

Patolojik N2'li Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Cerrahi Sonuçlar ve Prognostik Faktörler

Zeki Kılıçaslan¹, Göksel Kalaycı², Dilek Yılmazbayhan³, Halim İşsever⁴, Turhan Ece¹, Şükrü Dilege², Levent Tabak¹

¹ İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; ² Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı;

³ Patoloji Anabilim Dalı; ⁴ Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÖZET

Patolojik N2'li evre IIIA akciğer kanserli olguların cerrahi tedavisi tartışmalıdır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi servisinde Ocak 1990 ile Aralık 1999 tarihleri arasında bronş kanseri nedeniyle komplet rezeksiyon uygulanan 385 hasta içinden patolojik N2'si olan 51 hastada cerrahi sonuçlar ve prognostik faktörler araştırıldı. Postoperatif 30 gün içinde ölen 2 olgu çalışma dışı bırakıldığında kalan 49 olgunun 41'i T2N2MO, 6'sı T3N2MO ve 2'si T1N2MO hastalığa sahipti. Tümörün histolojik tipi, 30 vakada skuamöz hücreli karsinom, 16 olguda adenokarsinom, 3 olguda ise diğer tipler idi. Yirmi altı olguya pnömonektomi, 19 olguya lobektomi ve 4 olguya bilobektomi uygulanmıştı. Olguların 29'unda operasyon sonrası radyoterapi yapıldığı saptandı, diğer olgulara ait kayıt elde edilemedi. Kırk dokuz olguda kümülatif 5 yıllık yaşam süresi %22.18±0.69 olarak bulundu. Sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom histolojik tipindeki hastalar arasında fark saptanmadı. Patolojik mediasten lenf bezi tek seviyede olan olgularda (n:23) 5 yıllık kümülatif yaşam %35.5 iken, multipl seviyede olanlarda (n: 9) 5 yıl yaşayan olgu yoktu ve bu hastalarda 3 yıllık yaşam süresi %14 idi. Kapsül invazyonu olmayan olgularda (n:15) 5 yıllık yaşam %38 iken, kapsül invazyonu olan olgularda (n:17) bu rakam %8.5 idi. Sonuç olarak, patolojik N2'li Evre IIIA küçük hücreli olmayan akciğer kanserli olgularda multipl seviyede lenf bezi tutulumu ve kapsül invazyonu kötü prognoz faktörleri olarak gözükmektedir.

Anahtar sözcükler: patolojik N2 hastalık, prognostik faktörler, multipl seviyede lenf bezi tutulumu, kapsül dışı invazyon

Toraks Dergisi, 2001;2(2):9-12

ABSTRACT

The Results of Surgical Treatment and Prognostic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Pathologic N2 Disease

Surgical treatment of non-small cell lung cancer with pathologic N2 disease still remains controversial. The prognostic factors and results of surgical treatment are investigated in 51 patients with pathologic N2 among 385 lung cancer patients who had underwent total resection for lung cancer between 1990 and 1999 at İstanbul Medical Faculty. Two patients excluded from the study because they died within 30 days postoperatively, among 49 remaining patients 41 were T2N2MO, 6 were T3N2MO and 2 were T1N2MO. The histologic cell types in these 49 patients were squamous cell carcinoma in 30, adenocarcinoma in 16 and other types in three. Pneumonectomy, lobectomy and bilobectomy were performed in 26, 19 and four patients respectively. The cumulative 5 year survival in 49 patients was 22.18±0.69%. There was no difference in survival between patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The cumulative 5-year survival was 35.5% in 23 patients with single level N2, in contrast this was zero in patients with multipl level N2 and 3-year survival rate in these patients was 14%. The cumulative 5-year survival in patients without extracapsular spread in N2 was 38%, in contrast this was 8.5% in patients with extracapsular spread in N2. In conclusion, in non-small cell lung cancer patients with pathologic N2 disease, multiple level lymph node involvement and extracapsular spread appear to be unfavorable prognostic factors

Key words: pathologic N2 disease, prognostic factors, multipl level lymph node involvement, extracapsular spread

Yazışma adresi: Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan
İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çapa, 34390, İstanbul
Tel: 0212 533 43 64, Faks: 0212 635 27 08
e-posta: zkaskan@escortnet.com

GİRİŞ

Akciğer kanseri, tüm ülkelerde erkeklerde ve bazı ülkelerde kadınlarda da kanserden ölümün en önemli sebebidir ve bu olguların ortalama 5 yıllık sağkalım oranı hâlâ %10 civarın-

dadır [1]. Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere rağmen çok az olgu bundan yararlanabilmektedir. Potansiyel olarak cerrahi girişim yapılabilecek olguların %25 - %30'unda mediastinal lenf bezlerinin tutulduğu hesaplanmıştır [2]. Mediastinal lenf bezlerine metastaz akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine çok etkilidir. Mediastinal lenf bezi tutulumu olan olguların prognozu mediastinal tutulumu olmayan olgulardan çok düşük olduğu için patolojik N2 olan olgularda cerrahi tedavi hâlâ tartışmalıdır. Bu nedenle, bu olgularda cerrahi tedavi başarısının ve prognostik faktörlerin belirlenmesi tüm akciğer kanserlerinde yaşam beklentisinin iyileştirilmesi üzerine etkili olacaktır.

Bu çalışmada torakotomi ile patolojik N2 saptanan ve komplet rezeksiyon uygulanan 49 olguda prognoz ve prognozu etkileyen faktörler geriye dönük olarak araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesinde Genel Cerrahi Anabilim Dalında Ocak 1990 ile Aralık 1999 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle komplet rezeksiyon yapılmış 385 hastanın kayıtları gözden geçirildi. Cerrahi girişimden önce hastaların akciğer ve beyin tomografileri çekilmiş, uzak metastaz taraması için kemik sintigrafileri rutin olarak yapılmıştı. Cerrahi komplet rezeksiyon, hiler ve mediastinal lenf bezleri ile birlikte lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi yapılması olarak kabul edildi. Olguların bir kısmında sadece ele gelen mediastinal lenf bezleri çıkarılmış iken bazılarında mediastinal lenf küretajı gerçekleştirilmişti. Aynı seviyede multipl patolojik lenf bezi olan olgular bu çalışmada tek metastatik odaklı olgular olarak kabul edildi. Mediastinal lenf bezlerinin mikroskopik incelemesinde tümörün kapsül dışına yağ dokuya çıktığı görülmüşse bu olgular kapsül dışı lenf bezi invazyonu var olarak kodlandı. Hastaların evrelendirilmesi yeni uluslararası akciğer kanserleri sınıflamasına göre yapıldı [3-5]. Histolojik tiplere Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre belirlendi [4].

Üç yüz seksen beş hastanın 51 tanesinde patolojik N2 tespit edilmişti. Olguların sadece iki tanesine operasyon öncesi mediastinoskopi yapılmış ve bir olguda N2 tutulumu saptanmıştı. Operasyona bağlı nedenlerle postoperatif 30 gün içinde ölen iki hasta (postoperatif erken mortalite oranı %3.9) çıkarıldıktan sonra kalan 49 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Operasyon öncesi N2 tutulumu saptanan bir olguya neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştı. Operasyon sonrası 29 olguya radyoterapi uygulandığı tespit edildi, diğer olguların operasyon sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi kayıtlarına ulaşılamadı. Hastalar ilk iki yılda her üç ayda bir, daha sonra 5. yıla kadarki sürede 6 ayda bir

poliklinik kontrolüne alındılar. Kontrollerde rutin olarak fizik muayene, akciğer grafisi ve kan biyokimyası kontrolü yapıldı. Gerektiği zaman akciğer tomografisi, kemik sintigrafisi, batın ultrasonografisi ve bronkoskopi uygulandı.

