Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi

The New Lung Cancer Staging System

Ahmet Selim Yurdakul

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Akciğer kanserinin tedavisindeki ilk aşama hastalığın evresinin tanımlanmasıdır. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASCL), 1997 yılında tanımlanan uluslararası evreleme sisteminde birçok problem bulunduğundan dolayı yeni bir akciğer kanseri evreleme projesi gerçekleştirmiştir. Bu makalede, Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Birliği (AJCC) tarafından da kabul edilen akciğer kanserinde yeni evreleme sistemindeki tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) ifadeleri ve evre gruplarının tanımı için IASCL tarafından oluşturulan Uluslararası evreleme komitesinin önerileri özetlenmiştir.

(Tur Toraks Der 2010; 11: 173-80)

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, evreleme, TNM

Geliş Tarihi: 17. 11. 2009 Kabul Tarihi: 28. 06. 2009

ABSTRACT

The first step of the treatment of lung cancer is the definition of the stage of the disease. International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) established the new lung cancer staging project, because there were many problems with the 1997 international staging system. In this article, we summarized the recommendations of International Staging Committee which was established by IASCL for the definitions for the tumor, node, metastasis (TNM) descriptors and the staging groups in the new lung cancer staging system, which have been accepted by the Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

(Tur Toraks Der 2010; 11: 173-80)

Key words: Lung cancer, staging, TNM

Received: 17. 11. 2009 Accepted: 28. 06. 2009

Akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dünyada başta gelen malignitedir ve 2002 yılı itibarı ile 1.35 milyon yeni vaka ile tüm yeni saptanan kanserlerin %12.4'ünü temsil etmektedir. Aynı zamanda, 1.18 milyon ölüm ile kanserden ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır [1,2]. Türkiye'de yaşa standardize edilmiş akciğer kanseri insidansı; erkeklerde yüzbinde 75.8, kadınlarda yüzbinde 9.6'dır [3]. Bu kadar sık görülen akciğer kanserinin tanı ve tedavisinde de yıllar içinde gelişmeler olmaktadır. Akciğer kanserinin tedavisindeki ilk adım hastaların doğru bir şekilde evrelemesinin yapılmasıdır. Evreleme sisteminin amaçları;

- İletişim için yaygın ve aynı bir dilin kullanımını sağlamak,
- Homojen hasta gruplarını elde etmek,
- Benzer yaşam sürelerine sahip grupları tanımlamak,
- Tedavi algoritimlerinin seçiminde evre gruplarına göre karar vermek,
- Benzer biyolojik davranış gösteren grupları tanımlamaktır.

Akciğer kanserinde evreleme çalışmaları yıllar içinde farklılıklar göstermiştir. Primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutuluma (M) dayalı akciğer kanserinin sınıflandırıldığı ilk sistem Denoix tarafından 1946 yılında önerilmiştir [4]. Ancak bu yapılan ilk öneri esas olarak cerrahlar tarafından kullanılmaktaydı. Çünkü o yıllardaki en etkili tedavi şekli sadece cerrahi idi. 1953 yılında Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (UICC) TNM sistemine dayalı tümörlerin anatomik sınıflandırılması için bir komite kurdu. 1968 yılında bu komite malign tümörlerin TNM sınıflandırılmasını ilk kez yayınladıktan sonra 1973 yılında Amerikan Kanser Birliği (AJCC) TNM sistemine dayalı olarak kendi sınıflandırmasını yaptı ve tümörleri üç evreye ayırdı. Evre I ve II operabl, evre III ise inoperabl tümör olarak sınıflandırıldı. 1974 yılında da Mountain ve arkadaşları "akciğer kanserinin klinik evrelemesi için bir yöntem" başlıklı çalışması ile 2155 küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastada TNM evreleme sistemini yayınladı ve prognozun evrelemedeki rolünü gösterdi (Tablo 1) [5].

1986 yılında ise evreleme sisteminde 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 2) [6].

Uluslararası evreleme sistemi olarak kabul edilen bu sınıflandırma 1997 yılında 5319 hastanın verileri değerlendirilerek ikinci kez düzenleme yapıldı [7]. Bu düzenlemede primer tümörle aynı lob içerisinde yer alan satellit

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ahmet Selim Yurdakul, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 202 61 35 E-posta: ayurdakul@gazi.edu.tr
doi:10.5152/ttd.2010.28

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 3).

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 (Alt gruplar için oldukça az sayıda hasta bulunması)
- Kullanılan verilerin üzerinden uzun bir zamanın geçmiş olması
- Kullanılan verideki hastaların çoğunun cerrahi olarak tedavi edilmiş olması
- İnternal ve eksternal geçerliliklerinin yapılmamış olması

Tablo 1. Mountain ve arkadaşlarının 1974'de KHDAK'li hastalarda önerdiği TNM evreleme sistemi

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

Tablo 2. UICC ve AJCC'nin TNM evreleme sistemindeki ilk düzeltmesi

Evre	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	-	-
Evre 0	in situ karsinom	-	-
Evre I	T1-2	N0	M0
Evre II	T1-2	1	M0
Evre IIIA	T1-2	N0-2	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0-2	M0
	T1-3	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 3. 1997 yılında önerilen TNM sınıflandırması

Evre	TNM
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

- Hastaların değerlendirilmesinde modern görüntüleme tekniklerinin kullanılmamış olması
- Hastaların tedavisinde modern tedavi yöntemlerinin ve multimodal tedavilerin kullanılmamış olması olarak belirtilmiştir.

Bu problemler nedeniyle 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminin geliştirilmesi ve tekrar düzenlenme ihtiyacı doğmuştur. Bunun üzerine Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer) "Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi" adı altında bir proje gerçekleştirdi. Bu proje için İngiltere'den P. Goldstraw başkanlığında bir ekip kuruldu ve bazı parametreler için alt komiteler oluşturuldu [8,9]:

A. T tanımlayıcısı: Rami-Porta ve ark.
B. N tanımlayıcısı: Rusch ve ark.
C. M tanımlayıcısı: Postmus ve ark.
D. Prognostik faktörler: Sculier ve ark.
E. Nodal yapı: Tsuchiya ve ark.
F. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK): Shepherd ve ark.
G. Güvenilirlik ve methodoloji: Groome ve ark.

Bu çalışma için 1990-2000 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı konulan "Hasta kayıtları", "Klinik çalışmalar", "Cerrahi seriler" ve "Hastane serilerini" içeren veriler kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar 20 ülke, 45 farklı kaynaktan minimum ortalama 5 yıllık takip edilmiş olan toplam 100.869 olguyu kapsamakta idi. 100.869 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 [8-10].

A) T tanımlayıcısında önerilen değişiklikler

Çalışmaya alınan 100.869 olgudan T tanımlayıcısı kriterlerine uyan 18.198 olgu inceleme için değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalar Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'yı içeren dört farklı coğrafi bölgeden bildirilen hastalardı. Değerlendirmeye alınan olgulardan 5760 olgu klinik T tanımlayıcısı, 15.243 olgu ise patolojik T tanımlayıcısı olarak değerlendirmeye alınmıştır ve metastatik olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır. Patolojik T tanımlayıcısı olarak incelenen olguların %64'ü pN0, %19'u pN1, %17'si pN2, %0.5'i pN3 ve %0.3'ü pT4Nx olarak sınıflandırılmıştır. Tümör boyutu açısından yapılan incelemeler sonucunda tümör boyutunun kuvvetli bir prognostik faktör olduğu ve farklı boyutlardaki tümörlerin farklı prognozlara sahip olduğu görülmüştür. Değerlendirmeler sonucunda 2, 3, 5 ve 7 cm boyutlarının istatistiksel olarak anlamlı farklı bir prognoza sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4). Sağkalım sonuçları boyuta göre değerlendirildiğinde, T1 (≤3cm), T2 (3cm<tümör<7cm), T3 (>7cm) grupları oluşturulmuştur. Aynı zamanda T1 tümörler T1a

(≤2cm) ve T1b (2cm<tümör≤3cm); T2 tümörler ise T2a (3cm<tümör≤5cm) ve T2b (5cm<tümör≤7cm) olarak ikiye ayrılmıştır [11].

1997'deki TNM sınıflamasına göre tümör boyutu haricinde çalışmaya alınan T3 ve T4 olgular ise;

1. pT3
2. Aynı lobda tümör nodülü nedeniyle pT4 olanlar
3. Plevral yayılım nedeniyle pT4 olanlar
4. Diğer nedenlerle pT4'ler
5. Aynı taraf akciğerde tümör nodülü nedeniyle pM1 olgular olmak üzere 5 grup altında incelenmiştir.

