

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
OLGULARDA 6. TNM İLE 7. TNM EVRELEMESİNİN
PROGNOSTİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsüm Sibel KAYALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Selim YURDAKUL

ANKARA

2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
OLGULARDA 6. TNM İLE 7. TNM EVRELEMESİNİN
PROGNOSTİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsüm Sibel KAYALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Selim YURDAKUL

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları İhtisas Eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oğuz Köktürk olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalının tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını ve fikirlerini benden esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Ahmet Selim Yurdakul'a,

Tezimin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi aşamasında büyük katkıları olan Doç. Dr. Erdem Karabulut' a ve Op. Dr. Yılmaz Aslan'a,

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum, her zaman sevgiyle anacağım asistan arkadaşlarım ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı' nın tüm çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim ve tezimin hazırlanışı süresince göstermiş olduğu sabır, yardım ve desteğinden dolayı canım eşim Mustafa'ya, bu süreçte yeterli zaman ayıramadığım, varlığı ile motivasyonumu arttıran biricik kızım Hatice'ye ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsüm Sibel Kayalı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyoloji.....	3
2.3. Histopatoloji.....	5
2.3.1 Adenokarsinom.....	7
2.3.2 Epidermoid karsinom.....	8
2.3.3 Büyük hücreli karsinom.....	8
2.3.4 Küçük hücreli karsinom.....	9
2.3.5 Karsinoid tümör.....	9
2.4. Semptom ve bulgular.....	9
2.4.1 Primer tümörün büyümesine bağlı semptom ve bulgular.....	10
2.4.2 Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular.....	11
2.4.3 Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular.....	12
2.4.4 Paraneoplastik sendromlar.....	14
2.5 Akciğer kanserlerinde radyolojik görünüm.....	15
2.6 Pozitron emisyon tomografisi.....	18
2.7 Laboratuvar testleri.....	19
2.8 Akciğer kanseri tanısında girişimsel yöntemler.....	19
2.8.1 Bronkoskopi.....	19

2.8.2 Transtorasik iğne aspirasyonu	20
2.8.3 Plevral sıvının değerlendirilmesi	21
2.9 Performans durumu	21
2.10 Akciğer kanserinde evreleme	22
2.10.1 Eski TNM sınıflaması	25
2.10.2 Evrelemede özel durumlar	26
2.10.3 Yeni evreleme	27
2.10.3.1 T tanımlayıcısında önerilen değişiklikler	28
2.10.3.2 Lenf bezi (N) tanımlamasında yeni öneriler	30
2.10.3.3 M Tanımlayıcısında yeni öneriler	32
3. MATERYAL VE METOD	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	62
6. ÖZET	69
7. SUMMARY	72
8. KAYNAKLAR	75

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama
- Tablo 2:** Akciğer Adenokarsinomlarında yeni sınıflama (IASLC/ATS/ERS)
- Tablo 3:** Akciğer kanserinde başlangıç ve bulguların sıklığı
- Tablo 4:** Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı
- Tablo 5:** Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular
- Tablo 6:** Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar
- Tablo 7:** ECOG ve Karnofsky skalaları
- Tablo 8:** Mountain ve arkadaşlarının 1974’de KHDAK’li hastalarda önerdiği TNM evreleme sistemi
- Tablo 9:** UICC ve AJCC’nin TNM evreleme sistemindeki ilk düzeltmesi
- Tablo 10:** 1997 yılında önerilen TNM sınıflandırması
- Tablo 11:** T boyutlarına göre sağkalım süreleri
- Tablo 12:** Plevral yayılımı olan olgular ile diğer nedenler ile T4 olarak kabul edilen olguların sağkalım süreleri
- Tablo 13:** M0 ve herhangi bir T olan olgularının klinik N (cN) durumuna göre yaşam süreleri
- Tablo 14:** M0 ve herhangi bir T olan olgularının patolojik N (pN) durumuna göre yaşam süreleri
- Tablo 15:** N tanımlanmasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması
- Tablo 16:** M Tanımlayıcısı olarak incelenen olgularının yaşam süreleri
- Tablo 17:** Yeni evreleme sistemindeki T, N ve M dağılımları
- Tablo 18:** Hastalara uygulanan tedaviler
- Tablo 19:** 6. klinik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların yaşam süreleri
- Tablo 20:** 7. klinik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre yaşam süreleri
- Tablo 21:** 6. klinik TNM sınıflamasında T3, T4 ve aynı akciğer farklı lobda satellit nodül nedeni ile M1 olan olguların yaşam süreleri
- Tablo 22:** 7. TNM sınıflamasında T3, T4 ve plevral yayılım nedeni ile M1a olan olguların yaşam süreleri

Tablo 23: M0 ve herhangi bir T olan olgularının klinik N (cN) durumuna göre yaşam süreleri

Tablo 24: M0 ve herhangi bir T olan olgularının patolojik N (pN) durumuna göre yaşam süreleri

Tablo 25: M0 ve M1 tanımlayıcısı açısından değerlendirilen olguların yaşam süreleri

Tablo 26: M tanımlayıcısı olarak incelenen olguların yaşam süreleri

Tablo 27: 6. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Tablo 28: Olguların TNM 6. ve 7. evreleme sistemine göre “evre” dağılımları

Tablo 29: 7. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Tablo 30: 6. patolojik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların yaşam süreleri

Tablo 31: 7. patolojik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre olguların yaşam süreleri

Tablo 32: 6. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Tablo 33: 7. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Cinsiyet dağılımı

Grafik 2: Histopatolojik tanı dağılımı

Grafik 3: 6. klinik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 4: 7. klinik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 5: 6. klinik TNM sınıflamasında T3, T4 ve aynı akciğer farklı lobda satellit nodül nedeni ile M1 olan olguların sağkalım grafiği

Grafik 6: 7. TNM sınıflamasında T3, T4 ve plevral yayılım nedeni ile M1a olan olguların sağkalım grafiği

Grafik 7: M0 ve herhangi bir T olan olgularının klinik N (cN) durumuna göre sağkalım grafiği

Grafik 8: M0 ve herhangi bir T olan olgularının patolojik N (pN) durumuna göre sağkalım grafiği

Grafik 9: M0 ve M1 tanımlayıcısı açısından değerlendirilen olguların sağkalım grafiği

Grafik 10: M tanımlayıcısı olarak incelenen olguların sağkalım grafiği

Grafik 11: 6. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 12: Olguların TNM 6. ve 7. evreleme sistemine göre “evre” dağılımları

Grafik 13: 7. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 14: 6. patolojik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 15: 7. patolojik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 16: 6. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği

Grafik 17: 7. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği

KISALTMALAR

TNM Evrelemesi	T (primer tümörün lokalizasyonu) N (bölgesel lenf nodları) M (uzak metastaz)
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
UİCC	International Union Against Cancer (Uluslar arası Kansere Savaş Örgütü)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kansere Komitesi Birliği)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
MD-ATS	American Thoracic Society'nin Mountain-Dresler düzenlemesi
BAK	Bronko Alveoler Karsinom
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
PET	Pozitron emisyon tomografi
TTİA	Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi
FDG	Fluorodeoksiglukoz
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PS	Performans Skoru
SUV	Standart tutulum değeri
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, günümüzde de önemini korumakta ve sigara ile ilişkisi bilindiğinden başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada ciddi bir toplum sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. Tüm dünyada kanser olgularının %12.8' inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur (1). 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. Akciğer kanserinde evreleme çalışmaları yıllar içinde farklılıklar göstermiştir. Primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulumu (M) dayalı akciğer kanserinin sınıflandırıldığı ilk sistem Denoix tarafından 1946 yılında önerilmiştir (2). Ancak bu yapılan ilk öneri esas olarak cerrahlar tarafından kullanılmaktaydı. Çünkü o yıllardaki 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 (2, 3).

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 (2, 4).

Uluslararası evreleme sistemi olarak kabul edilen bu sınıflandırma 1997 yılında 5319 hastanın verileri değerlendirilerek ikinci kez düzenleme yapıldı (2, 5). 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. Ancak 1997 yılında

revize edilen uluslararası evreleme sisteminde birçok negatif yön ve problem mevcuttu. Bu problemler nedeniyle 1997 yılında revize edilen uluslar arası 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 (2, 6):

- A. T tanımlayıcısı
- B. N tanımlayıcısı
- C. M tanımlayıcısı
- D. Prognostik faktörler
- E. Nodal yapı
- F. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)
- G. Güvenilirlik ve metodoloji

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. Bu çalışma sonucunda T ve M tanımlayıcısında bazı değişiklikler önerilmiştir (2, 6, 7). N tanımlayıcısında evreleme sistemini değiştirecek yeni bir öneri yapılamadığından lenf nodları açısından eski evreleme sisteminin kullanılmaya devam edilmesi önerilmiştir (2, 8).

Çalışmamızda 2000-2011 yılları arasında kliniğimizde KHDAK tanısı ile takip edilen olguları klinik ve patolojik olarak hem 6. TNM evrelemesine göre hem de önerilen yeni 7. TNM evrelemesine göre evreleyerek prognostik açıdan farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Kansere bağılı ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada akciğer kanseri yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde insidansı 100.000'de 71, gelişmekte olan ülkelerde 14' tür. Avrupa Birliği ülkelerinde ise 52,5 bulunmuştur. Akciğer kanseri tüm kanserlerin %12-16; kansere bağılı ölümlerin %17,8-28'ini oluşturur. En gelişmiş tedavi uygulamalarına rağmen tanı konduktan sonra tüm akciğer kanserli hastaların ancak %10 ile %15'i 5 yıldan fazla yaşayabilmektedir (9).

Ülkemizde toplamda ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir. Yıllık insidans erkeklerde: 100.000'de 66.7, kadınlarda: 100.000'de 7.5 dir. Tüm kanserler içinde erkeklerde %27'lik oranla birinci sırayı alırken, kadınlarda ise %5'lik oranla beşinci sıradadır (10). Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (11).

Histopatolojik olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da en sık adenokanser saptanırken, Asya ülkelerinde skuamöz hücreli kanser hala en sık kanser tipidir (12). Ülkemizde ise en sık skuamöz hücreli kanser (yaklaşık %45) görülmekte, bunu benzer oranla (yaklaşık %20) küçük hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. Büyük hücreli kanser %2 oranıyla en az görülen kanser tipidir (13). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesinin raporuna göre 1996 yılında tüm akciğer kanserleri içinde skuamöz hücreli karsinom en sık görülen histolojik tip olarak bulunmuştur (14, 15). Yurdakul ve ark. yaptığı 2216 akciğer kanseri olgusu içeren çalışmada skuamöz hücreli karsinom %40.5'lik oranla en sık görülen histopatolojik tip iken, 2. sırada adenokarsinom (%25.6), 3. sırada küçük hücreli karsinom (%15.5) gelmektedir (15).

2.2 Etyoloji

Akciğer kanseri, etyolojisinde çok sayıda faktörün rol oynadığı bir hastalıktır. Sigara, hava kirliliği gibi çevresel faktörler; mesleki karsinojenler, diyet, viral enfeksiyonlar, geçirilmiş akciğer hastalıkları; genetik ve immünolojik faktörler başlıca etiyolojik faktörlerdir (9). Sigara, akciğer kanserli hastaların % 85-94'ünde, kanser gelişiminden sorumlu etyolojik faktördür. Sigara içenlerde

içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde ise bu risk %3.5'tir (1). Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60'tır (1). Dünya genelinde ise erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamakta ve daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da kadınlarda sigara alışkanlığı ikinci dünya savaşı sonrası başlamıştır. Son zamanlarda 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 (12). Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63'tür. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi göz önüne alındığında, günümüzde ve gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz (1).