Operasyon sonrası yaşam süresi SPSS programı ile Kaplan ve Meier metodu kullanılarak hesaplandı. Çeşitli değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkisinin hesaplanmasında log-rank testi kullanıldı, p <0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

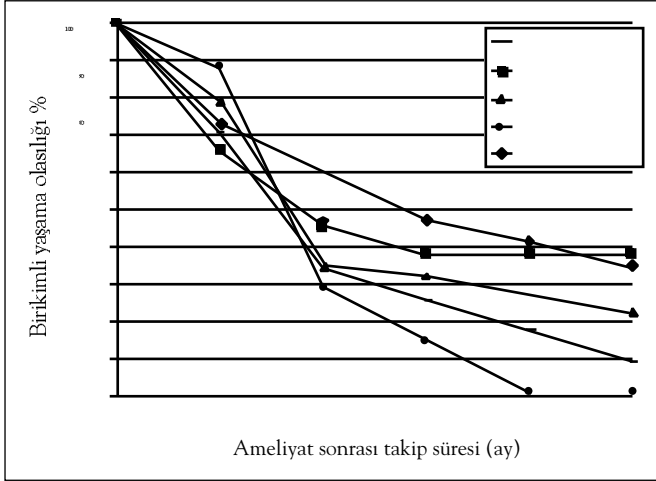
Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kırk beşi erkek 4'ü kadın olan hastaların yaş ortalaması 57. 6 (37- 78) yıldır. Tümör, olguların 28'inde sol, 21'inde sağ akciğerde idi. İki olguda T1, 41 olguda T2 ve 6 olguda T3 olarak kodlanmıştı. Histopatolojik olarak sınıflandırıldığında tümörlerin 30'u skuamöz hücreli karsinom, 16'sı adenokarsinom, 2'si büyük hücreli karsinom ve bir tanesi adenoskuamöz karsinom olarak değerlendirildi. Olguların 26'sında pnömonektomi, 19'unda lobektomi ve 4'ünde bilobektomi gerçekleştirilmişti.

Kırk dokuz olgunun son değerlendirme tarihi olan Ekim 2000'de 7'si (%14) yaşamaktaydı. Hastaların 35'i (%71.4) ölmüş, 7'si (%14) ise takip dışı kalmıştı. Kırk dokuz olgunun 60 ay son alınmak üzere ortalama sağkalım süresi 28

Tablo 1. N2'li KHDAK olgularının özellikleri

Ortalama yaş (yıl)	57. 6 (37 -78)
Cinsiyet (E/K)	45/4
Tümörün yeri (sol/sağ)	28/21
Histolojik tip	
Skuamöz hücreli karsinom	30
Adenokarsinom	16
Büyük hücreli karsinom	2
Adenoskuamöz karsinom	1
Patolojik evre	
T 1 N2 M0	2
T 2 N2 M0	41
T 3 N2 M0	6
Rezeksiyon tipi	
Pnömonektomi	26
Lobektomi	19
Bilobektomi	4

aydı (%95 GA, 21.9- 34.0). Bütün olguların 5 yıllık kümülatif yaşama şansı 22.18 ± 0.6 olarak bulundu. Kırk dokuz olgunun kümülatif bir yıl yaşama şansı %79, iki yıl %34, üç yıl %32, 4 yıl %25'ti (Şekil 1).



Şekil 1. Opere N2 akciğer kanserinde sağkalım oranları

Otuz bir skuamöz akciğer kanserli olgunun ortalama sağkalım süresi 28.9 ay (%95 GA, 21.1 - 36.6) idi. Bu olguların kümülatif 5 yıllık yaşama şansı 23.9 ± 0.8 bulundu. Kalan olguların ortalama sağkalım süresi 23.6 ay (%95 GA, 16.2 - 31.0) olarak saptandı. Bu 18 olgunun kümülatif 5 yıl yaşama şansı 24 ± 15 idi.