Yapılan değerlendirmeler sonuçunda aynı lob içinde yer alan satellit tümörlerin yaşam sürelerinin diğer nedenlerle T4 olarak sınıflandırılan gruplardan daha iyi olduğu ve T3 grubundaki olgular ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (Tablo 5) [11].

Aynı zamanda klinik olarak karşımıza çok sık çıkan malign plevral efüzyonu olan hastalar detaylı olarak incelendiğinde yaşam sürelerinin diğer nedenler ile T4 olarak kabul edilen olgulara göre çok daha kısa olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde aynı lobda ayrı tümör nodülleri T3, aynı tarafta farklı lobdaki tümör nodülleri T4 ve klinik plevral yayılım saptanan olgular M1a olarak kabul edilmiştir [11]. Visseral plevra invazyonu, kısmi atelektazi gibi diğer T2 olguları ve diğer nedenlere bağlı T3 ve T4 olguların sayısı çok az olduğu için değerlendirmeler yapılamamıştır.

T tanımlayıcısındaki yapılan değişiklikler özetlenecek olursa;

1. Tümör ≤3cm ise — T1
   a. Tümör ≤2cm — T1a
   b. 2cm<tümör≤3cm — T1b
2. 3cm<tümör≤7cm ise — T2
   a. 3cm<tm≤5cm — T2a
   b. 5cm<tm≤7cm — T2b
3. Tümör >7cm ise — T3
4. Aynı lobda ayrı tümör nodülleri — T3
5. Aynı tarafta farklı lobda yer alan tümör nodülleri — T4
6. Klinik plevral yayılım saptanan olgular — M1a

B) Lenf bezi (N) tanımlamasında yeni öneriler:

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde lenf bezi tutulumunun önemi çok büyüktür. 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. N1 ve N2 alt gruplarının yaşam sürelerinin analizi için indüksiyon tedavisi uygulanmamış, başarılı bir cerrahi uygulanan ve R0 rezeksiyon yapılan 2876 pN1 ve pN2 olguları değerlendirmeye alın-

Tablo 4. T boyutlarına göre sağkalım süreleri

		R0 pN0			
Patolojik T tanımlayıcısı	**n**	**Medyan yaşam süresi (ay)**	**5 yıllık yaşam süresi (%)**	**Karşılaştırıldığı grup**	**P değeri**
pT1					
T1a ≤2cm	1816	NR	77	-	
T1b >2 - ≤3	1653	113	71	T1a	<0.0001
pT2					
T2a >3 - ≤5cm	2822	81	58	T1b	<0.0001
T2b >5 - ≤7cm	825	56	49	T2a	<0.0001
T2c >7cm	364	29	35	T2b	<0.0001
pT3	619	36	41	T2c	0.0176

Tablo 5. pT3, pT4 ve aynı taraf akciğerde tümör nodülü nedeniyle pM1 olan olguların sağkalım süreleri

Patolojik T tanımlayıcısı	**n**	**Medyan yaşam süresi (ay)**	**5 yıllık yaşam süresi (%)**	**Karşılaştırıldığı grup**	**P değeri**
pT3	1224	24	31	-	
Aynı lobda tümör nodülü nedeniyle pT4 (pT4a)	363	21	38	pT3	0.2838
Diğer pT4'ler (pT4b)	340	15	22	pT4a	0.0029
Plevral yayılım nedeniyle pT4 (pT4c)	245	18	11	pT4b	0.2904
Aynı taraf akciğerde tümör nodülü nedeniyle pM1	180	18	22	pT4c	0.4115

mıştır. 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 ATS'nin önerdiği Mountain-Dresler (MD-ATS) haritalama sistemine göre evrelendirilmiştir.

Klinik NM0 (Herhangi bir T) olan 38.265 olgu lenf nodlarının tutulumu ve yaşam süreleri açısından incelendiğinde cN0 olguların medyan 40 ay, cN3 olguların ise 9 ay olduğu görülmüştür (Tablo 7) [12].

Patolojik olarak lenf nodu evrelemesi yapılan 28.371 olgu (pNM0 ve herhangi bir T) incelendiğinde pN0 olgularda yaşam süreleri pN3 olgulara göre beklenildiği gibi daha uzun olarak bulunmuştur (Tablo 8) [12].

Naruke lenf nodu haritası cerrahi referansları temel alırken MD-ATS ise radyolojik referansları temel alır. Bu iki haritalama sisteminde birçok farklılıklar bulunmakla birlikte en temel farklılıklardan biri, ana bronşun alt sınırı boyunca yer alan subkarinal boşlukta yer alan lenf nodları Naruke haritalamasına göre 10. istasyon yani N1 olarak değerlendirilmiştir. Ancak MD-ATS haritalamasında 7. istasyon yani N2 olarak nitelendirilmiştir. Bu nedenle çalışmaya alınan olguları retrospektif olarak değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yapılan tartışmalara yol gösterecek şekilde Naruke ve MD-ATS lenf nodu haritalarını birleştirerek daha çok sayıda olgunun lenf nodlarının analizini yapmak ve standart hale getirme imkanı araştırılmış ve yeni haritalama sistemi meydana getirilmiştir. Bu yeni haritalama sisteminde lenf nod istasyonları 6 zona ayrılmaktadır (Şekil 1) [7,12,13]:

1. Üst zon: (1-4. düzey)
2. Aortikopulmoner zon (AP zon): (5. ve 6. düzey)
3. Subkarinal zon: (7. düzey)
4. Alt zon: (8. ve 9. düzey)
5. Hiler zon: (10. ve 11. düzey)
6. Periferal zon: (12-14. düzey)

Bu zonlara ayrıldıktan sonra indüksiyon tedavisi uygulanmadan rezeksiyon uygulanan olgular içinde 3 farklı prognostik grup değerlendirmeye alınmıştır [12].

1. Tek zon N1
2. Multipl zon N1 ya da tek zon N2
3. Multipl zon N2

Yapılan değerlendirmeler sonucunda tek zonda N1 olan olguların yaşam sürelerinin multipl zon N1 ya da tek zon N2 olgulara göre daha uzun olduğu ancak multipl zon N1 ile tek zon N2 olguların yaşam sürelerinin farklı olmadığı görülmüştür (Tablo 9) [12].

Tablodan da anlaşılacağı gibi lenf bezlerinin evrelemesinde N1a (Tek zon N1), N1b (Multipl zon N1), N2a (Tek zon N2) ve N2b (Multipl zon N2) olarak değerlendirmeye alınması düşünülmüştür. Ancak bu alt grupları değerlendirmek için yeterli sayıda hasta olmadığı için herhangi bir değişiklik önerisi yapılamamıştır. Şu anda kullandığımız N1,

Tablo 6. Plevral yayılımı olan olgular ile diğer nedenler ile T4 olarak kabul edilen olguların sağkalım süreleri

Patolojik T tanımlayıcısı	n	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
Diğer nedenler ile klinik T4 olgular (T4a)	418	13	14	-	
Plevral yayılım nedeniyle klinik T4 olgular (T4b)	471	8	2	T4a	<0.0001

Tablo 7. M0 ve herhangi bir T olan olgularının klinik N (cN) durumuna göre yaşam süreleri

	1 yıllık yaşam süresi (%)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
cN0	77	42	-	-
cN1	67	29	cN0	<0.0001
cN2	55	16	cN1	<0.0001
cN3	40	7	cN2	<0.0001

Tablo 8. M0 ve herhangi bir T olan olgularının patolojik N (pN) durumuna göre yaşam süreleri

	1 yıllık yaşam süresi (%)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
pN0	86	56	-	-
pN1	77	38	pN0	<0.0001
pN2	69	22	pN1	<0.0001
pN3	49	6	pN2	<0.0001

N2 ve N3 evreleme sistemini değiştirecek yeni bir öneri yapılamadığından lenf nodları açısından eski evreleme sisteminin kullanılmaya devam edilmesi önerilmiştir [12].

Sonuç olarak N (bölgesel lenf nodu) evreleme tanımları aşağıdaki gibi son halini almıştır;

• N0: Lenf nodu metastazı yok

• N1: Aynı taraf peribronşiyal/hiler lenf nodu metastazı veya primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu

• N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı

• N3: Karşı taraf mediastinal veya hiler, aynı taraf veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf nodu metastazı

C) M Tanımlayıcısında yeni öneriler:

M tanımlayıcısı açısından yeni bir değişiklik olup olmadığının araştırılması için 6596 olgu değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 10).

