Han S. Akciğer kanseri. Ökten İ, Güngör A (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s.1076-1111
16. Işıtmangil T. IASLC akciğer kanseri evrelendirme projesi: küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TNM sınıflandırmasının yedinci düzenlemesi için öneriler. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2008;16(1):58-64.
17. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Porta RR, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology 2009;4(5):568-77.
18. Songur N, Kuru B, Ok U. İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. Türk Toraks Dergisi 2005;6(2):91-7.
19. Fazlıoğlu M. Opere Edilmiş Göğüs Duvarı İnvazyonu Olan Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Sağkalımı Etkileyen Faktörler (tez). İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
20. Bekci TT, Erdal N. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen faktörlerin analizi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2006;4(3):19-23.
21. Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J et al. Blood Vessel and Lymphatic Vessel Invasion in Resected Nonsmall Cell Lung Carcinoma. Correlation with TNM Stage and Disease Free and Overall Survival. Cancer 1996;78(10): 2111-8.
22. Mc Namee JC, Strauss MG, Sugarbaker AJ. Akciğer kanseri genel bakış (çeviri: A. E. Balcı). Yüksel M (Editör) Erişkin Göğüs Cerrahisi'nde. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2011. s.508-23.
23. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, Xiu LZ, Wang LJ, Sen Zhao et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1999;23:143-52.

24. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A, Santos AR, Coelho M, Monques A. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13(3):253–67.
25. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15(1):67–77.
26. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Meerbeeck JV, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4: 792–801.
27. Strand T-E, Rostad H, Wentzel-Larsen T, von Plessen C. A population-based evaluation of the seventh edition of the TNM system for lung cancer. *Eur Respir J.* 2010; 36: 401–7.
28. Suzuki M, Yoshida S, Tamura H, Wada H, Moriya Y, Hoshino H et al. Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009;36:1031-6.
29. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Cardiovasc. Surg.* 2009;15:4-9.
30. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009;136:260-71.
31. 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;2:706–14.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUBADK 2011/46				
	PROTOKOL ADI	Operable Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Yeni TNM Evrelemesinin Sürvi Üzerine Etkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Altınur KARAMUSTAFAOĞLU				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☐ Ulusal ☐ Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05/ 08	Tarih: 23.02.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında görevli Yrd. Doç. Dr. Altınur KARAMUSTAFAOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mustafa KUZUCUOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendiği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Umit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan