

IASLC Akciğer Kanseri Evrelendirme Projesi: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TNM Sınıflandırmasının Yedinci Düzenlemesi için öneriler

The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the forthcoming Seventh Edition of the TNM classification of non-small cell lung cancer

Turgut Işıtmangil

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği

Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırmasının 2009 yılı başlarında yayımlanması beklenmektedir. TNM sınıflandırmasının düzenleme önerilerinde birincil kaynak olarak kabul gören IASLC Akciğer Kanseri Evreleme Projesi 1998 yılında başladı. 1990 ile 2000 yılları arasında tedavi gören küçük hücreli dışı akciğer kanserli 67725 olgu 19 ülkede 46 kaynaktan veritabanına dahil edildi. Bu projeden elde edilen veriler ışığında T, N ve M tanımlayıcılarda oluşturulan değişiklik önerileri TNM altgrupları içine yerleştirildi.

Anahtar sözcükler: Karsinom, küçük hücreli dışı akciğer/sınıflandırma; akciğer neoplazileri/sınıflandırma; tümör evrelemesi.

The Seventh Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors is due to be published in early 2009. The IASLC Lung Cancer Staging Project, which is accepted as the primary source for revised recommendations for TNM classification, was launched in 1998. Database of this project includes 67,725 cases of non-small cell lung cancer, from 46 sources in 19 countries, which were treated by all modalities of care between 1990 and 2000. In the light of data obtained from this project, the proposals for changes to the T, N, and M descriptors were incorporated into TNM subsets.

Key words: Carcinoma, non-small-cell lung/classification; lung neoplasms/classification; neoplasm staging.

Akciğer kanseri evrelendirmesinin öncüsü olan ve 17 Nisan 2007 tarihinde vefat eden göğüs cerrahisi Clifton F. Mountain'ı saygıyla anıyoruz.

Akciğer kanserli bir hastada tedavi seçimi ve sonuçta hastalığın prognozu, hastalığın tanı sırasındaki evresi ile yakından ilişkilidir. Analitik, terapötik ve prognostik amaçlarla tümörün yaygınlığının ölçülmesi, tümör evrelendirmesi olarak tanımlanmaktadır. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir, ikinci sırada histopatolojik hücre tipi gelmektedir.^[1]

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan TNM (T: primer tümör; N: bölgesel lenf bezleri; M: uzak metastaz) evrelendirme sistemi tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını gösteren önemli bir rehber

olarak primer akciğer malignitesi olan tüm hastalara uygulanabilmektedir. Evrelendirme sistemi ile oluşan standardizasyon, tedavi yaklaşımına, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine, hastalığın prognozuna ve hastaneler arasında veri transferinin sağlanmasına yararlı olmaktadır.^[1]

Günümüzde malign tümörlerin sınıflandırılması için kullanılan TNM evrelendirme sisteminin prensipleri ilk olarak 1946 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konmuştur. 1966 yılında UICC'nin (Union Internationale Contre le Cancer - International Union Against Cancer) adlı kuruluşun TNM Sınıflandırma Komitesi tarafından akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesinde TNM sisteminin kullanılması önerilmiştir.^[1]

1973 yılında Mountain'ın önderliğinde AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından TNM evrelendirme sisteminin genel kuralları kullanılarak akciğer kanserli 2155 hastanın verileri temel alınmak suretiyle yeni evrelendirme sistemi geliştirildi ve bu sistem UICC tarafından da benimsendi.^[2,3] Bu evrelendirme sisteminde T₄ ve N₃ bulunmuyordu. Günümüzde T₄ olarak kabul edilen ölçütler T₃ kapsamında; N₃ olarak kabul edilen ölçütler N₂ kapsamında değerlendiriliyor-

du. Evrelendirme sisteminde evre I, evre II ve evre III olmak üzere üç evre bulunmaktaydı.

1986 yılında 3753 hastanın veritabanı temel alınmak suretiyle akciğer kanseri evrelendirmesinde revizyon yapıldı.^[4] Evrelendirme sistemine T₄ ile N₃ eklendi ve evre gruplarına evre IV ilave edilerek M₁ olgular bu evre grubuna yerleştirildi. Bunun dışında evre III, evre IIIA ve evre IIIB olarak iki alt gruba ayrıldı ve önceki evrelendirmede evre I olarak değerlendirilen T₁N₁M₀ evre II olarak kabul edildi. Bu evrelendirmede primer tümör ile aynı tarafta (ipsilateral) bulunan tüm intrapulmoner metastazlar (aynı lobda ise pm₁, diğer lobda ise pm₂) M₁ olarak değerlendirildi.