Yapılan değerlendirmeler sonucunda malign plevral efüzyonu olan ve diğer metastatik bir tutulumu olmayan olguların yaşam süreleri medyan 8 ay bulunurken, diğer klinik T4M0 (Herhangi bir N) olan olgularda yaşam süreleri medyan 13 ay olduğu ve karşı taraf akciğerde nodül bulunan olgularla benzerlik gösterdiği görülmüştür (Tablo 11) [14].

Çalışmaya alınan olguların yaşam süreleri incelendiğinde TNM sistemindeki yer alan M'in; M1a ve M1b olarak ikiye ayrılmasının uygun olacağı düşünülmüştür [14].

Sonuç olarak M tanımlayıcısı aşağıdaki gibi son halini almıştır;

1. Plevral ya da perikardial malign sıvı ya da nodül M1a
2. Karşı akciğerdeki nodüller M1a
3. Akciğer ya da plevra dışındaki uzak metastazlar M1b

Tablo 10. M1 tanımlayıcısı açısından incelenen olgular ve kategorileri

Kategori	n
T4M0 ve herhangi bir N	1106
Plevral yayılım	771
Karşı taraf akciğer nodülleri	369
M1 uzak metastaz	4350
Toplam	6596

Superior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 1	Alt servikal, supraklavikular ve sternal çentik lenf nodları	Üst Zon
İstasyon 2	Üst paratrakeal lenf nodları	
İstasyon 3	Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları	
İstasyon 4	Alt paratrakeal lenf nodları	
Aortik lenf nodları		
İstasyon 5	Subaortik (Aortikopulmoner pencere) lenf nodları	Aortikopulmoner Zon
İstasyon 6	Paraaortik lenf nodları (Asendan aorta veya frenik)	
İnferior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 7	Subkarinal lenf nodları	Subkarinal Zon
İstasyon 8	Paraözefagial lenf nodları	Alt Zon
İstasyon 9	Pulmoner ligaman lenf nodları	
N1 lenf nodları		
İstasyon 10	Hiler lenf nodları	Hiler Zon
İstasyon 11	İnterlober lenf nodları	
İstasyon 12	Lober lenf nodları	Periferal Zon
İstasyon 13	Segmental lenf nodları	
İstasyon 14	Subsegmental lenf nodları	

Şekil 1. N tanımlanmasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması

Tablo 9. Tek zon N1, multipl zon N1 ya da tek zon N2 ve multipl zon N2 olgularının yaşam süreleri

	1 yıllık yaşam süresi (%)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
N1a*	86	48	-	-
N1b*	79	35	pN1a	<0.0090
N2a*	83	34	pN1b	0.7137
*N2b**	*71*	*20*	*pN2a*	*<0.0001*

* N1a (Tek zon N1), N1b (Multipl zon N1), N2a (Tek zon N2) ve N2b (Multipl zon N2)

Tablo 11. M Tanımlayıcısı olarak incelenen olgularının yaşam süreleri

M tanımlayıcısı	n	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T4M0 ve herhangi bir N	399	13	15	-	-
Plevral yayılım	488	8	2	T4	<0.0001
Karşı taraf akciğer nodülleri	362	10	3	Plevral yayılım	0.0235
M1 uzak metastaz	4343	6	1	Karşı tarak akciğer nodülleri	<0.0001
M1 uzak metastaz	4343	6	1	Plevral yayılım	<0.0001

Tablo 12. Yeni akciğer kanseri evreleme sistemi

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile gösterilemedi.

T0: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

T1: Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevrayla çevrilmiş, bronkoskopide lober bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronşta tümör yok).