Asbest, kadmiyum, nikel, krom gibi mesleki etkenler ve radyasyon akciğer kanseri riskini artırır. Asbest maruziyetinde bu risk 5 iken, sigara ile birlikte olduğunda risk 50-100 kat artar. Mesleki radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin %10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir (1).

Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğerde skar bırakan hastalıklarda, skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir (16). Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların %0,3'ünde idiyopatik pulmoner fibrozis ve %2,9'unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (13). Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmaktadır. Suçlanan genetik faktörlerden biri olan P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (1).

2.3 Histopatoloji

Günümüzde sigara içme sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tüm dünyada akciğer kanseri insidansını ve mortalitesini büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu değişikliklerin akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranları üzerine de etkisi olmaktadır. Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanısıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır(1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlemiştir (Tablo 1) (17).

Ancak adenokarsinom için IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society), ERS (European Respiratory Society) sponsoruğunda uluslararası multidisipliner yeni bir sınıflandırma yapılmıştır (Tablo 2) (18).

Tablo 1. Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (DSÖ, 2004)

Malign Epitelyal Tümörler		Mezenkimal tümörler	
Skuamoz hücreli karsinom	Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid	Epiteloid hemanjiyotelyoma	
		Anjiyosarkom	
		Plöropulmoner blastom	
		Kondroma	
Küçük hücreli karsinom	Kombine küçük hücreli	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör	
Adenokarsinom	Adenokarsinom, mikst tip	Diffüz pulmoner lenfanjiyomatosis	
Asiner adenokarsinom		İnflammatuar miyofibroblastik tümör	
Papiller adenokarsinom	Bronkioloalveoler Non-müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz	Lenfanjiyoleiyomiyomatosis	
		Sinovyal sarkom	Monofazik Bifazik
		Pulmoner arter sarkoması	
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli Berrak hücreli	Pulmoner ven sarkoması	
		Benign epitelyal tümörler	
		Papillomalar	
		Skuamoz hücreli papillom	
		Glandüler papilloma	
Büyük hücreli karsinom	Büyük hücreli nöroendokrin Kombine büyük hücreli nöroendokrin Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri Berrak hücreli Rabdoid fenotipinde büyük hücreli	Mikst skuamoz hücreli ve glandüler papilloma	
		Adenomalar	Alveoler adenoma Papiller adenoma Tükrük bezi tipi adenom Müköz bez adenomu Pleomorfik adenom Diğerleri Müsinöz kistadenom
		Lenfoproliferatif tumorler	
Adenoskuamoz karsinom		MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması	
Sarkomatoid karsinom	Pleomorfik İğ hücreli Dev hücreli Karsinosarkom Pulmoner blastom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	
		Lenfomatoid granülomatosis	
		Langerhans hücreli histiyositozis	
Karsinoid tümörler	Tipik karsinoid Atipik karsinoid	Çeşitli tümörler	Hamartoma Sklerozan hemanjiom Berrak hücreli tumor Germ hücreli tumor Teratom, mattir İmmattir Diğer germ hücreli tümörler İntrapulmoner blastom Melanoma Metastatik tümörler
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	Mukoepidermoid Adenoid kistik Epitelyal-miyoeptelyal		
Preinvazif lezyonlar			
Skuamoz hücreli in situ karsinom			
Atipik adenomatoz hiperplazi			
Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi			

2.3.1 Adenokarsinom

Tablo 2. Akciğer Adenokarsinomlarında yeni sınıflama (IASLC/ATS/ERS)

Preinvazif lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma insitu (≤ 3 cm eski BAK)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst
Minimal invazif adenokarsinom (≤ 3 cm lepidik pattern ≤ 5 cm invazyon ile)
Nonmüsinöz
Müsinöz
Mikst
İnvazif adenokarsinom
Lepidik üstünlüklü (eski nonmüsinöz BAK, >5 mm invazyon ile)
Asiner
Papiller
Mikropapiller
Solid üstünlüklü müsin üreten
İnvazif adenokarsinom türevleri
İnvazif müsinöz adenokarsinom (eski müsinöz BAK)
Kolloid
Fetal (düşük- yüksek grade)
Enterik

Akciğer adenokarsinomunun onkoloji, moleküler biyoloji, patoloji, radyoloji ve cerrahideki gelişmeleri ele almak için uluslararası multidisipliner bir yeni sınıflandırma yapılmıştır, yapılan yeni sınıflandırmanın esasını histopatolojik değişiklikler oluşturmaktadır (18).

Adenokarsinomlar tipik olarak periferik yerleşimli ve boyutları 4 cm'den küçüktür. Yaklaşık 1/4'ü santralde yerleşir. Sadece %4'ü kaviteyi gösterir.

Bronşiol ve alveol epitelinde çıkar. Histolojik olarak bez yapısı gösterir ve musin salar. BT’de adenokarsinom ya yavaşça büyüyen lokalize buzlu cam, ya da hızlı büyüyen solid kitle şeklindedir (19).

Adenoskuamöz karsinom akciğer kanserlerinin %2’sini oluşturur (20). Genellikle soliter pulmoner nodül şeklindedir, %50’ si 1-3 cm boyutunda ve %13’ü kavitasyon gösterir. Bu tümörlerin %50’sinde fibrozis veya parankimal skar ile ilişki vardır (21).

2.3.2 Epidermoid karsinom

Akciğer kanserlerinin %30’unu oluşturur. Sigara kullanımı ile direkt ilişkisi ispatlanmıştır. Tipik olarak santral yerleşimli ve 4 cm’den büyük lezyonlardır. Lobar veya segmental bronşlardan çıkar ve %82’sinde kavitasyon görülür (20). Kavite duvarı düzensiz ve 0.5-3 cm kalınlığındadır. Santral yerleşimleri nedeniyle akciğer parankiminde segmental ya da total kollaps sık görülür. Diğer tiplerle karşılaştırıldığında, iyi farklılaşmış epidermoid karsinomun metastaz insidansı daha düşüktür. Bölgesel lenf nodu tutulumlarından önce çıkarıldıklarında prognoz çok iyidir.

Epidermoid karsinom pancoast ya da superior sulkus tümörünü oluşturan en sık tiptir. Göğüs ağrısı ile birlikte apikal plevrada 8 mm’yi geçen kalınlaşma saptanması, brakiyal ve/veya laringeal sinir paralizisi, kemik destrüksiyonu önemli bulgulardır.

2.3.3 Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli karsinom kötü diferansiye bir tümördür. Tüm akciğer kanserlerinin %9’unu oluşturur. Tipik olarak periferik yerleşimlidir ve büyük kitle (>7 cm) şeklindedir. Hızla büyürler ve erken evrede mediastinal ve beyin metastazı yaparlar (20).

Her akciğer kanserini belirli bir tip adı altında sınıflandırmak mümkün değildir. Örneğin bir epidermoid veya adenokanserinde indiferansiye durum olabilir. Bazen de bir tümörün değişik yerlerinde bu tiplerden biri daha çok bulunabilir. Bu durumda küçük hücreli veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri ayırımını yapmak tedavi protokolü açısından önemlidir.

2.3.4 Küçük hücreli karsinom

Akciğer kanserleri arasında küçük hücreli akciğer karsinomu oranı 1986 yılında %17.4 iken 1998 yılında bu oran %13.8'e kadar düşmüştür. Sigara içimi ile güçlü bir ilişkisi vardır. Klinik özellikler açısından KHK'larına göre daha saldırgan olma eğilimindedir. Tedavisiz medyan sağkalım süresi 2-4 aydır (22). Mediastinal invazyon sık ancak kavitezyon nadirdir. Plevral efüzyon %5-50 oranında eşlik eder. Kliniği ortaya çıkmadan önce lenf nodları ve çevre damarları invaze eder ve hematogen yolla tüm vücuda hızla yayılır. Olguların %10-15'inde hastalık saptandığında metastaz vardır, %50'sinde ise hastalığın seyrinde beyin metastazı görülür. Genellikle cerrahi uygulanmaz (23).

2.3.5 Karsinoid tümör

Karsinoid tümörler bütün akciğer neoplazmalarının yaklaşık %2'sini oluşturur, 1.5/100.000 oranında görülür ve akciğerin nöroendokrin tümörü olarak adlandırılırlar. Yüzde 90' ı santral, %10'u ise periferik bronşlarda yerleşimlidir. Tipik bronşiyal karsinoidler bronkopulmoner sistemin düşük gradlı neoplazmalarıdır. Genel olarak tipik ve atipik karsinoid tümürlü hastaların %20-30'unda karsinoid sendrom gelişir. Karsinoid kalp hastalığı sıklıkla karsinoid sendromlu hastalarda gözlenir; triküspit ve pulmoner kapaklar tutulur, sıklıkla triküspit darlığı ve daha az oranda yetmezliği oluşur. Kalp yetmezliği %20 oranında primer semptomdur. Tipik karsinoid tümörlerde cerrahi sonrası tam kür sağlanır ve 10 yıllık sağkalım %87'dir (24, 25).

2.4 Semptom ve bulgular

Akciğer kanseri çoğunlukla göğüs radyografisinde anormal bir gölgelenme ile ya da ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren klinik bulgu veya semptomlar ile kendini gösterir. Akciğer kanserli olguların % 90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir (Tablo 3). Akciğer kanserli olgularda herhangi bir fizik bulgu olmayabilir. Fizik muayenede supraklavikuler lenfadenopati, Horner sendromu bulguları, plevral sıvı birikimi, lokalize ronkus, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik duyarlılığı, periferik motor ve/veya duyuşsal nöropati bulguları, nörolojik bulgular görülebilir (1).

2.4.1 Primer tümörün büyümesine bağlı semptom ve bulgular

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir.

Tablo 3. Akciğer kanserinde başlangıç ve bulguların sıklığı

Semptom ve bulgular	Yaklaşık görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Süperior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
Wheezing, stridor	2

Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile araştırılmalıdır.

Endobronşial tümörün majör atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral /perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını artırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan

veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir (1).

2.4.2 Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Superior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta dekstrüksiyonu görülmektedir. Ağrı nedeniyle uzun süre ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde takip ve tedavi edilen olgular vardır. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, ptozis, myozis ve aynı taraf yüz ve ekstremitelerde anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir.

Süperior veva cava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder (1).

Rekürren larengeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilir. Bu sinirlerin tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar. Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir. Oluş mekanizması ne olursa olsun sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasada bile plevral sıvı birikimi kötü prognoza işarettir. Plevral sıvı genellikle

hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikardın ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özefagusu etkilemesi ya da özefagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir (1).

2.4.3 Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamoz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86'dır. Hasta hekime başvurduğu sırada olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanamasa bile toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ise, ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünümüne hakim olabilirler (1, 26).

Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo 4'de gösterilmiştir. Fizik muayenede skalen, supraklavikuler, aksiller lenf bezlerindeki büyümelere dikkat edilmelidir. Ekstratorasik yayılıma ait semptom ve bulgular Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı

Tutulan bölge	Sıklık (%)
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, yumuşak doku	1-3

Tablo 5. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımına bağlı semptom ve bulgular

Santral sinir sistemi (SSS) metastazı	Tanı aşamasında hastaların % 10'unda SSS metastazları bulunmaktadır. Beyin parenkimi metastazlarının %80-85'i supratentorial bölgede, sıklıkla da frontal loblarda yer alır.
Kemik metastazı	Vertebralar, pelvis, kaburgalar ve femur en sık tutulum bölgeleridir. Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum, alkalin fosfataz yüksekliği kemik metastazının işareti olabilir.
Karaciğer metastazı	İştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi ile birlikte. Serum transaminaz düzeyleri yükselebilir.
Adrenal bez metastazı	Klinik bulgu vermediği için klinisyence tanınması zordur ama bilgisayarlı tomografi %41-90 duyarlılığa sahip bir yöntemdir.
Pankreas metastazı	Sıklıkla küçük hücreli karsinom nedeniyle olur ve obstrüktif sarılık görülür.
Subkütanoz ya da intradermal metastazlar	Gövde, boyun ve kafa derisinde ağrısız, eflatun renginde iyi sınırlı kitleler şeklindedir.
Nadir metastaz bölgeleri	Gastrointestinal ve böbrek metastazları nadirdir ve klinik olarak sessizdir. Bulanık görme ve uçuşan lekeler koroidal metastazlara bağlı gelişebilir.
Organ spesifik olmayan metastaz bulguları	Kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, halsizlik, anemi

2.4.4 Paraneoplastik sendromlar

Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır (Tablo 6). Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (27).

Tablo 6. Akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Cushing sendromu, nonmetastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi*, FSH, LH artışları*, hipoglisemi*, hipertiroidi*, karsinoid sendrom*
Nörolojik	Subakut duysal nöropati, mononöritis multipleks, intestinal psödo-obstrüksiyon*, Lambert-Eaton sendromu*, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit* (limbik, beyin sapı, subakut kortikal serebellar), nekrotizan myelopati*
Metabolik	Laktik asidoz*, hipoürisemi*, hiperamilazemi*
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerülonefrit*, nefrotik sendrom*
Cilde ait	Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfolyatif dermatit), akantozis nigrikans*, iktiyozis*, palmoplanter keratodermi*, Leser-Trelat bulgusu*, Sweet sendromu*, prurit*, ürtiker*
Hematolojik	Anemi, lökositoz*, eozinofili*, lökomoid reaksiyon*, trombositoz, trombositopenik purpura*
Koagülopatiler	Dissemine intravasküler koagülasyon*, tromboflebit, trombotik non-bakteriyel endokardit*
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon*, hipertansiyon*
Kollagen-Vasküler	Dermatomyozit*, polimyozit*, sistemik lupus eritematozus*, vaskülit*

* Nadir tutulumlar

2.5 Akciğer kanserlerinde radyolojik görünüm

Tümör tanısının konulması ve operabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarıdır. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Burada çekilen yan grafi, postero anterior akciğer grafisine üçüncü boyutu, yani derinliği eklemektedir. Akciğer kanserinin, özellikle de küçük boyutta olanların, radyografik olarak saptanmasında yerine getirilmesi gereken başlıca üç şart vardır; iyi teknik, hastanın önceki filmleriyle karşılaştırma ve grafide kör noktaları bilmek. İyi teknik için yüksek kilovolt tekniği veya dijital sistem kullanmak hataları en aza indirecektir. Genel ilke olarak her akciğer filmi, eğer varsa, eski filmlerle karşılaştırılarak okunmalıdır. Hilusta belli belirsiz bir büyüme tek bir filmle algılanamazken eski filmlerle kıyaslama ile aradaki fark kolayca görülebilir. Akciğer grafisinde büyük çaplı nodül veya kitleler bile en iyi şartlarda gözden kaçabilmektedir. Bunun nedenleri gözlemcinin lezyonu görememesi, gördüğü halde normal anatomik yapı olarak değerlendirmesi veya gördüğü lezyonu fibrotik odak, granülom gibi kabul edip önemsememesidir.

Öte yandan, kör noktalar denilen yerlerdeki lezyonların görülememesi nedeniyle ortaya çıkan hatalar da vardır. Kör noktalar; sağ veya sol paratrakeal alanlar, klavikulanın sternal ucu ya da birinci kostanın kostokondral bileşim yeri, akciğerin periferik bölgesi, direkt grafide diyafram çizgisinin hemen alt ve üst bölümünde yer alan akciğer alanı ile kalp arkasını kapsar. Buralardaki lezyonları gözden kaçırmamanın tek yolu her göğüs filminde bu alanları bilinçli olarak taramak, her alanı karşı tarafıyla ve eski filmlerle karşılaştırarak incelemek ve şüpheli durumlarda spiral Toraks BT çekmektir.

Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkioloalveoler karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral effüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır (1).

Periferik karsinomların %10-20'sinde kavitasyon gözlenir. Skuamoz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı

ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm'den ince duvarlı kaviteler de görülebilir. Kavitelerde 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir (28).

Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir (29-31).

Santral yerleşimli akciğer tümörleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan köken alır ve bunların çoğu skuamoz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemeler akciğer grafilerinde ve daha nadiren de BT'de yanıtıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabildiği gibi tersine, hiler kitleler vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Böyle durumlarda ayırıcı tanıda kontrastlı, eğer mümkünse anjiyo protokolü ile çekilen spiral BT (anjiyo BT) kullanılır (1).

Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi spiral BT' dir. Daha nadir olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelendirmede; primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur (1).

Primer kitle: Periferik veya santral kitlenin radyolojik olarak saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi en iyi olarak spiral BT ile mümkündür (1).

Hiler ve mediastinal lenf bezleri: Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT' de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir (1).

Mediastinal İnvazyon: Konvansiyonel radyolojik yöntemlerle mediasten invazyon bulgularının ortaya çıkması için frenik sinir felci ya da özefagusta

obstruksiyon gibi ileri bulguların oluşması gereklidir. Oysa mediastene direkt uzanım, BT ve MRG ile daha kolay saptanabilmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; bronşlar, büyük damarlar ya da özefagusun tümör dokusu tarafından sarıldığıının görülmesidir. Atelektazi ve sekonder pnömoni ile birlikte olan tümörlerde mediastenle ilişkinin mevcut olup olmadığını ayırdedebilmek zordur. BT ile mediasten invazyonu %60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (1). BT ile mediastinal ve vasküler invazyon hakkında kesin karar verilemeyen olgularda MRG endikasyonu doğmaktadır.

Göğüs duvarı invazyonu: Kemik destrüksiyonu olmadan BT ile göğüs duvarı invazyonunun varlığını doğru olarak söyleyebilmek güçtür. Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT' den üstündür (1).

Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakiyal pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilirken kosta harabiyeti BT ile daha iyi ortaya konabilir.

Ultrasonografi, uygulanabildiği lokalizasyonlarda plevral devamlılığın kaybı, yumuşak doku invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını daha iyi ortaya koyabilmektedir (1).

Plevral tutulum: Hem periferik hem de santral yerleşimli tümörler plevraya yayılım gösterebilirler. Plevral kalınlaşma ve sıvı birikimi plevral tutulum açısından en önemli bulgulardır. Sadece plevral kalınlaşmanın mevcut olduğu durumlarda, birçok benign olayda da plevral kalınlaşma görüldüğü için, olayı invazyon olarak değerlendirmek zordur. Pariyetal plevra invazyonu; ultrasonografiyle solunuma eşlik etmeyen ve hareketsiz lezyonun görülmesi ile tanınabileceği gibi yine spiral BT ile inspiryum ve ekspiryumda alınan kesitlerde, lezyonun hareketine bağlı hacim ve şekil değişiklikleri incelenerek de değerlendirilebilir. Son yöntem daha çok göğüs duvarı invazyonu için yapılmaktadır. Plevral sıvı birikimi en fazla adenokarsinomlarda görülmektedir. BT ve MRG ile plevral sıvının karakterizasyonunun yapılması mümkün değildir (1).

Uzak metastazlar: Uzak metastazlar, evrelemede en önemli kriterlerden biri olup tümör varlığında belki de önce metastazların olup olmadığı saptanmalıdır. Primer tümör büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani büyük kitlelerde metastaz görülmezken küçük kitlelerde yaygın metastazlar görülebilir. Hematojen metastazlar sık olup beyin, karaciğer, surrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organ ve bölgelerdir, ancak vücudun her yerine metastaz olabilir (1).

2.6 Pozitron emisyon tomografisi

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), *invivo* biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemle pozitron yayan “Cyclotron” ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot-13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. PET’in onkoloji, nöropsikiyatri ve kardiyoloji gibi alanlarda kullanılma endikasyonu bulunmaktadır. Onkolojide yaygın olarak çalışılan alanlardan biri de akciğer kanserleridir. Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülenmesi yapılabilmektedir (32).

Akciğer kanserlerinde çalışmalar daha çok KHK’da yoğunlaşmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasotik, F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (FDG). Ancak C-11 Methionin ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır. F-18 FDG, tümör hücrelerinde glukoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan bir radyofarmasotiktir (32).

F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda, PET’in KHK’inde kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- Evreleme,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük %78-80, doğruluk %91 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf

nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük %92 ve %91 olarak bildirilirken; BT'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %97, BT'de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 95 ve %76 olarak rapor edilmektedir (1).

Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise %96 ve %99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır (32).

2.7 Laboratuvar testleri

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (25). Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit, B-HCG, nöron spesifik enolaz, pro-GRP gibi), akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (26, 33).

2.8 Akciğer kanseri tanısında girişimsel yöntemler

2.8.1 Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşiyal stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir (34).

2.8.2 Transtorasik iğne aspirasyonu

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ile %95'dir (26).

BT rehberliğinde girişimin özgüllüğü %96-100, duyarlılığı %89-92'dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı %10 ile %30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı %35-65'dir (26, 35-38). Tanı değerini etkileyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, patoloji uzmanının operasyon odasında olup olmaması ve iğnenin çapıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunda BT rehberliğinin tercih edildiği durumlar; fluoroskopi ve ultrasonografi ile lokalize edilemeyen lezyonlar, hiler ve mediastinal kitleler, torasik inlet lezyonlar, vena kava superior sendromlu olgular, oblik ve açılı uygulamalar, yaygın büllöz hastalıklardır (35, 39).

Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:

- Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı,
- Plevral lezyonlar,
- Mediastinal kitlelerin tanısı,
- Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi,

Transtorasik iğne aspirasyonu kısmi kontrendikasyonlara sahip bir yöntemdir. Kanama diyatezi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, kist hidatik şüphesi, vasküler lezyonlar, yaygın amfizem, kontrol edilemeyen öksürük varlığı, kooperasyon bozukluğu, pnömonektomi varlığı başlıca kontrendikasyonlarıdır (36). Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (%25-42) olup %5-12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparankimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur (26, 35, 36).

2.8.3 Plevral sıvının değerlendirilmesi

Akciğer kanserli hastalarda tanı anında %15 olguda plevral efüzyon saptanırken, hastalığın seyri süresince bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %25'i asemptomatiktir (40). Plevra sıvılarının bir bölümü paramalign nedenlerden (post obstrüktif atelektazi, pnömoni ve mediastinal lenfatik obstrüksiyon) de kaynaklanabilir (26, 41, 42).

Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarında materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (37, 42). Tanı değeri %50-60 kabul edilmektedir. Olguların % 65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (27, 44). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür (37). Tekrarlanan torasentezler yeni hücre eksfoliyasyonu nedeniyle %30 hastada tutulumu kanıtlayabileceği için torasentez tekrarlanmalı ve tanı konamaz ise sonraki basamakta kapalı plevra biyopsisi ve torakoskopi uygulanmalıdır (42). Torasentez komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi ve nadiren hava embolisidir (43).

2.9 Performans durumu

Performans durumunu ölçmede Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları kullanılır (Tablo 7). Performans skoru (PS), KHAK ve KHDAK'de hastanın tedaviyi tolere edebilirliği ve prognozuyla yakından ilgilidir. ECOG skalasına göre PS: 0-1 olan hastalar genellikle tedaviyi iyi tolere ederler. PS: 2 olan hastalar, kemoterapi sırasında daha fazla komplikasyonla karşılaşılır ve genellikle cerrahiye aday değildirler. PS: 3-4 olan hastalar, genellikle tedaviyi iyi tolere edemezler (44).

Tablo 7. ECOG ve Karnofsky skalaları

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	%90-100
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	%70-80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	%50-60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	%30-40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	%10-20

2.10 Akciğer kanserinde evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra, hastaların prognozları hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması yani evrelendirilmesi gerekir. Akciğer kanseri için primer tümörün büyüklüğü ve yayılımına (T), bölgesel lenf bezi tutulumuna (N), uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM evrelendirmesi yapılmıştır.

Malign tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan TNM evrelendirme sisteminin ilk prensipleri 1944 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konulmuştur. 1966 yılında Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği (Union International Contre le Cancer, UICC) adlı kuruluşun TNM Sınıflandırma Komitesi, akciğer kanserli olguların evrelendirilmesinde TNM sisteminin kullanılmasını önermişlerdir. 1973 yılında Amerikan Kanser Birliği (American Joint Committee on Cancer, AJCC) tarafından TNM evrelendirme sisteminin genel kuralları kullanılarak, akciğer kanseri yeni sistemle evrelendirilmiştir. Bu evreleme sistemine göre, akciğer kanseri sınıflaması, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olmak üzere, 3 evreye ayrılmakta idi. Ayrıca T4 ve N3 bulunmamakta idi (Tablo 8).

1986 yılında akciğer kanser evrelemede revizyon yapıldı ve evreleme sistemine T4 ile N3 eklendi ve evreleme sistemine “evre 4” ilave edildi. Evre 3 ise, 3A ve 3B olarak iki alt gruba ayrıldı. Önceki evrelendirmeye göre, evre 1 olarak kabul edilen T1N1M0 ise evre 2 olarak kabul edildi (Tablo 9) (3).

Akciğer kanseri evrelendirilmesinde AJCC ve UICC tarafından, 5319 olgunun veri tabanı esas alınarak yeniden düzenleme yapıldı ve bu değişiklikler Mountain tarafından 1997 yılında yayınlandı (5).

Bu evrelemede yapılan değişiklikler şunlardır:

- 1-Evre 1 olgular, 1A ve 1B olarak ikiye ayrıldı,
- 2- Evre 2 olgular, 2A ve 2B olarak ikiye ayrıldı,
- 3-T3N0M0 olgular evre 2B’ye alındı,
- 4- Aynı lobdaki satellit nodül T4 olarak kabul edildi,
- 5-Aynı akciğerin diğer lobundaki satellit nodül M1 olarak kabul edildi (Tablo 10).

Yapılan TNM evrelemesi son yıllara kadar KHDAK ile ilişkili idi. Küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) değerlendirilmesinde ise, sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olmak üzere iki basamaklı bir evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Ancak son yıllarda KHAK olgularının evrelemesi için de TNM sisteminin kullanılması önerilmektedir (45, 46).

Tablo 8. Mountain ve arkadaşlarının 1974’de KHDAK’li hastalarda önerdiği TNM evreleme sistemi

Evre	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 1	T1-2	N1	M0
	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N1	M0
Evre 3	T3	Herhangi bir N	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	N2	Herhangi bir M
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 9. UICC ve AJCC'nin TNM evreleme sistemindeki ilk düzeltmesi

Evre	T	N	M
Gizli karsinom	Tx	-	-
Evre 0	insitu karsinom	-	-
Evre 1	T1-2	N0	M0
Evre 2	T1-2	N1	M0
Evre 3A	T1-2	N0-2	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0-2	M0
	T1-3	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 10. 1997 yılında önerilen TNM sınıflandırması

Evre	TNM
Evre 0	Karsinoma insitu
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T2 N0 M0
Evre 2A	T1 N1 M0
Evre 2B	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Evre 3A	T3 N1 M0
	T1-3 N2 M0
Evre 3B	T4 N0-3 M0
	T1-4 N3 M0
Evre 4	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.10.1 Eski TNM sınıflaması

“The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” TNM sınıflaması aşağıdaki gibidir:

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 obstrüktif pnömoni

T3: Herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (süperior 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 obstrüktif 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 effüzyon** ya da aynı lobda satellit nodülleri olan tümör. Nervus laringeal rekürrens 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

Uzak metastaz (M)

MX: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi. M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var***

* Bronş duvarına sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki mukozal yüzeysel tümörler ana bronş proksimaline yayılmış olsalar bile T1 olarak evrenirler.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Ancak, bazı olgularda tekrarlanan effüzyon sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi saptanamayabilir. Genellikle kansız, transuda özelliğinde olan, klinik ve sitolojik olarak malignite düşündürmeyen plevral-perikardiyal effüzyonlar evrelemede dikkate alınmamalı, tümör diğer özelliklerine göre T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir.

*** Primer tümörün bulunduğu lob dışındaki satellit tümör nodulleri M1 olarak sınıflandırılır (47).

2.10.2 Evrelemede özel durumlar

· Multisentrik dağılım gösteren bronkioloalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobla sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir.

· Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu (nadir bir durumdur ve genellikle semptom vermez) T3 olarak tanımlanır.

· Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken, perikard dışında invazyonu T3 kapsamında ele alınır.

· Süperior sulkus tümörleri (sempatik ganglionların invazyonundan kaynaklanan Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial

pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek “Pancoast” sendromu (Horner sendromu + C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 kapsamına girer.

- Diafragma veya toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1 olarak değerlendirilir.

- Visseral plevranın direkt invazyonu T2, pariyetal plevranın (malign sıvı olmadan) ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutuluşu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.

- Tümörün diafragmaı da geçerek batın organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir.

- Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilir.

- Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.

- Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer.

- Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanır.

- Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir (48, 49).

2.10.3 Yeni evreleme

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 düzenlenmesi için 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 (6). IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin Yedinci

TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore' de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı' nda tartışıldı.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmadı.

2.10.3.1 T tanımlayıcısında önerilen değişiklikler

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 11). Sağkalım sonuçları boyuta göre değerlendirildiğinde, T1 (≤ 3 cm), T2 ($3\text{cm} < \text{tümör} < 7\text{cm}$), T3 ($> 7\text{cm}$) grupları oluşturulmuştur. Aynı zamanda T1 tümörler T1a ($\leq 2\text{cm}$) ve T1b ($2\text{cm} < \text{tümör} \leq 3\text{cm}$); T2 tümörler ise T2a ($3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5\text{cm}$) ve T2b ($5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$) olarak ikiye ayrılmıştır (50).

1997'deki TNM sınıflamasına göre tümör boyutu haricinde çalışmaya alınan T3 ve T4 olgular için yapılan değerlendirmeler sonucunda 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 (50).

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 12).

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 (50). 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 $\leq 3\text{cm}$ ise T1
 - a. Tümör $\leq 2\text{cm}$ T1a
 - b. $2\text{cm} < \text{tümör} \leq 3\text{cm}$ T1b

2. $3\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$ ise T2
 - a. $3\text{cm} < \text{tm} \leq 5\text{cm}$ T2a
 - b. $5\text{cm} < \text{tm} \leq 7\text{cm}$ T2b
3. Tümör $>7\text{cm}$ 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

Tablo 11. T boyutlarına göre sağkalım süreleri

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

Tablo 12. 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 nedenlerle klinik T4 olgular (T4a)	418	13	14	-	
Plevral yayılım nedeniyle klinik T4 olgular (T4b)	471	8	2	T4a	<0.0001

2.10.3.2 Lenf bezi (N) tanımlamasında yeni öneriler

Klinik NM0 (Herhangi bir T) olan olgular lenf nodlarının tutulumu ve yaşam süreleri açısından incelendiğinde cN0 olguların medyan 40 ay, cN3 olguların ise 9 ay olduğu görülmüştür (Tablo 11) (8).

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

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 (Tablo 13) (5,8, 51):

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. Periferel zon: (12-14. düzey)

Bu zonlara ayrıldıktan sonra indüksiyon tedavisi uygulanmadan rezeksiyon uygulanan olgular içinde 3 farklı prognostik grup değerlendirmeye alınmıştır (8).

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 (8).

Lenf bezlerinin evrelemede 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, N2 ve N3 evreleme sistemini değiştirecek yeni bir öneri yapılamadığından lenf nodları açısından eski evreleme sisteminin kullanılmaya devam edilmesi önerilmiştir (8).

Tablo 13. 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 14. 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

Tablo 15. N tanımlanmasında önerilen yeni lenf bezi haritalaması

Süperior 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	

2.10.3.3 M tanımlayıcısında yeni öneriler

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 sürelerinin medyan 13 ay olduğu ve karşı taraf akciğerde nodül bulunan olgularla benzerlik gösterdiği görülmüştür (Tablo 14) (52).

Çalışmaya alınan olguların yaşam süreleri incelendiğinde TNM sistemindeki yer alan M'in; M1a ve M1b olarak ikiye ayrılmasının uygun olacağı düşünülmüştür (52).

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 16. 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 taraf akciğer nodülleri	<0.0001
M1 uzak metastaz	4343	6	1	Plevral yayılım	<0.0001

T ve M komponentinin sınıflandırılmasındaki değişiklikler için öneriler sonucunda evrelendirme gruplandırması için de değişiklikler önerilmiştir. Tüm olabilecek kombinasyonlar yapıldıktan sonra en iyi sağ kalım oranlarını gösteren son bir evre gruplaması önerilmiştir. Yeni evre gruplaması için öngörülen değişiklikler şu şekildedir;

1. Büyük T2N0M0 (T2b) tümörler evre IB'den evre IIA'ya yükseltildi.
2. N1M0 küçük T2 tümörler (T2a) evre IIB'den evre IIA'ya indirildi.
3. Nodal tutulum olmayan veya N1 tutulumu olan T4 tümörler evre IIIB'den evre IIIA'ya indirildi (53).

Önerilen değişiklikler ile yeni evreleme sistemindeki T, N ve M dağılımları Tablo 15'de gösterilmiştir.

Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

1. T (Primer tümör):

- Tx primer tümörün belirlenememesi 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, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örn., ana bronşda invazyon yok)*.
- T1a tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.
- T1b 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.

- T2a tümörün en büyük çapı >3 cm. ancak ≤ 5 cm.

- T2b tümörün en büyük çapı >5 cm. ancak ≤ 7 cm.

- T3 tümörün en büyük çapı >7 cm veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt 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, rekürren 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):

- 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 direkt 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):

- Mx uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

- M0 uzak metastaz yok.

- M1 uzak metastaz var.

- M1a karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**

- M1b 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 eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir (47).

Tablo 17. Yeni evreleme sistemindeki T, N ve M dağılımları

	N0	N1	N2	N3
T1a (≤ 2 cm)	1A	2A	3A	3B
T1b (>2 - ≤ 3 cm)	1A	2A	3A	3B
T2a (>3 - ≤ 5 cm)	1B	2A	3A	3B
T2b (>5 - ≤ 7 cm)	2A	2B	3A	3B
T3				
>7 cm	2B	3A	3A	3B
T3 invazyon	2B	3A	3A	3B
Aynı lob nodül	2B	3A	3A	3B
T4				
Yaygın invazyon	3A	3A	3B	3B
Diğer lob nodül	3A	3A	3B	3B
M1a (plevral sıvı)	4	4	4	4
Karşı akciğer nodül	4	4	4	4
M1b (uzak metastaz)	4	4	4	4

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Torasik Onkoloji Ünitesinde 2000-2011 yılları arasında takip ve tedavi edilen akciğer kanseri tanısı almış olguların klinik dosyaları retrospektif olarak incelendi. Akciğer kanseri tanısı konulurken:

-Bronkoskopik işlemler (bronş lavajı, bronşiyal biyopsi, transbronşiyal biyopsi, transbroşiyal iğne aspirasyonu, bronşiyal fırçalama, bronkoalveoler lavaj), TTİAB, balgam sitolojisi, cerrahi işlemler (wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, pnömonektomi, mediastinoskopi) ile patoloji bölümü tarafından yapılan incelemeler sonucu histopatolojik tanısı kesinleşmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış olgular alındı. Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, yaşları 29 ile 87 arasında değişmekte olan; 446'sı (%89.2) erkek ve 54'ü (%10.8) kadın olmak üzere toplam 500 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 61.65 ± 10.28 'dir.

Hastalar yaş, cinsiyet, sigara içip içmedikleri, histopatolojik tanı, uygulanan tedavi yöntemleri (cerrahi, KT, RT, eş zamanlı veya ardışık kemoradyoterapi, destek tedavisi), klinik evreleme yöntemleri (klasik evreleme yöntemleri (Toraks BT, Abdominal USG veya Abdominal BT, Kemik sintigrafisi, Kranial MR) veya PET-BT ve Kranial MR), yaşam süresi (Tanı anından ölene kadar veya son başvuru tarihine kadar geçen süre) ve hastanın yaşayıp yaşamadığı araştırıldı.

Ayrıca olgular Mountain tarafından 1997 yılında yayınlanan 6. TNM evrelemesi ve 2009 yılında revizyon yapılan yeni 7. TNM evrelemesine göre hem klinik hem de patolojik olarak evrelendirilerek medyan yaşam süreleri, 5 yıllık sağkalım oranları hesaplanarak prognostik farklılıkları incelendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans) yanısıra yaşam sürelerinin analizi ve gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında Kaplan-Meier ve Log Rank

(Mantle-cox) testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

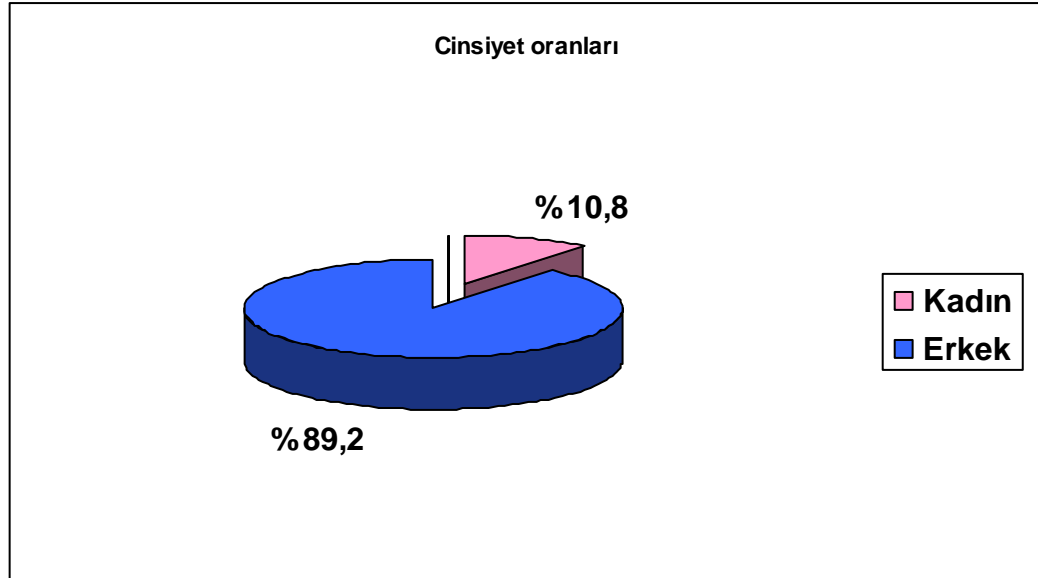
Çalışmamızda 54 (%10.8) kadın, 446 (%89.2) erkek olmak üzere toplam 500 hasta değerlendirildi (Grafik 1). Hastaların yaşları 29 ile 87 arasında değişmekte olup ortalama yaş 61.65 ± 10.28 olarak hesaplandı. Hastaların takip süreleri 1 ay ile 103 ay arasında değişmekte olup; ortalama takip süresi 15.17 ± 16.93 ay, medyan 9.5 aydır. Hastaların 303'ü (%60.6) aktif sigara içicisi, 159' u (%31.8) ex- smoker, 38'i (%7.6) hiç sigara içmemiş olarak saptanırken, ortalama sigara paket/yıl 48.11 ± 32.78 olarak hesaplandı. Tedavi yöntemi olarak hastaların 97'sine (%19.4) cerrahi yapıldığı saptandı. 97 hastanın 27'sine (%27.8) pnömonektomi, 39'una (%40.2) lobektomi, 9'una (%9.2) segmentektomi, 22'sine (%22.6) wedge rezeksiyon yapılmıştır. Hastaların 211'i (%42.2) kemoterapi (%8.1'i neoadjuvan, %12.8'i adjuvan, %79.1'i palyatif), 167'si (%33.2) kemoradyoterapi (%52.4'ü eş zamanlı, %47.6'sı ardışık), 17'si (%3.4) radyoterapi, 77'si (%15.4) destek tedavisi almıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Hastalara uygulanan tedaviler

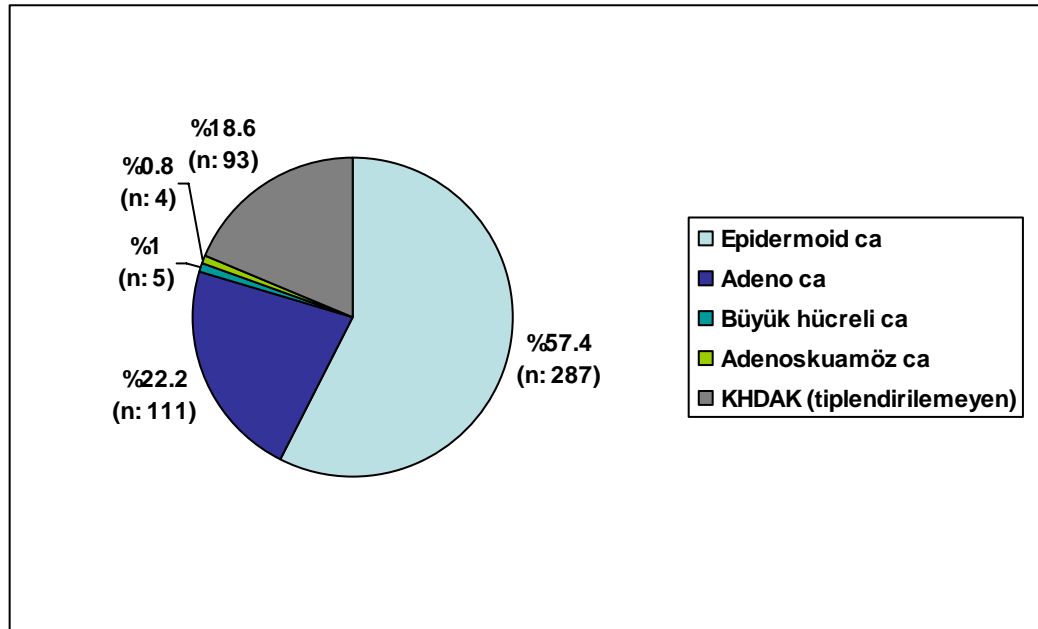
Tedavi Yöntemi	Sayı	%
1. Cerrahi	97	19.4
-Pnömonektomi	27	27.8
-Lobektomi	39	40.2
-Segmentektomi	9	9.3
-Wedge rezeksiyon	22	22.7
2. Kemoterapi	211	42.2
-Neoadjuvan	17	8.1
-Adjuvan	27	12.8
-Palyatif	167	79.1
3. Kemoradyoterapi	167	33.2
-Eş zamanlı	87	52.4
-Ardışık	80	47.6
4. Radyoterapi	17	3.4
5. Destek Tedavisi	77	15.4

Çalışmaya dahil edilen hastaların histopatolojik tipleri değerlendirildiğinde epidermoid karsinom (%57.4) ve adenokarsinom (%22.2) ilk iki sırayı paylaşıyordu (Grafik 2).

Grafik 1. Cinsiyet dağılımı



Grafik 2. Histopatolojik tanı dağılımı



Hastaların 248'nin (%49.6) klinik evrelemesi klasik evreleme yöntemleri (Toraks BT, Kemik sintigrafisi, Abdomen USG veya Abomen BT, Kranial MR) kullanılarak yapılırken 252'sinin (%50.4) klinik evrelemesinin PET-BT ve Kranial MR ile yapıldığı saptandı.

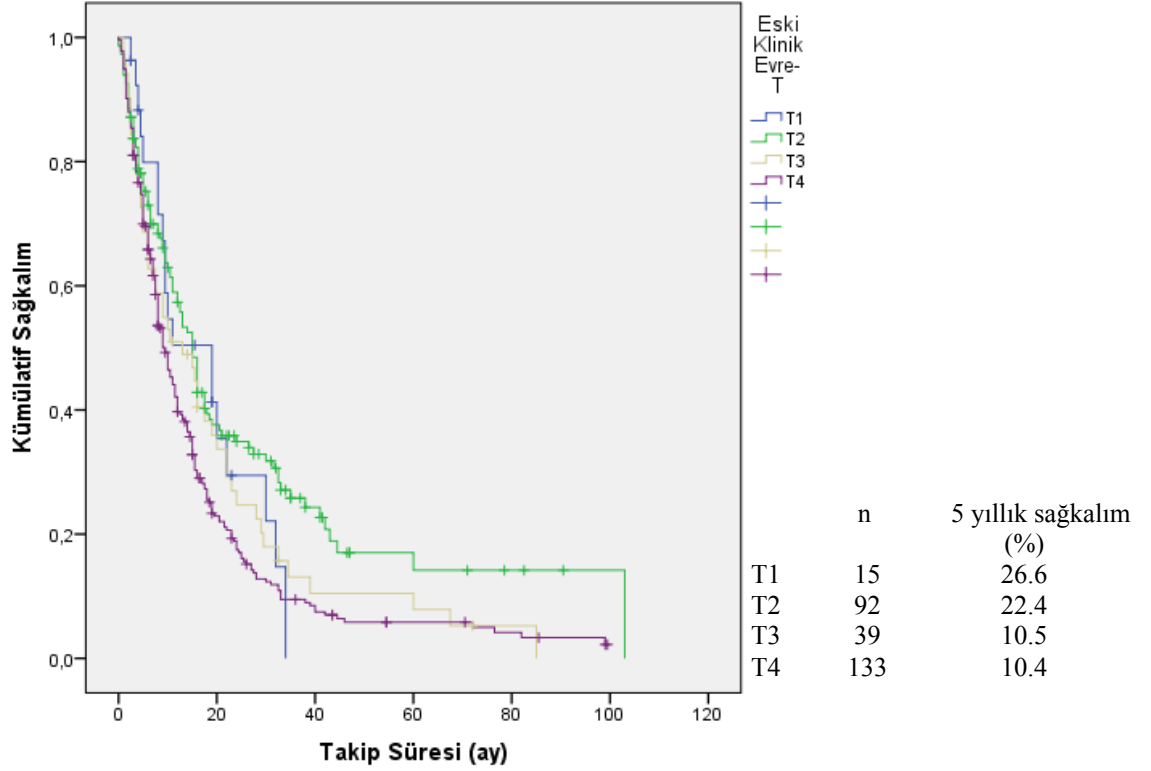
Klinik evreleme

6. klinik TNM sınıflamasında çalışmaya alınan 500 olgudan T tanımlayıcısı kriterlerine uyan 279 olgu inceleme için değerlendirmeye alındı ve metastatik olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Klinik T tanımlayıcısı olarak incelenen olguların 81'i (%29) N0, 30'u (%10.8) N1, 116'sı (%41.6) N2, 52'si (%18.6) N3 olarak sınıflandırıldı. 133 olgu ile en fazla sayıyı T4 oluşturmaktaydı. T evrelemesi ile sağkalım ilişkisi incelendiğinde, T değeri arttıkça ortalama yaşam süresinin kısalmakta olduğu görülmekle birlikte T2 ve T3 arasındaki anlamlı fark ($p= 0.012$) dışında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p> 0.05$) (Tablo 19) (Grafik 3).