1992 yılında yapılan düzenlemede, primer tümör ile aynı lobda bulunan satellit nodülün T ölçütünü bir derece artırması ve aynı akciğerde ancak başka bir lobda bulunan satellit nodülün ise T₄ olarak değerlendirilmesi kabul edildi.^[5]

Malign Tümörlerin Beşinci TNM Sınıflandırması (Fifth TNM Classification of Malignant Tumours) kapsamında AJCC ve IICC tarafından 5319 hastanın veritabanı esas alınarak düzenleme yapıldı ve bu değişiklikler Mountain tarafından 1997 yılında yayımlandı.^[6] Evrelendirme sisteminde yapılan bu düzenlemede (i) evre I hastalar evre IA ve evre IB olarak ikiye ayrıldı; (ii) evre II hastalar evre IIA ve evre IIB olarak ikiye ayrıldı; (iii) T₃N₀M₀ hastalar evre IIB'ye alındı; (iv) aynı lobdaki satellit nodül T₄ olarak kabul edildi ve (v) aynı akciğerin diğer lobundaki satellit nodül M₁ olarak kabul edildi.

Malign Tümörlerin Altıncı TNM Sınıflandırması (Sixth TNM Classification of Malignant Tumours) 2002 yılında yayımlandı, ancak akciğer kanseri evrelemede bir değişiklik yapılmadı.^[7,8] Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırmasının 2007 yılı başlarında yayınlanması öngörüldüğü halde, yetiştirilemediği için 2009 yılında yayımlanacağı duyuruldu.^[9] Dünya genelinde büyük bir veritabanı oluşturmak ve Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırması için önerilerde bulunmak üzere, 1998 yılında ISC (International Staging Committee) tarafından IASLC International Association for the Study of Lung Cancer) Uluslararası Evreleme Komitesi oluşturuldu.^[10,11] Bu projenin Yedinci TNM Düzenlemesinde akciğer kanseri için birincil kaynak olarak değerlendirileceği UICC ve AJCC tarafından da belirtildi.^[9]

IASLC çalışmaları için veritabanı oluşturulması

IASLC çalışması Şubat 2001 ayında Londra'da başladı.^[9] Veritabanını geliştirmek için Seattle-Washington'da bulunan CRAB (Cancer Research and Biostatistics Office) seçildi.^[12] Analiz sırasında beş yıllık takip süre-

sini sağlayabilmek için 1990 ile 2000 yılları arasında akciğer kanseri tanısı konan hastalar kayıt altına alındı. Veritabanına 19 ülkeden 46 kaynaktan toplam 100863 olgu bildirildi.^[9] Ülkemizden Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 543 olgu ile veritabanına katkıda bulundu.^[11] Evre, tedavi ve takip konularında yeterince veri bulunmayan 19848 olgu çalışma dışı bırakılınca, akciğer kanseri veritabanı 81015 olguya düştü. Küçük hücreli akciğer kanseri olan 13290 hasta da çıkartılınca, analiz için veritabanında küçük hücreli dışı akciğer kanserli 67725 olgu kaldı.^[9] Hastaların %41'ine cerrahi tedavi, %23'üne kemoterapi, %11'ine radyoterapi, %4'üne cerrahi tedavi ve kemoterapi, %5'ine cerrahi tedavi ve radyoterapi, %12'sine kemoterapi ve radyoterapi, %3'üne ise cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi uygulandı.^[13] Bu 67725 olgu coğrafik olarak incelendiğinde, veritabanında Avrupa'dan 40059, Kuzey Amerika'dan 12178, Asya'dan 10216 ve Avusturalya'dan 5272 hastanın bulunduğu saptandı.^[11] Hastaların 53640'ı klinik olarak, 33933'ü patolojik olarak ve bu hastaların 20006'sı hem klinik hem de patolojik olarak evrelendirildi.^[11] Olguların %95'i ölene kadar veya en az iki yıl, %88'i ölene kadar veya beş yıl takip edildi.^[11] Medyan takip süresi 17754 hastada 5.3 yıl olarak saptandı.^[11]

Analiz için küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda T, N ve M tanımlayıcıları değerlendirilerek, TNM altgrupları ve TNM evreleri incelendi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı ve prognostik gruplar SAS system for Windows Version 9.0 PHREG kullanılarak Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.^[9]

T Tanımlayıcısı

M₀ küçük hücreli dışı akciğer kanserli olan ve klinik olarak evrelenmiş (cTN) 38162 hasta çalışma içinde değerlendirildi. Bu hastaların 5760'ında yeterli T tanımlayıcı bilgileri vardı ve bunların %68'i cN₀, %5'i cN₁, %21'i cN₂, %4'ü cN₃ ve %3'ü cT₄N_x idi. Bu 5760 hastanın 1066'sı cT₁, 3111'i cT₂, 677'si cT₃ ve 906'sı cT₄ altgrupundaydı.^[12]

Cerrahi tedavi uygulanarak patolojik olarak evrelenmiş M₀ olan 26177 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastanın 15234'ünde tatminkar T tanımlayıcısı bilgilerine (pT) ulaşıldı ve hastaların %64'ü pN₀, %19'u pN₁, %17'si pN₂, %0.5'i pN₃ ve %0.3'ü pT₄N_x idi. Bu 15234 hastanın 4995'i pT₁, 8067'si pT₂, 1224'ü pT₃ ve 948'i pT₄ altgrupundaydı. Herhangi bir pN'li olan tümörlerin %85'inde ve pN₀ tümörlerin ise %89'unda komple rezeksiyon (R₀) uygulanmıştı.^[12]

T tanımlayıcısı için klinik olarak evrelendirilmiş (cT) 5784 hastada ve ameliyat sonrasında patolojik ola-

rak evrelendirilmiş (pT) 15414 hastada malign tümörün histolojik çeşitleri şu şekildeydi: Adenokarsinom (cT: 1863, pT: 6999), bronkoalveolar karsinom (cT: 141, pT: 532), yassı epitel hücreli karsinom (cT: 2967, pT: 6486), adenoskuamöz karsinom (cT: 52, pT: 291), büyük hücreli karsinom (cT: 435, pT: 925), büyük hücreli nöroendokrin hücreli karsinom (cT: 7, pT: 29), özgül hücre ayrımı yapılamayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (cT: 318, pT: 152).^[12]

T tanımlayıcısına (descriptor) göre evrelendirmede yapılan değişiklikler aşağıda verilmiştir.

Tümör boyutu. Yapılan ameliyat ile artakalan (rezidü) tümör olmayan (R₀) pT₁N₀M₀ alt grubunda 2284 hastanın sağkalım sürelerinin log-rank testi ile incelenmesi sonucunda sınır değerini belirleyen kesme noktasının (cutpoint) 2.0 cm olduğu saptandı. Aynı şekilde, R₀ olan pT₂N₀M₀ alt grubunda bulunan 2607 hastanın sağkalım sürelerinin log-rank testi ile incelenmesi sonucunda en yüksek kesme noktası değerinin 7.3 cm, ikinci yüksek kesme noktası değerinin ise 5.0 cm olduğu belirlendi.^[12]

Altıncı TNM Sınıflandırması (UICC6) kullanılarak, pT₁, pT₂ ve pT₃ tümürlü hastaların tümör boyutu grupları ve sağkalım değerleri incelendi.^[12] Buna göre, artakalan tümör olmayan (R₀)-pN₀ 8099 hastada beş yıllık sağkalım oranının; pT₁ (≤2 cm) olan 1816 hastada %77, pT₁ (>2 cm ve ≤3 cm) 1653 hastada %71, pT₂ (>3 cm ve ≤5 cm) olan 2822 hastada %58, pT₂ (>5 cm ve ≤7 cm) olan 825 hastada %49, pT₂ (>7 cm) olan 364 hastada %35, pT₃ olan 619 hastada %41 olduğu tespit edildi.^[12] Aynı şekilde herhangi bir R-pN₀ olan 9007 hastada ve herhangi bir R-herhangi bir pN olan 13742 hastada beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla; pT₁ (≤2 cm) olan hastalarda %76 ve %71, pT₁ (>2 cm ve ≤3 cm) hastalarda %70 ve %62, pT₂ (>3 cm ve ≤5 cm) olan hastalarda %58 ve %49, pT₂ (>5 cm ve ≤7 cm) olan hastalarda %49 ve %40, pT₂ (>7 cm) olan hastalarda %35 ve %28, pT₃ olan hastalarda %38 ve %31 olarak saptandı.^[12]

Altıncı TNM Sınıflandırması (UICC6) kullanılarak, cT₁, cT₂ ve cT₃ tümürlü hastaların tümör boyutu grupları ve sağkalım değerleri de incelendi.^[12] Buna göre, cN₀ olan 3283 hastada ve herhangi bir cN olan 4361 hastada beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla; cT₁ (≤2 cm) olan hastalarda %53 ve %48, cT₁ (>2 cm ve ≤3 cm) hastalarda %47 ve %43, cT₂ (>3 cm ve ≤5 cm) olan hastalarda %43 ve %39, cT₂ (>5 cm ve ≤7 cm) olan hastalarda %36 ve %32, cT₂ (>7 cm) olan hastalarda %26 ve %24, cT₃ olan hastalarda %29 ve %27 olarak tespit edildi.^[12]

Patolojik evreleme ve klinik evreleme sonuçlarına göre T₁ tümörler T_{1a} (≤2 cm) ve T_{1b} (>2 cm ve ≤3 cm) olarak iki alt gruba ayrıldı. UICC6 evrelendirmesine göre T₂ olarak sınıflandırılan tümörler için 7 cm üst sınırı getirildi. Tümör boyutunun 7 cm'den büyük olma-

sı halinde T₃ olarak değerlendirilmesi önerildi. Tümör boyutuna göre T₂ tümörler T_{2a} (>3 cm ve ≤5 cm) ve T_{2b} (>5 cm ve ≤7 cm) olarak iki alt gruba bölündü.^[12]

Aynı taraf pulmoner nodüller. Altıncı TNM Sınıflandırmasında aynı lobda olan nodüller T₄, aynı akciğerde ancak farklı bir lobda olan nodüller ise M₁ olarak sınıflandırılmıştı. IASLC tarafından yapılan çalışmada UICC6 kullanılarak nodüllere ait veriler ile T₃ ve T₄ verileri karşılaştırıldı.^[12] Buna göre R₀-pN₀ olan 896 hastada, herhangi bir R-pN₀ olan 1126 hastada ve herhangi bir R-herhangi bir pN olan 2352 hastada beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla; pT₃ hastalarda %41, %38, %31; aynı lobda nodül olan (pT₄) hastalarda %45, %45, %28; plevral yayılım (pT₄) olan hastalarda %31, %24, %11; diğer T₄ faktörleri (pT₄) olan hastalarda %35, %30, %22 ve diğer lobda nodül (pM₁) olan hastalarda %48, %42, %22 olarak tespit edildi.^[12]

Hastaların 363'ünde primer tümör ile aynı lobda olan metastatik nodül saptanmış olup, bunların 210'u (%58) adenokarsinom, 109'u (%30) yassı epitel hücreli karsinom, geri kalan 44'ü (%12) ise adenoskuamöz, bronkoalveolar ve hücre tipi belirlenemeyen küçük hücreli dışı gibi diğer malign hücre tiplerine sahipti. Bunların beş yıllık sağkalım oranları %28 olarak saptandığı için, sağkalım oranı %31 olan pT₃ tümörlerle uyumlu olduğu anlaşıldı.^[12]

Hastaların 180'inde primer tümör ile aynı akciğerde ancak farklı lobda olan metastatik nodül saptanmış olup, bunların 129'u (%72) adenokarsinom, 27'si (%15) yassı epitel hücreli karsinom, geri kalan 24'ü (%13) ise adenoskuamöz, bronkoalveolar ve hücre tipi belirlenemeyen küçük hücreli dışı gibi diğer malign hücre tiplerine sahipti. Bu gruptaki hastalarda beş yıllık sağkalım oranı, pT₄ tümörlerdeki gibi %22 bulundu.^[12]

IASLC tarafından yapılan çalışma neticesinde, yukarıdaki veriler ışığında, aynı lobda olan nodüllerin T₃ olarak, aynı akciğerde ancak farklı bir lobda olan nodüllerin ise T₄ olarak sınıflandırılması önerildi.^[12]

Plevral yayılım. Altıncı TNM Sınıflandırmasında malign plevral efüzyonlu tümörler T₄ olarak sınıflandırılmıştı. IASLC çalışmasında, cN₀ olan plevral yayımlı (cT₄) 146 hastada beş yıllık sağkalım oranı %2 ve medyan sağkalım süresi sekiz ay iken; diğer T₄ tümürlü (cT₄) cN₀ olan 144 hastada bu değerler %21 ve 25 ay olarak saptandı. Aynı şekilde, klinik olarak değerlendirilen herhangi bir cN olan plevral yayımlı 471 hastada elde edilen beş yıllık sağkalım oranı ve medyan sağkalım süresi (%2 ve 8 ay), herhangi bir cN olan cT₄ tümürlü (aynı akciğer nodülleri hariç) 418 hastada elde edilen sağkalım değerlerinden (%14 ve 13 ay) çok farklıydı. Bu nedenle, IASLC tarafından yapılan çalışmada plevral nodüllerin, malign plevral efüzyonun veya malign

perikardiyal efüzyonun varlığında, tümörün (M_1 'in bir altgrubu olarak yeni oluşturulan) M_{1a} olarak değerlendirilmesi önerildi.^[12]

T_4 invazyon. Altıncı TNM Sınıflandırmasında T_4 invazyon (N tanımlayıcı durumuna bakılmaksızın) evre IIIB olarak sınıflandırılmıştı. IASLC tarafından yapılan evrelendirme çalışmasında $T_4N_0M_0$ ve $T_4N_1M_0$ evre gruplarının evre IIIA olarak, $T_4N_2M_0$ ve $T_4N_3M_0$ evre gruplarının ise evre IIIB olarak sınıflandırılması önerildi.^[9]

N Tanımlayıcısı

IASLC çalışmasında değerlendirilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli 67725 hastanın içinde metastatik hastalığı olmayan (cM_0) 38265 olguda klinik N durumu (cN) hakkında yeterli bilgi vardı. Aynı şekilde, 28371 hastada cerrahi tedavi uygulanarak patolojik N durumu (pN) ortaya kondu. Çalışmanın daha ileri aşamasında, indüksiyon tedavisi uygulanmayan ve R_0 rezeksiyon (mikroskopik komple rezeksiyon) uygulanan pN_1 ve pN_2 evrelerinde 2876 hasta altgruplar yönünden incelendi. Bu hastaların 1721'i (%60) Japonya'dan, geri kalan 1155 hasta ise Avrupa, Kuzey Amerika, Asya ve Avustralya'dan bildirilmişti.^[14]

Lenf bezi haritası olarak Japonya'dan bildirilen hastalarda Naruke lenf bezi haritası, diğer ülkelerden bildirilen hastalarda ise American Thoracic Society'nin Mountain-Dresler düzenlemesi olan MD-ATS lenf bezi haritası kullanılmıştı.^[15,16] Bu iki harita arasında bir takım farklılıklar vardı. Bu farklılıkların en önemlisi, anakök bronşların alt kenarı boyunca yer alan (viseral plevra dışındaki) lenf bezlerinin Naruke haritasında istasyon 10 (N_1) olarak, MD-ATS haritasında ise istasyon 7 (N_2) olarak adlandırılması idi. Diğer bir farklılık ise, sağ ana pulmoner arter ile innominat arter orijini arasında yer alan bölgenin üst kısmında bulunan lenf bezlerinin Naruke haritasında istasyon 2 (#2R), MD-ATS haritasında ise istasyon 4 (#4R) olarak adlandırılmasıydı. IASLC çalışmasında bu bölgelerdeki lenf bezleri N_2 olarak değerlendirildi.^[14]

Herhangi bir T evresinde bulunan ve cM_0 olan 38265 hastaya ait genel sağkalım oranları UICC6 kullanılarak klinik N evrelerine göre incelendi.^[14] Buna göre, medyan sağkalım süresi, bir yıllık sağkalım oranı ve beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla; cN_0 olan 19806 hastada 40 ay, %77, %42; cN_1 olan 3631 hastada 23 ay, %67, %29; cN_2 olan 11619 hastada 14 ay, %55, %16 ve cN_3 olan 3209 hastada dokuz ay, %40, %7 olarak tespit edildi.^[14] cM_0 olan ve cerrahi dışı tedavi uygulanan 15451 hastada N_0 ve N_3 evrelerindeki hastalarda beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %9 ve %5, medyan sağkalım süreleri ise 13 ve dokuz ay olarak saptandı.^[14]

Cerrahi olarak tedavi edilen, torakotomi sırasında intratorasik M_1 bulgusu olmayan, patolojik olarak evre-

lendirilmiş (pN) 28371 cM_0 hastanın genel sağkalım oranları UICC6 kullanılarak incelendi.^[14] Buna göre medyan sağkalım süresi, bir yıllık sağkalım oranı ve beş yıllık sağkalım oranı sırasıyla; pN_0 olan 16630 hastada 77 ay, %86, %56; pN_1 olan 5770 hastada 34 ay, %77, %38; pN_2 olan 5770 hastada 21 ay, %69, %22 ve pN_3 olan 201 hastada 12 ay, %49, %6 olarak tespit edildi.^[14] Veriler incelendiğinde cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda her bir N kategorisindeki hastaların sağkalım oranlarında belirgin farklar olduğu görülmektedir.^[14]

Primer tümörün yerleşimi ile tek lenf bezi istasyonunun tutulduğu N_2 durumu incelendiğinde, en sık tutulan lenf bezi istasyonunun, sağ üst lob tümörlerinde #4R (191/280; %68), sol üst lob tümörlerinde #5/6 (195/251; %78) ve orta ve alt lob tümörlerinde #7 (228/353; %65) numaralı lenf bezi istasyonu olduğu görüldü.^[14]

Peribronşiyal lenf bezleri (#12-#14) ile hiler (#10) ve interlober (#11) lenf bezlerinin tutulumu ve bunların kombinasyonlarının sağkalım incelemesi 522 N_1 hastada yapıldı; ancak, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.^[14] Medyan sağkalım süresi #12+ olan 361 hastada 51 ay, #12+ ve #11+ olan 84 hastada 48 ay, #12+ ve #10+ olan 46 hastada 36 ay ve #12+ ve #11+ve #10+ olan 31 hastada 28 ay olarak tespit edildi.^[14]

Daha büyük hasta gruplarını değerlendirebilmek için, lenf bezi haritasında lenf bezi istasyonları gruplandırılarak bölgeler (zone) oluşturuldu. Bu bölgeler; üst bölge (#1-4), aortopulmoner bölge (#5-6), subkarinal bölge (#7), alt bölge (#8-9), hiler bölge (#10-11) ve periferik bölge (#12-14) olarak adlandırıldı. Tek lenf bezi bölgesi metastazı yapan tümörlerin sağkalım incelemesi yapıldığında, sol taraf tümörlerinde lenf bezi bölgeleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı, sağ tarafta ise yalnızca iki karşılaştırmada anlamlı fark saptandı. Anlamlı fark saptanan lenf bezi bölgeleri, üst bölge ile periferik bölge ($p=0.0069$) ve subkarinal bölge ile periferik bölge ($p=0.0535$) arasında idi.^[14]

Lenf bezi bölgeleri skip metastaz (N_1 tutulumu olmaksızın N_2 hastalığı) yönünden de incelendi. Skip metastazların üst lob tümörlerinde daha sık olduğu gözlemlendi. Sol üst lob tümörlerinde aortopulmoner bölgeye olan skip metastazların ($n=86$; medyan sağkalım 44 ay), hiler bölge ve periferik bölge pozitifliği ile birlikte olan aortopulmoner bölge metastazlarına ($n=38$; medyan sağkalım 24 ay) kıyasla daha iyi sağkalım gösterdiği saptandı ($p=0.0427$). Diğer skip metastazlarda anlamlı fark yoktu.^[14]

Tek bölge tutulum ile birden çok bölge tutulumlarını karşılaştırmak için, N_1 ve N_2 hastalar tek bölge tutulumu ve birden fazla bölge tutulumu yönünden dört altgruba bölünerek sağkalım incelemesi yapıldı. Buna göre medyan sağkalım süresi, bir yıllık sağkalım oranı ve beş

yıllık sağkalım oranı sırasıyla; tek bölge N₁ tutulumu olan 798 hastada 52 ay, %86, %48; birden çok bölge N₁ tutulumu olan 173 hastada 31 ay, %79, %35; tek bölge N₂ tutulumu olan 740 hastada 35 ay, %83, %34 ve birden çok bölge N₂ tutulumu olan 281 hastada 19 ay, %71, %20 olarak tespit edildi.^[14] Sağkalım incelemesi sonrasında üç hasta grubu arasında anlamlı fark saptandı. Bunlar, (i) tek bölge N₁ hastalığı, (ii) birden çok bölge N₁ veya tek bölge N₂ metastazı ve (iii) birden çok bölge N₂ tutulumu idi.^[14]

IASLC çalışmasında, N tanımlayıcısı daha iyi irdeleyebilmek için her bir T evresi ile N altgruplarının birlikte değerlendirilmesi gerektiği, bu durumda hasta altgruplarının oldukça küçük olacağı ve doğru bir istatistiksel sonuç vermeyeceği vurgulanarak; bu bulgular eşliğinde halen kullanılan N evre tanımlayıcısında bir değişiklik yapılmaması tavsiye edildi.^[14]

M Tanımlayıcısı

Önceki evrelendirme sisteminde (UICC6) M₁ olarak kabul edilen aynı akciğerde ancak farklı bir lobda metastaz varlığı durumunun, IASLC evrelendirme çalışmasında T₄ olarak değerlendirilmesi önerildi. Bu öneri "T tanımlayıcısı" kısmında ayrıntılarıyla açıklandı.