T1a: Tümörün en büyük çapı 2cm veya daha küçük

T1b: Tümörün en büyük çapı 2cm'den daha büyük fakat 3cm'e eşit veya daha küçük

T2: Tümörün en büyük çapı 3cm'den büyük fakat 7cm'den daha büyük değil; veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip

- Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş
- Visseral plevra invazyonu var
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: Tümörün en büyük çapı 3cm'den daha büyük fakat 5cm'e eşit veya daha küçük

T2b: Tümörün en büyük çapı 5cm'den daha büyük fakat 7cm'e eşit veya daha küçük

T3: Tümörün çapı 7cm'den büyük veya aşağıdaki aşağıdaki durumlardan birine sahip

- Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu
- Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2cm'den daha yakın mesafede
- Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
- Tümörle aynı lobta satellit nodül

T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

- Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina
- Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

N3: Kontrlateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrlateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

M: Uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Kontrlateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri

M1b: Uzak organ metastazı

Tüm bu değişiklikler çerçevesinde şekillenen yeni evreleme sistemi tüm tanımlarıyla Tablo 12 ve 13'de verilmiştir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, biyolojik ve klinik davranışı ile KHDAK'nden oldukça farklıdır. KHAK'de TNM evreleme sistemi sadece cerrahi ya da cerrahi tedaviyi de içeren multimodal tedavileri içeren küçük hasta serilerinde uygulanmış olmasına rağmen; cerrahi şansının çok az olduğu ve tedavinin belirlenmesinde genellikle hastalığın bir hemitoraksa sınırlı olup olmamasının rol oynadığı bu kanser tipinde, "sınırlı" ve "yaygın" olarak ikili evreleme sistemi klinik pratikte çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır. KHAK'de ilk evreleme sistemi 1958 yılında Veteran's Administration Lung Cancer Study Grup (VALSG) tarafından sınırlı ve yaygın hastalık olarak kullanılmıştır [15]. Tümör köken aldığı hemitoraksla sınırlı, aynı taraf mediasten, supraklavikuler lenf nodlarında tutulum var ve ekstratorasik tutulum yoksa "sınırlı hastalık", tümör bir hemitoraksa sınırlı değil ve uzak metastaz var ise "yaygın hastalık" olarak değerlendirilmiştir. 1989 yılında ise IASLC tarafından evrelemede değişiklik önerilmiştir (Modifiye VALG) [16]. Tümör bir hemitoraksa sınırlı; aynı ya da karşı tarafa hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf bezi metastazı; aynı taraf plevral effüzyon (sitoloji +/-) ise "sınırlı hastalık" (TNM'ye göre Evre I, II, III) olarak değerlendirilirken, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör ise "yaygın hastalık" (TNM'ye göre Evre IV) olarak nitelendirilmiştir.

Amerikan Kanser Birliği ve UICC tarafından önerilen TNM sistemi KHAK için de uygulanabilir ancak KHAK olgularının %5'ten daha azını oluşturan ve cerrahi tedavi şansı olan "çok sınırlı" olgularda kullanılmaktadır.

Tablo 13. Yeni evreleme sistemindeki TNM sistemi

Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

Tablo 14. T1-T4 M0 (Herhangi bir N) KHAK'li olguların yaşam süreleri

T tanımlayıcısı	n	1 yıllık yaşam süresi (%)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T1	470	73	29	-	-
T2	1396	62	15	T1	<0.0001
T3	564	55	11	T2	0.0185
T4	1000	49	10	T3	0.0055

Tablo 15. N0-N3 M0 (Herhangi bir T) KHAK'li olguların yaşam süreleri

N tanımlayıcısı	n	1 yıllık yaşam süresi (%)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
N0	750	68	24	-	-
N1	348	68	20	N0	0.7552
N2	1592	56	12	N1	<0.0001
N3	740	50	9	N2	0.0006

Tablo 16. TNM evrelemesine göre KHAK'li olguların yaşam süreleri

Evre	n	1 yıllık yaşam süresi (%)	5 yıllık yaşam süresi (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
IA	211	77	38	-	-
1B	325	67	21	IA	0.0003
IIA	55	85	38	IB	0.0075
IIB	270	70	18	IIA	0.0118
IIIA	1170	59	13	IIB	0.0003
IIIB	1399	50	9	IIIA	<0.0001
IV	4530	22	1	IIIB	<0.0001

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü tarafından gerçekleştirilen projede KHAK için incelenebilecek uygun olgu sayısı 12.620 olarak tespit edilmiştir. Bu olguların 4532'si sadece sınırlı ya da yaygın hastalık olarak gruplandırılmıştır. TNM evrelemesi için 8088 olgu uygun olarak bulunmuştur. 3430 klinik M0 olgu klinik TNM verisi için, 343 olgu ise patolojik TNM evrelemesi için uygun olarak değerlendirilmiştir. Projede incelenen olguların çoğu sadece klinik olarak evrelendirildiği için sonuçlar klinik evrelendirme üzerinden verilmiştir [17,18].