Tablo 19. 6. klinik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T1	15	5.4	30	26.6	-	
T2	92	33	26	22.4	T1	0.409
T3	39	14	16	10.5	T2	0.012
T4	133	47.6	14	10.4	T3	0.944
Total	279	100				

Grafik 3. 6. klinik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların sağkalım grafiği

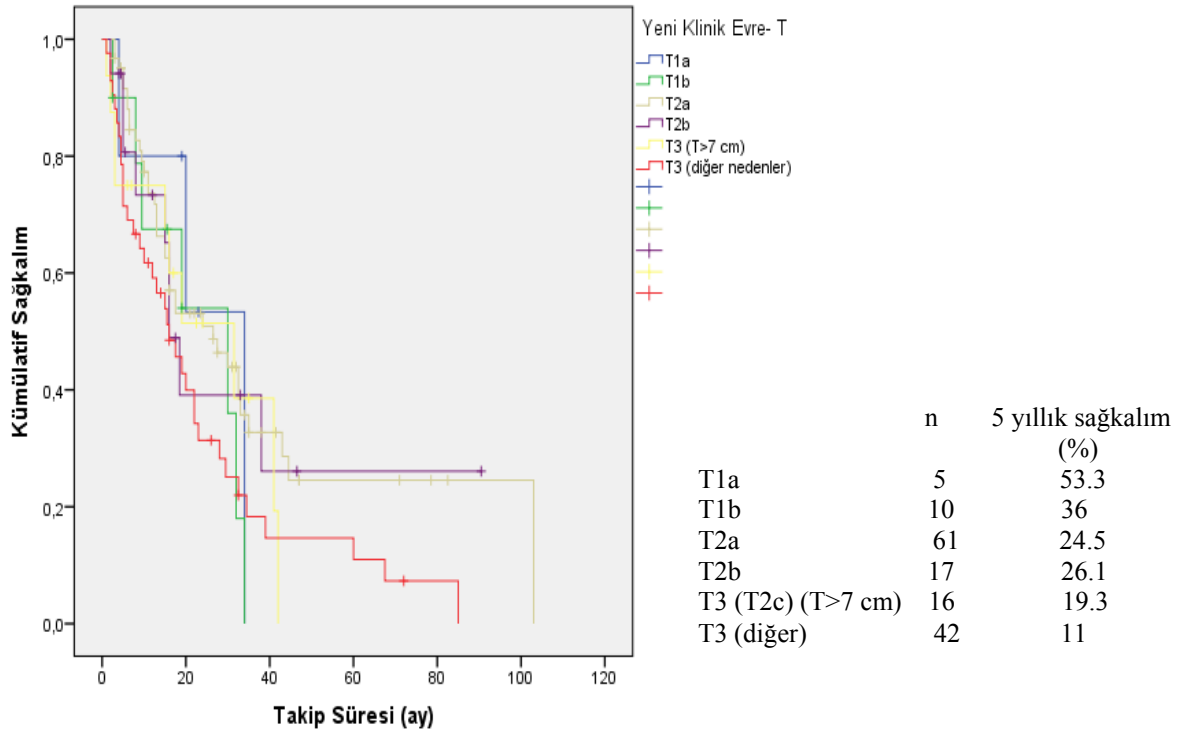


7. klinik TNM sınıflamasında çalışmaya alınan 500 olgudan tümör boyutu için yapılan T evrelemesinde kriterlere uygun 151 olgu değerlendirmeye alındı ve metastatik olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Olguların 57'si (%37.7) N0, 21'i (%13.9) N1, 49'u (%32.5) N2, 24'ü (%15.9) N3 olarak sınıflandırıldı. En fazla sayıyı T2a olguları oluşturmaktaydı. Tümör boyutu arttıkça 5 yıllık sağkalım süresi kısalma ile birlikte aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 20) (Grafik 4).

Tablo 20. 7. klinik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T1a (≤ 2 cm)	5	3.3	34	53.3	-	
T1b (>2 - ≤ 3 cm)	10	6.6	30	36	T1a	0.485
T2a (>3 - ≤ 5 cm)	61	40.4	26.5	24.5	T1b	0.331
T2b (>5 - ≤ 7 cm)	17	11.3	16	26.1	T2a	0.875
T3 (T2c) (>7 cm)	16	10.6	31.5	19.3	T2b	0.759
T3 (diğer)	42	27.8	16	11	T2c	0.500

Grafik 4. 7. klinik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre olguların sağkalım grafiği

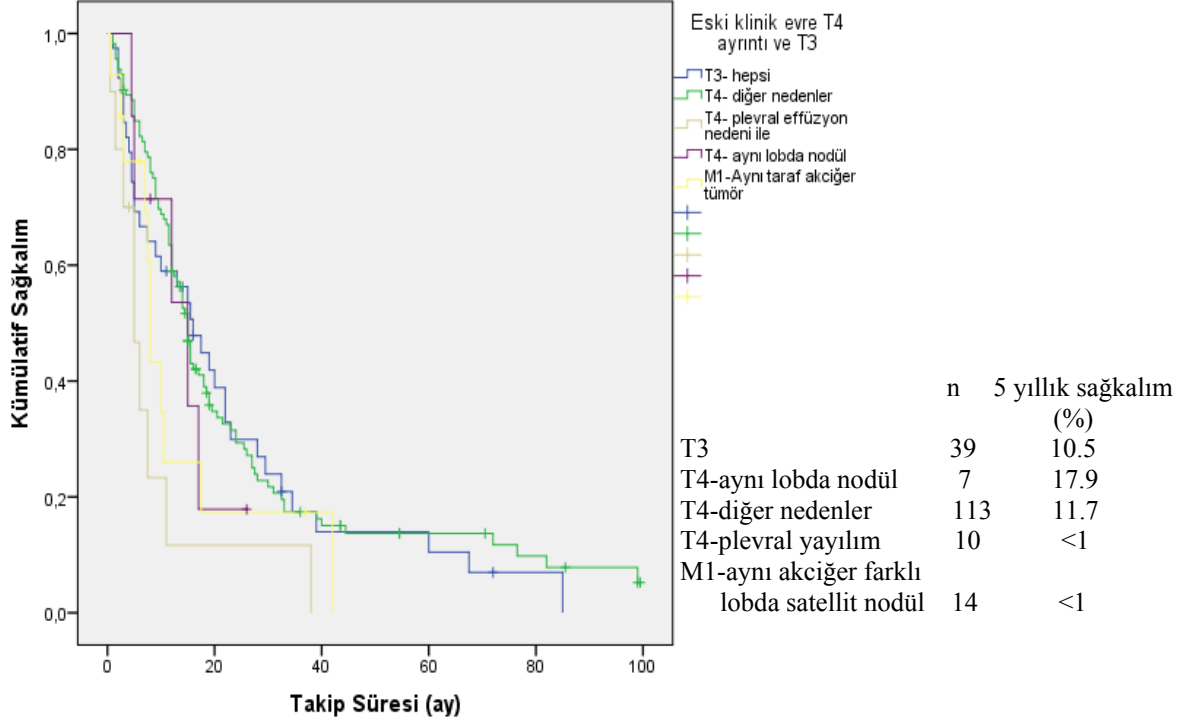


6. klinik TNM sınıflamasına göre tümör boyutu haricinde çalışmaya alınan T3 ve T4 olgular değerlendirildiğinde en iyi 5 yıllık sağkalımın %17.9'luk oranla aynı lobda nodül nedeni ile T4 olgulara ait olduğu görüldü. T3 ile aynı lobda nodül nedeni ile T4 arasında istatistiksel olarak fark bulunmaz iken (p= 0.683) plevral yayılım nedeni ile T4 ve diğer nedenler ile T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0.002). Aynı akciğer farklı lobda nodül nedeni ile M1 olguların medyan yaşam süresi plevral yayılım nedeni ile T4 olgularınkinden daha uzun izlendi ancak aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p= 0.213) (Tablo 21) (Grafik 5).

Tablo 21. 6. klinik TNM sınıflamasında T3, T4 ve aynı akciğer farklı lobda satelit nodül nedeni ile M1 olan olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T3	39	21.3	16	10.5	-	
T4- aynı lobda nodül	7	3.8	15	17.9	T3	0.683
T4- diğer nedenler	113	61.7	15	11.7	T4- aynı lobda nodül	0.615
T4- plevral yayılım	10	5.5	5	<1	T4- diğer nedenler	0.002
M1- aynı akciğer farklı lobda satelit nodül	14	7.7	8	<1	T4- plevral yayılım	0.213

Grafik 5. 6. klinik TNM sınıflamasında T3, T4 ve aynı akciğer farklı lobda satelit nodül nedeni ile M1 olan olguların sağkalım grafiği

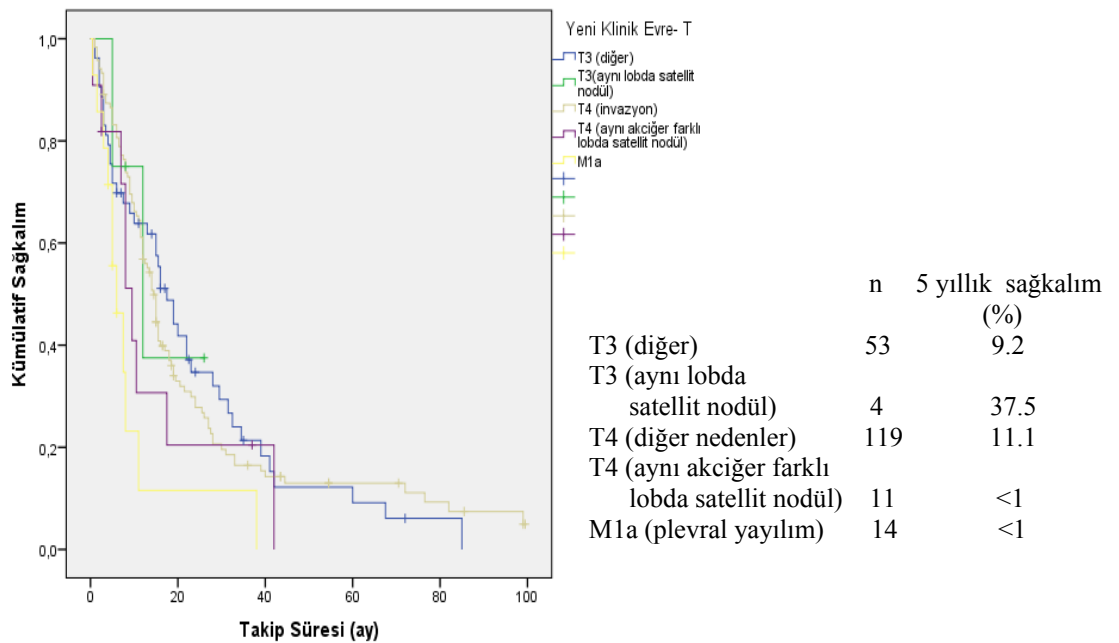


7. klinik TNM sınıflamasına göre tümör boyutu harici çalışmaya alınan T3, T4 ve M1a (plevral yayılım) kıyaslamasına bakıldığında ise en iyi 5 yıllık sağ kalım oranının %37.5 ile aynı lobda satelit nodül nedeni ile T3 olgulara ait olduğu görüldü. Aynı lobda satelit nodül nedeni ile T3 olan olgularla diğer nedenlere bağlı T3 olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p= 0.903$). Plevral yayılım nedeni ile M1a olgular ile diğer nedenler ile T4 olgular medyan yaşam süresi açısından değerlendirildiğinde, plevral yayılım nedeni ile M1a olguların medyan yaşam süresinin ve 5 yıllık sağkalım oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu gözlemlendi ($p= 0.002$) (Tablo 22) (Grafik 6).