Yeterli patolojik kaydı olan 32 olgu içinde tek seviyede lenf bezi tutulumu olan 23 olgunun ortalama sağkalım süresi 33.4 ay (%95 GA, 23.8- 43.1) ve 5 yıllık yaşam şansı 35 ± 10.7 olarak bulundu. Multipl seviyede lenf bezi tutulumu olan 9 olgunun ise ortalama sağkalım süresi 24.2 ay (%95 GA, 15.7- 33.2) idi ve bu olgular içinde 5 yıl yaşayan olgu yoktu. Bu iki grup arasındaki sağkalım süresi açısından fark anlamlı değildi (log rank P: 0.28).

Ayrıntılı patolojik kaydı olan 32 olgu içinde kapsül dışına taşın lenf bezi tutulumu olan 17 olgunun ortalama sağkalım süresi 24.9 ay (%95 GA, 15.6- 34.1) ve 5 yıl yaşama şansı (8.5 ± 0.79) bulundu. Kapsül invazyonu saptanmayan 15 olgunun ise ortalama sağkalım süresi 29.9 ay (%95 GA, 17.2- 42.5) ve 5 yıl yaşama şansı 38 ± 12.8 idi. Bu iki grup arasında 5 yıllık yaşama şansı açısından anlamlı fark bulunmadı (log rank P: 0.4). Yeterli sayıda T3 olgu olmadığından bu olgular diğer olgular ile karşılaştırılmadı.

TARTIŞMA

Bronş kanserli olgularda mediastinal lenf bezi metastazının varlığı önemli bir prognostik faktördür ve bu olguların cer-

rahi tedavisi tartışmalıdır. Çalışmamızda komplet cerrahi rezeksiyon uygulanan patolojik N2'li olgularda cerrahi girişim sonrası kümülatif 5 yıllık sağkalım oranı %22 olarak bulundu ve multipl seviyede lenf bezi tutulumu olan veya patolojik lenf bezlerinde kapsül dışı yayılımı olan olgularda prognoz daha kötü olduğu saptandı.

Patolojik N2 olarak sınıflanan hastalar aslında geniş bir spektrum oluşturur. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık yaşama şansı çeşitli faktörlere bağlı olarak %19.2 ile %30 arasında değişmektedir [5-6-7-8]. Bu olgular içinde makroskopik olarak görülebilen lenf bezi metastazlı olgular bulunduğu gibi lenf bezlerinde mikrometastaz olan olgular da vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu olgulardaki prognostik faktörler ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Çeşitli kaynaklarda klinik olarak N2 saptanan olgularda prognoz, N2 tanısı cerrahide konan olgulara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir. Suziki ve arkadaşları klinik N2 olgularda 5 yıllık sağkalım oranını %7 bulurken, diğer olgularda bu oranı %43 olarak saptamışlardır [9]. T3N2M0 olguların T1-2N2M0 olgulara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [10]. Bu çalışmada az sayıda T3 olgu olduğu için bu olgularla diğerlerinin sağkalım beklentileri karşılaştırılmadı. Yapılan bir metaanalizde skuamöz hücreli karinomların daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmişse de [11], bu çalışmada olduğu gibi bazı serilerde de patolojik tipler arasında sağkalım oranı açısından bir fark bulunmamıştır [9, 12].

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da tek seviyede lenf bezi tutulumu olanlarla multipl seviyede lenf bezi tutulumu olan olgular arasında sağkalım açısından belirgin fark vardı (%35'e karşılık %0). Multipl seviyede lenf bezi tutulumunun kötü prognozu gösterdiği başka çalışmalarda da ortaya konmuştur [5, 9, 12]. Watanabe ve arkadaşları tek seviye lenf bezi tutulumunda 5 yıllık sağkalım oranını %34.8 olarak bulurken, multipl seviyede lenf bezi tutulumu olan olgularda bu oranı %9.4 olarak saptamışlardır [5]. Çalışmamızda bu farklılığın anlamlı olmamasının bir nedeni tüm olgularda komplet mediastinal küretaj olmaması, dolayısıyla bazı multipl seviye mediastinal tutulumların tek seviye tutulum şeklinde belirlenmesi olabilir.

Bizim serimizdeki diğer bir bulgu da metastatik mediastinal lenf bezlerinde kapsül dışı yayılım varlığında prognoz daha kötü olmasıdır. (%38'e karşılık %8.5). Bu konuda varolan sınırlı sayıda çalışmada, Riquet ve arkadaşları ekstrakapsüler yayılımın sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerse de, aynı çalışmada tek seviyede lenf bezi tutulumu ile multipl seviyede tutulum arasında %26.3 ve %8.3 gibi çok belirgin bir fark bulunmuştur [13]. Bu bulgu oldukça düşündürücüdür zira birden fazla seviyede normal büyüklükteki lenf bezlerinde metastaz saptanan olgularda cerrahi sonuçlar

“bulky” tarzında tek veya multipl seviyede N2 saptanan olgulara göre daha iyidir; lenf bezinin büyük olması ekstra-kapsüler yayılımın bir göstergesidir [14]. Bollen ve arkadaşları da cerrahi uygulanan N2 olgularda tek düzeyde ve ekstra-kapsüler tutulumu olmayanlarda prognozun belirgin şekilde daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. [15]

Multipl seviyede lenf bezi tutulumunun ve kapsül dışı tümör yayılımının kötü prognoz işareti olması bu faktörlerin belirlenebilmesi açısından preoperatif dönemde invazif mediastinal evrelemenin ve cerrahi sırasında komplet mediastinal küretajın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Eğer olanak bulunabilirse invazif mediastinal evreleme yerine ya da mediastinal küretaj veya sampling kararı için invazif olmayan bir yöntem olan [18] F fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin kullanılıp kullanılmayacağı ise henüz araştırma konusudur.

KAYNAKLAR

1. Wingo PA, Tong T, Bolden BA. Cancer statistics 1995. *Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
2. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB. Prospective study of 445 lung cancer carcinomas with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:390-9.
3. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Willey-Liss; 1997. P. 93-7.
4. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. 3rd ed. Berlin-Heidelberg, Springer Verlag, 1999.
5. Watanabe Y, Hayashi, Shimizu J, Oda M, Iwa T: Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest* 1991; 100:423-8.
6. Martini N, Flehinger B J. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:1037-46.
7. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603-10.
8. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:19-28.
9. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:145-53.
10. Jasem J, Skowski J, Dziadziuszko R. et al. Result of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1141-6.
11. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer* 1998;19:3-13.
12. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:270-5.
13. Riquet M, Manac’h D, Saab M, et al. Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:300-4.
14. Gross BH, Glazer GM, Orringer M, et al. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 1988;166:71-4.
15. Bollen EC, Theunissen PH, van Duin CJ, et al. Clinical significance of intranodal and extranodal growth in lymph node metastases of non-small cell lung cancer. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28:97-102.

DÜZELTİ

Dergimizin Nisan 2001 sayısında, “Araştırma” başlığı altında sunulması gerekirken, “Ankilozan Spondilitli Olgularda Akciğer Tutulumunun Akciğer Grafisi, Solunum Fonksiyon Testi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile Araştırılması (Faruk Şendur, Fisun Karadağ, Orhan Çildağ, Ayşegül Başar, Tuncay Yıldırım)” başlıklı yazı “Olgu Sunumu” olarak,

“Aktif Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Hızlı İmmünokromotografik Testin (ICT) Tanısal Değeri (Onur Fevzi Erer, Can Biçmen, Cenk Kıraklı, Serir Aktoğu, Nermin Florat, Gültekin Tibet)” başlıklı yazı “Derleme” olarak yayımlanmıştır,

Düzeltilir, özür dileriz.