T tanımlayıcısı

Olguların T kategorisi arttıkça progresif olarak yaşam süreleri azalmaktadır. Klinik T1 olgular, klinik T2 olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun yaşamıştır (Tablo 14) [17].

N tanımlayıcısı

Çalışmaya alınan olguların içinde klinik N0 ya da N1 tümörlerin yaşam süreleri, N2 ve N3 tümörlerden daha iyi olarak bulunmasına rağmen N0 ile N1 tümörler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 15) [17]. Ancak olgu sayıları yeterli olmadığı için ipsilateral ve kontralateral lenf nodları bulunan olgular arasında yaşam süreleri açısından fark olup olmadığı belirlenememiştir.

TNM evrelemesine göre KHAK'li olguların yaşam süreleri

Lenf nodu ve metastaz evreleme sistemine göre olgular değerlendirildiğinde Evre IA ile Evre IIA ve Evre IB ile Evre IIB olgularının yaşam sürelerinin benzerlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Bu durumun Evre IA, IIA, IB ve IIB içinde yer alan T tanımlayıcılarındaki farklılıklardan (T1-T3) kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 16) [17]. Ayrıca plevral efüzyonlu KHAK'li olgular incelendiğinde, bu olguların yaşam sürelerinin efüzyonu olmayan sınırlı hastalık olguları ile yaygın hastalığı olan olgular arasında yer aldığı görülmüştür. Plevral sıvı sitolojisi incelenen olgu sayısı az (68 olgu) olmasına rağmen yapılan değerlendirmede pozitif sitolojiye sahip sınırlı hastalıklı olguların yaşam sürelerinin yaygın hastalığı olan olgulardan daha iyi olduğu saptanmıştır [17].

Yapılan değerlendirmeler sonucunda TNM evreleme sisteminin sınırlı hastalık grubunda farklı prognoza sahip alt grupları ortaya koymaya yarayabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, TNM evreleme sistemi evre I, II ve III'de uygulanacak tedavi şeklini değiştirmeyeceği düşünülmektedir. Burada tek istisnai durum N3 supraklavikular lenf nodu tutulumunun tek taraflı ya da bilateral olup olmamasıdır. Çünkü supraklavikular lenf nodlarının radyoterapi alanı içine alınıp alınmaması konusu hala tartışmalıdır. Sonuç olarak, projeye alınan tüm olguların yapılan değerlendirilmeleri sonucunda IASLC, KHAK'li olgularda TNM sisteminin kullanılmasını önermektedir. Özellikle sınırlı hastalık grubunda hem cerrahi tedaviler hem de radyoterapi uygulamaları için TNM sisteminin uygulanmasını yararlı olacağı düşünülmektedir [17].

Teşekkür

Çalışma Grubumuz adına böyle derlemeyi hazırlama görevi vererek beni onurlandıran ve yazının oluşmasında önerileriyle katkıda bulunan Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Üyeleri Sedat Altın, Hülya Bayız, Sevin Başer, Tuncay Göksel, Metin Görgüner ve Pınar Yıldız'a teşekkürü borç bilirim.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1166-96.
3. Türk Toraks Derneği, Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi, 2005 (Proje Koordinatörü Tuncay Göksel'den alınan yayınlanmamış veri).
4. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anticancereux. Bull Inst Natl Hyg 1946;1:70-5.
5. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roentgenol 1974;120:130-8.
6. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89:225S-33.
7. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.
8. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Validation of the proposals fort he revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;8:694-705.
9. Sculier JP. Staging of lung cancer. In: Spiro Sg, Huber RM, Janes SM (eds). Lung Cancer. Eur Respir Mon 2009;150-68.
10. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009;136:260-71.
11. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals fort he revision of the T descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;7:593-601.
12. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals fort he revision of the N descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;7:603-12.
13. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging Project: A proposals fort a new international lymph node map in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;4:568-577.
14. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals fort he revision of the M descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;8:686-93.
15. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 1973;4:31-42.
16. Stahel R, Ginsberg R, Haveman K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer 1989;5:119-26.
17. Shepherd FA, Crowley J, Houtte PV, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:1067-77.
18. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:1049-59.