Tablo 22. 7. TNM sınıflamasında T3, T4 ve plevral yayılım nedeni ile M1a olan olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T3 (diğer)	53	26.4	17.5	9.2	-	
T3 (aynı lobda satellit nodül)	4	2	12	37.5	T3 (diğer)	0.903
T4 (diğer nedenler)	119	59.2	14.5	11.1	T3 (aynı lobda satellit nodül)	0.811
T4 (aynı akciğer farklı lobda satellit nodül)	11	5.5	9.5	<1	T4 (diğer nedenler)	0.320
M1a (plevral yayılım)	14	6.9	6	<1	T4 (diğer nedenler)	0.002
Total	201	100				

Grafik 6. 7. TNM sınıflamasında T3, T4 ve plevral yayılım nedeni ile M1a olan olguların sağkalım grafiği

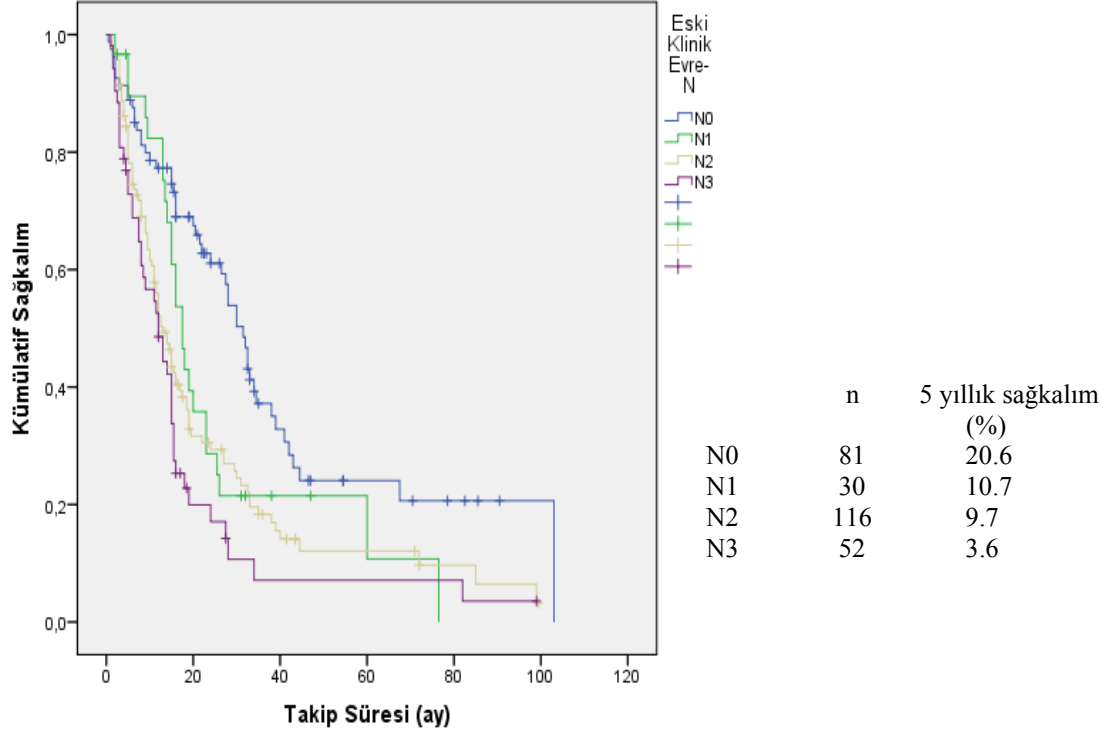


6. klinik TNM sınıflamasında N evrelemesinde N değeri arttıkça sağkalımda azalma olduğu görüldü. N0 ile N1 olgular arasında istatistiksel olarak fark ($p= 0.028$) saptanırken N1 ile N2 ve N2 ile N3 olgular arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p> 0.05$) (Tablo 23) (Grafik 7).

Tablo 23. M0 ve herhangi bir T olan olgularının klinik N (cN) durumuna göre yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	p değeri
N0	81	29	31.5	20.6	-	
N1	30	10.8	17.5	10.7	N0	0.028
N2	116	41.6	13	9.7	N1	0.398
N3	52	18.6	12	3.6	N2	0.123

Grafik 7. M0 ve herhangi bir T olan olgularının klinik N (cN) durumuna göre sağkalım grafiği

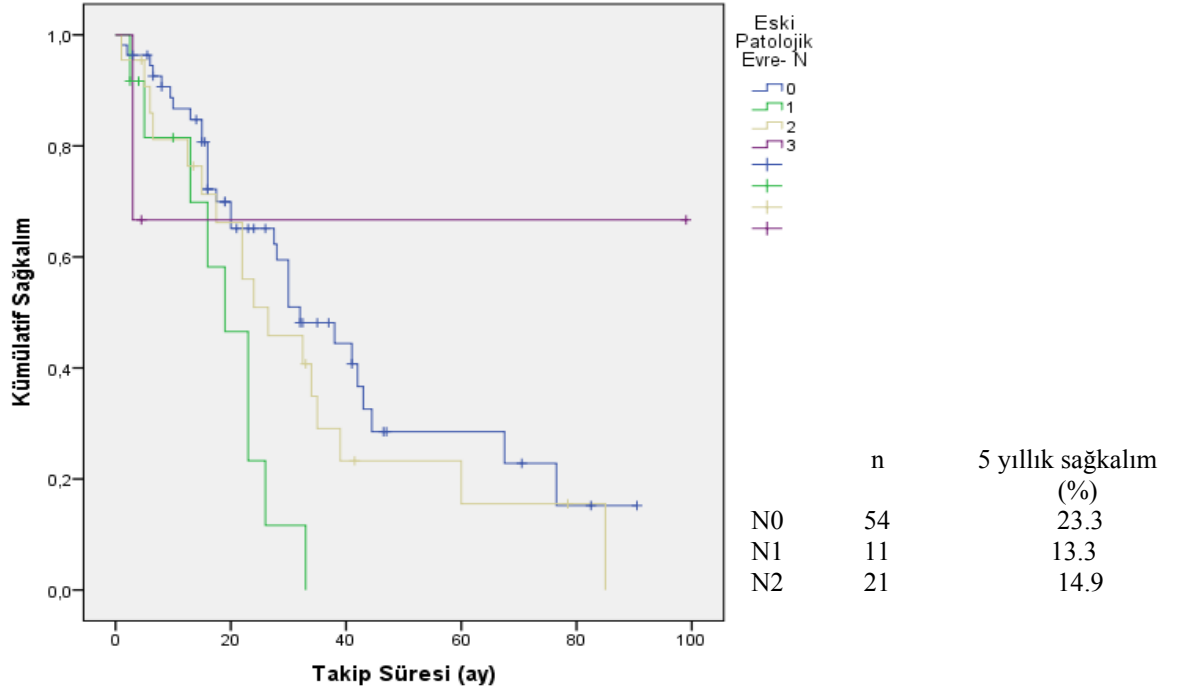


6. patolojik TNM sınıflamasında N evrelemesinde olguların yarıdan fazlası 54 olgu ile (%60.6) N0 olarak saptandı. N3 olgularının sayısının az olması (n= 3) nedeni ile N3 olan olgular değerlendirilmeye alınmadı. N0 ve N1 olgular arasında medyan yaşam süresi olarak anlamlı fark izlendi ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0.004) (Tablo 24) (Grafik 8).

Tablo 24. M0 ve herhangi bir T olan olgularının patolojik N (pN) durumuna göre yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
N0	54	60.6	32	23.3	-	
N1	11	12.3	19	13.3	N0	0.004
N2	21	23.6	26.5	14.9	N1	0.056

Grafik 8. M0 ve herhangi bir T olan olgularının patolojik N (pN) durumuna göre sağkalım grafiği

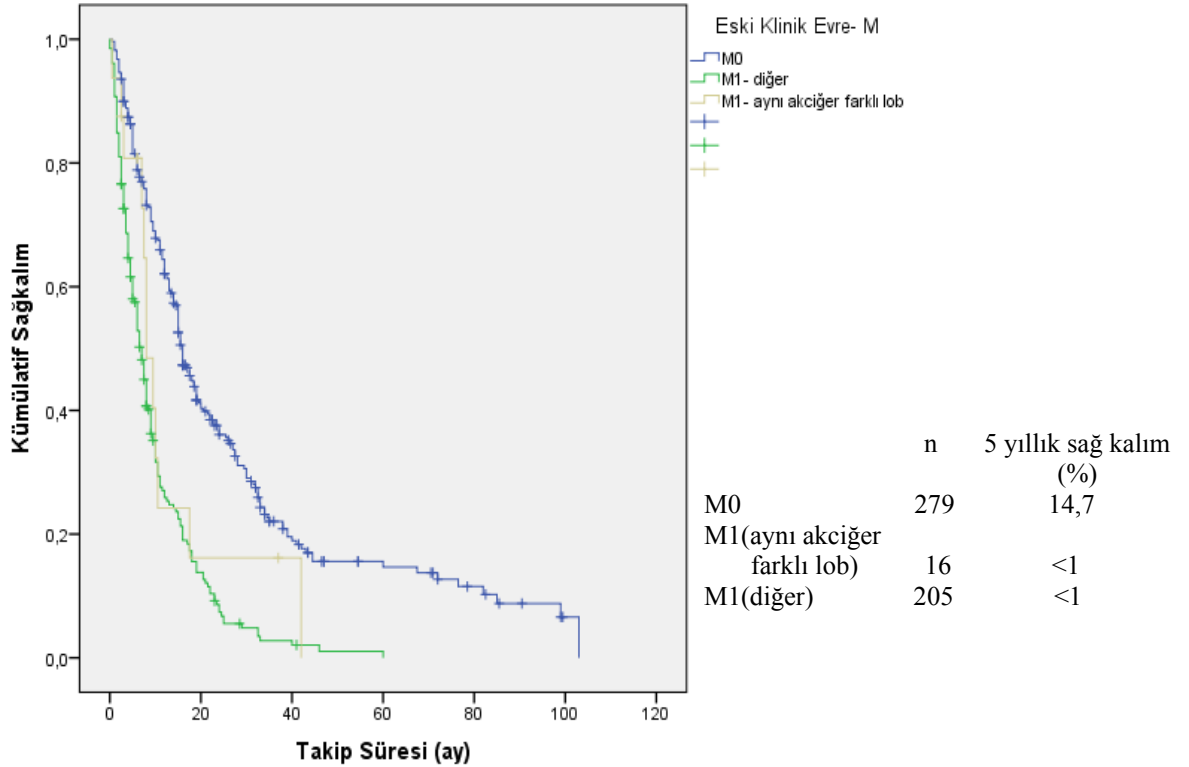


6. klinik TNM sınıflamasında M evrelemede olguların yarısından fazlası 279 olgu ile (%55.8) M0 olarak saptandı. 221 tane M1 olgusunun 16 tanesi (%3.2) aynı akciğer farklı lobda nodül nedeni ile M1 olgular idi. Medyan yaşam süreleri kısa olmakla birlikte aynı akciğer farklı lobda nodül nedeni ile M1 olgular ile M0 ve diğer nedenlere bağlı M1 olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 25) (Grafik 8).