M tanımlayıcısını inceleyebilmek için klinik olarak evrelendirilmiş T₄ (cT₄) ve M₁ (cM₁) evrelerinde olan 5592 olgu çalışma kapsamına alındı. Bunların dışında, patolojik olarak evrelenmiş 1004 olgu en iyi evre (best stage) ikincil değerlendirme amacıyla çalışma grubuna eklendi. Patolojik evre en iyi evre olarak kabul edilmektedir. Çalışma kapsamına alınan 6596 olgunun 1216'sında cerrahi tedavi, geri kalan 5380'inde ise cerrahi dışı tedavi uygulanmıştı. IASLC çalışmasında yapılan karşılaştırma ile bir yıllık sağkalım oranı ile beş yıllık sağkalım oranı incelendi ve sırasıyla cT₄ olan 399 hastada %53 ve %15; (M_{1a} olarak önerilen) plevral yayılımı olan 488 hastada %36 ve %2; (M_{1a} olarak önerilen) karşı akciğerde nodülleri olan 362 hastada %45 ve %3; (M_{1b} olarak önerilen) uzak metastazları olan 4343 hastada %22 ve %1 olarak bulundu.^[17] Yukarıda belirtildiği gibi önceki evrelendirme sisteminde (UICC6) T₄ tümör olarak değerlendirilen plevral yayılım (malign plevral efüzyon veya plevral nodül) klinik bulguları olan hastaların medyan sağkalım süresi sekiz ay, diğer cT₄M₀ (herhangi bir N) hastalarda ise 13 ay olarak saptandı (p<0.0001). Bunlara ek olarak, bir ve beş yıllık sağkalım sürelerinin de plevral yayılımda sırasıyla %36 ve %2, diğer cT₄ tümörlerde %53 ve %15 olduğu görüldü.^[17]

Karşı akciğerde metastaz bulunan hastalarda medyan sağkalım süresi 10 ay, bir yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %45 ve %3 olarak bulundu. Bu verilerin plevral yayılım bulunan hastaların verilerine yakın olduğu gözlemlendi.^[17]

Uzak metastaz bulunan hastalarda, tanı sırasında saptanan ekstratorasik metastazların %45'inin birden fazla yerde olduğu belirlendi. Tek organda saptanan metastazlar, kemik (%24), karaciğer (%10), beyin (%9), adrenal (%6), cilt (<%1) ve diğer kısımlar (%7) idi. Uzak metastaz saptanan hastalarda medyan sağkalım süresi altı ay, bir yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %22 ve %1 bulundu. Medyan sağkalım süresi ve bir yıllık sağkalım oranı, birden fazla uzak metastazı olanlarda sırasıyla beş ay ve %20, tek uzak metastazı bulunanlarda ise altı ay ve %23 idi. Tek uzak metastazlı hastalarda medyan sağkalım süresi beyin metastazlarında altı ay, diğer uzak metastazlarda beş ay bulundu.^[17]

Yukarıdaki bulgular ışığında, IASLC evrelendirme çalışmasında M tanımlayıcısı için aşağıdaki önerilerde bulunuldu:

- 1- M evresinin M_{1a} ve M_{1b} olarak iki altgruba ayrılması.
- 2- Plevral yayılımın (malign plevral efüzyon, plevral nodül) ve perikardiyal malign efüzyonun T₄ evresinden M_{1a} evresine alınması.
- 3- Karşı akciğerde veya karşı plevrada saptanan nodüllerin M_{1a} evresine alınması.
- 4- Akciğer ve plevra dışındaki uzak metastazların M_{1b} evresine alınması.^[17]

Evrelendirme Önerileri

IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırmasında birincil kaynak olarak değerlendirilmek üzere önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde yayımlandı^[9,11,12,14,17] ve 2-6 Eylül 2007 tarihinde Güney Kore'de gerçekleştirilen 12th World Conference on Lung Cancer'de sunulurak^[13,18-20] tartışmaya açıldı.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmadı.^[9] Önerilen T, N ve M tanımlayıcıları aşağıda belirtilmiştir:^[9,13]

1. T (Primer tümör):

- Tx primer tümörün belirlenmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- T₀ primer tümör kanıtı yok.
- Tis karsinoma in situ.
- T₁ en büyük çapı ≤3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örneğin, ana bronşda invazyon yok)*.
- T_{1a} tümörün en büyük çapı ≤2 cm.

- T_{1b} tümörün en büyük çapı >2 cm ancak ≤3 cm.
- T₂ tümörün en büyük çapı >3 cm ancak ≤7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
 - Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥2 cm.
 - Visseral plevra invazyonu.
 - Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
(Bu özelliklere sahip olan T₂ tümörler, ≤5 cm ise T_{1a} olarak değerlendirilir).
- T_{2a} tümörün en büyük çapı >3 cm ancak ≤5 cm.
- T_{2b} tümörün en büyük çapı >5 cm ancak ≤7 cm.
- T₃ tümörün en büyük çapı >7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), 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 bir tümöral nodül(ler).
- T₄ tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküran larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

2. N (Bölgesel lenf bezleri):

- N_x 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 bezlerin tutulması.
- N₂ aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- N₃ karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

3. M (Uzak metastaz):

- M_x uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M₀ uzak metastaz yok.
- M₁ uzak metastaz var.
- M_{1a} karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**
- M_{1b} uzak metastaz.

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T₁ olarak sınıflandırılır.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T₁, T₂, T₃ veya T₄ olarak değerlendirilmelidir.^[9,13]

IASLC tarafından önerilen evre sınıflandırmasında N durumuna göre (N₀, N₁, N₂, N₃) T ve M altgrupları aşağıda verilmiş olup, değişiklik yapılan evre grupları italik olarak gösterilmiştir.^[9]

1. T_{1a} altgrubu:
 - (T ≤2 cm) IA, IIA, IIIA, IIIB
2. T_{1b} altgrubu:
 - (T >2-3 cm) IA, IIA, IIIA, IIIB
3. T_{2a} altgrubu:
 - (T ≤5 cm) IB, *IIA*, IIIA, IIIB
4. T_{2b} altgrubu:
 - (T >5-7 cm) *IIA*, IIB, IIIA, IIIB
5. T₃ altgrubu:
 - (T >7cm) *IIIB*, *IIIA*, IIIA, IIIB
 - T₃ invazyon IIB, IIIA, IIIA, IIIB
 - Aynı lobda nodül *IIIB*, *IIIA*, *IIIA*, IIIB
6. T₄ altgrubu:
 - Yaygın invazyon *IIIA*, *IIIA*, IIIB, IIIB
 - Diğer lobda nodül *IIIA*, *IIIA*, *IIIB*, *IIIB*
7. M_{1a} altgrubu: Plevral yayılım *IV*, *IV*, *IV*, *IV*
 - Karşı akciğerde nodül *IV*, *IV*, *IV*, *IV*
8. M_{1b} altgrubu:
 - Uzak metastaz IV, IV, IV, IV^[9,13]

Bu verilerin ışığı altında, IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi tarafından önerilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelendirme sisteminde evreler ve TNM altgrupları aşağıda verilmiştir.^[9,13]

- Gizli karsinom Tx N₀ M₀
- Evre 0 Tis N₀ M₀
- Evre IA T_{1a} N₀ M₀
T_{1b} N₀ M₀
- Evre IB T_{2a} N₀ M₀
- Evre IIA T_{1a} N₁ M₀
T_{1b} N₁ M₀
T_{2a} N₁ M₀
- Evre IIB T_{1b} N₀ M₀
T_{2b} N₁ M₀
T₃ N₀ M₀
- Evre IIIA T₁ N₂ M₀
T₂ N₂ M₀
T₃ N₁ M₀
T₃ N₂ M₀

- T₄ N₀ M₀
T₄ N₁ M₀
- Evre IIIB T₄ N₂ M₀
Herhangi T N₃ M₀
- Evre IV Herhangi T Herhangi N M_{1a}
Herhangi T Herhangi N M_{1b}^{19,131}

KAYNAKLAR

1. İşıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinin evrelendirmesi. In: Yüksel M, Kalaycı G, editörler. Göğüs cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. s. 161-202.
2. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1974;120:130-8.
3. Mountain CF. The relationship of prognosis to morphology and the anatomic extent of disease: studies of a new clinical staging system. In: Israel L, Chahinian AP, editors. Lung cancer, natural history, prognosis, and therapy. New York: Academic Press; 1976. p. 107-40.
4. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986;89(4 Suppl):225S-33S.
5. Mountain CF. Lung cancer staging classification. Clin Chest Med 1993;14:43-53.
6. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-7.
7. Sobin LH, Wittekind C, editors. Lung. In: UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 99-103.
8. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al., editors. Lung. In: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 167-77.
9. 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.
10. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. J Thorac Oncol 2006;1:281-6.
11. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:694-705.
12. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:593-602.
13. Goldstraw P. E05; IASLC staging project: The IASLC lung cancer staging project; the history. Presented at the 12th World Conference on Lung Cancer; September 2-6, 2007; Seoul, Korea. J Thorac Oncol 2007; 2:S226-7.
14. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:603-12.
15. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:832-9.
16. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:1718-23.
17. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:686-93.
18. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux D, Jett J, Travis WD, et al. E05; IASLC staging project: T descriptors. Presented at the 12th World Conference on Lung Cancer; September 2-6, 2007; Seoul, Korea. J Thorac Oncol 2007;2:S227-8.
19. Rusch VW. E05; IASLC staging project: Proposals for the revision of the N descriptors in the TNM classification for lung. Presented at the 12th World Conference on Lung Cancer; September 2-6, 2007; Seoul, Korea. J Thorac Oncol 2007; 2:S228-9.
20. Postmus PE. E05; IASLC staging project: M descriptors. Presented at the 12th World Conference on Lung Cancer; September 2-6, 2007; Seoul, Korea. J Thorac Oncol 2007; 2: S229.