Tablo 25. M0 ve M1 tanımlayıcısı açısından değerlendirilen olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
M0	279	55.8	16	14.7	-	
M1 (aynı akciğer farklı lobda nodül)	16	3.2	8	<1	M0	0.06
M1 (diğer)	205	41	7	<1	M1 (aynı akciğer farklı lobda nodül)	0.195

Grafik 9. M0 ve M1 tanımlayıcısı açısından değerlendirilen olguların sağkalım grafiği

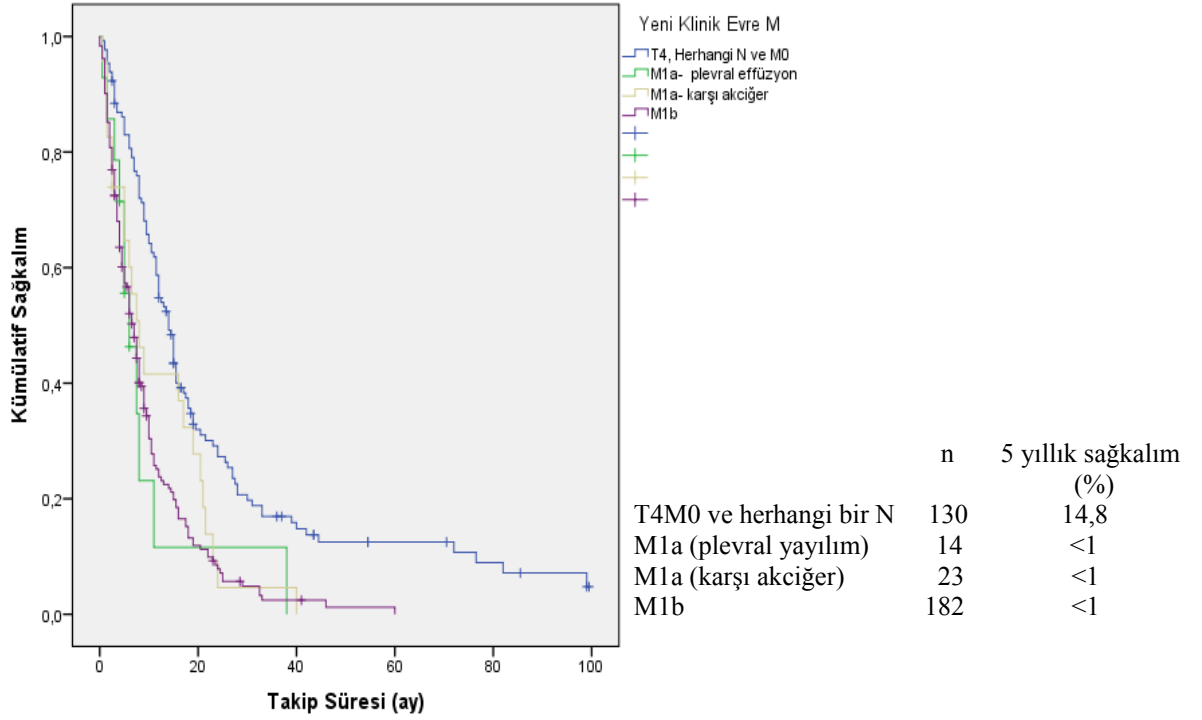


7. klinik TNM sınıflamasında M evrelemede yapılan değişiklikleri değerlendirmek için T4M0 ve herhangi bir N, M1a (plevral yayılım), M1a (karşı akciğer), M1b (uzak metastaz) olgularından oluşan 349 hasta incelendi. T4M0 ve herhangi bir N ile plevral yayılım nedeni ile M1a olgular arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanırken ($p= 0.02$), plevral yayılım nedeni ile M1a olgular ile karşı akciğerde nodül nedeni ile M1a olgular arasında sağkalım açısından fark saptanmadı ($p= 0.495$). M1b olgular ile M1a olgular arasında ise sağkalım açısından fark saptanmadı ($p> 0.05$) (Tablo 26) (Grafik 10).

Tablo 26. M tanımlayıcısı olarak incelenen olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T4M0 ve herhangi bir N	130	37.2	16	14.8	-	
M1a (plevral yayılım)	14	4	6	<1	T4	0.002
M1a (karşı akciğer)	23	6.6	8	<1	M1a (plevral yayılım)	0.495
M1b	182	52.2	7	<1	M1a (karşı akciğer)	0.385
M1b	182	52.2	7	<1	M1a (plevral yayılım)	0.968

Grafik 10. M tanımlayıcısı olarak incelenen olguların sağkalım grafiği

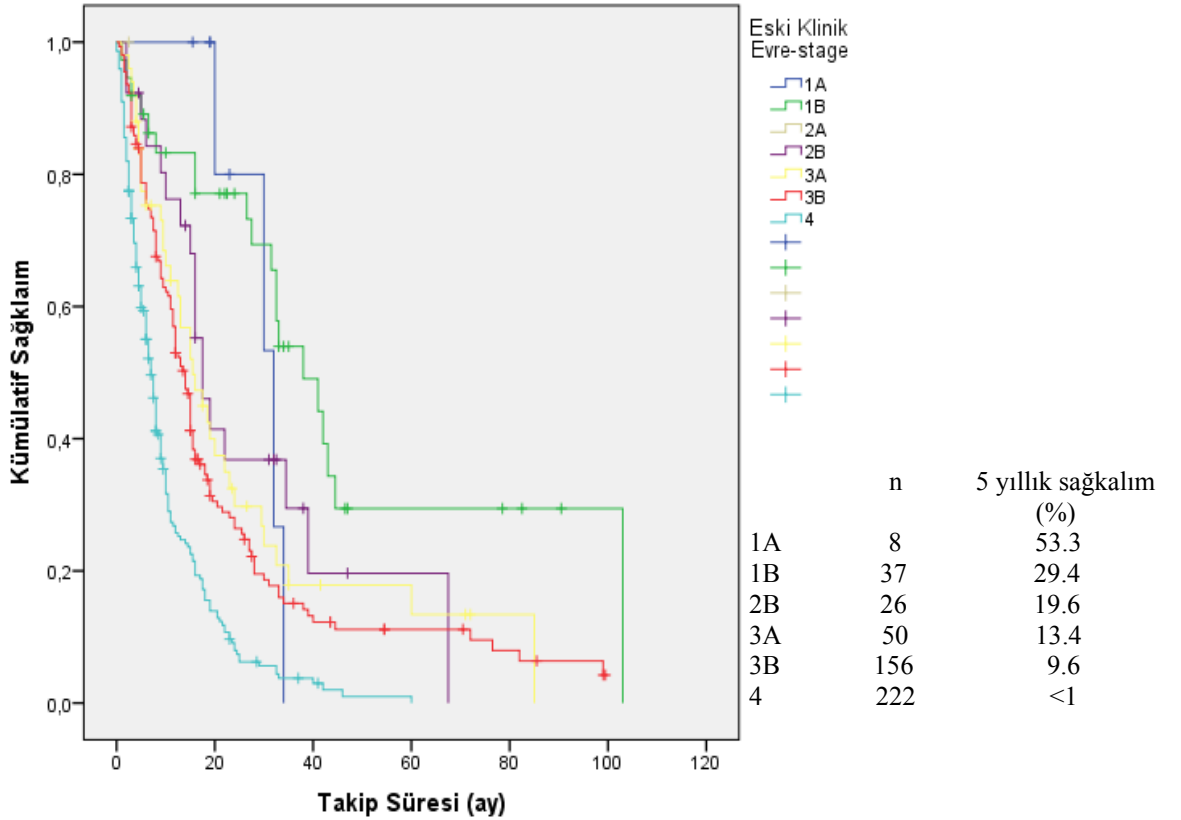


6. klinik TNM sınıflamasında evreleme evre 4 olgular 222 olgu sayısı ile (%44.4) en fazla olgu sayısını oluşturmaktadır. Evre 2A yalnızca 1 olgu olduğu için değerlendirmeye alınmadı. 1A ve 1B arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmaz ($p=0.343$) iken, evre 1B ile 2B arasında ($p=0.040$) ve evre 4 ve evre 3B arasında ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ve evre arttıkça medyan yaşam süreleri kısalıyordu (Tablo 27) (Grafik 11).

Tablo 27. 6. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Evre	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
1A	8	1.6	24	53.3	-	
1B	37	7.4	30.5	29.4	1A	0.343
2B	26	5.2	21	19.6	1B	0.040
3A	50	10	18.5	13.4	2B	0.468
3B	156	31.2	17.5	9.6	3A	0.377
4	222	44.4	9	<1	3B	0.000

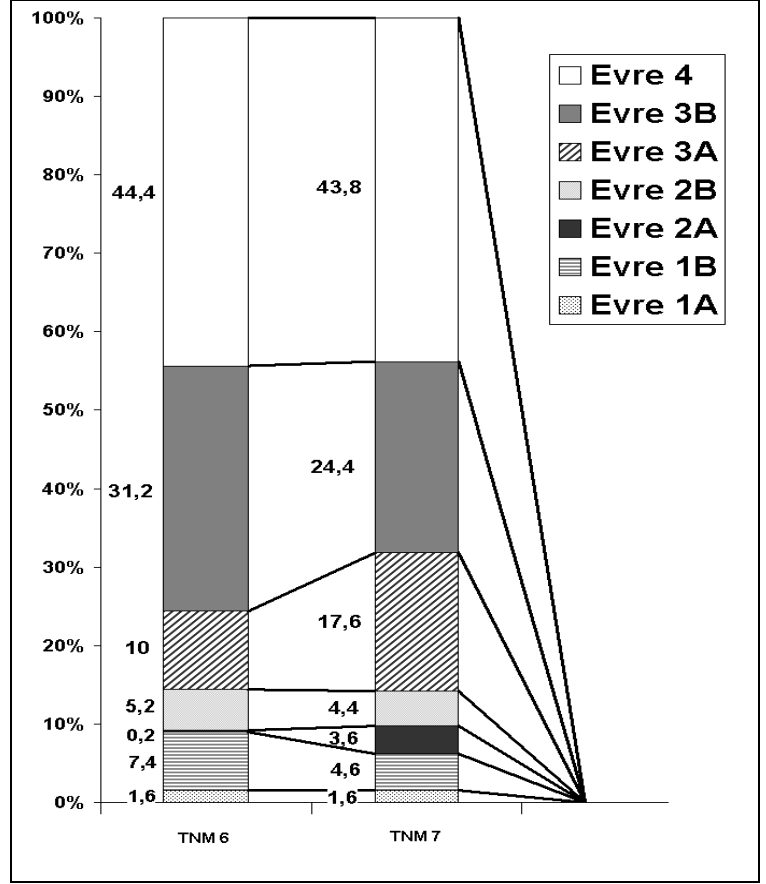
Grafik 11. 6. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği



6. TNM ve 7. TNM' ye göre yapılan klinik evrelemedeki değişimlere bakacak olursak;

Grafik 12. Olguların TNM 6. ve 7. evreleme sistemine göre “evre” dağılımları

- 7 olgu 1B' den 2A'ya
- 7 olgu 1B' den 2B'ye
- 10 olgu 2B' den 2A'ya
- 2 olgu 2B' den 3A'ya
- 1 olgu 3A' dan 3B'ye
- 1 olgu 3B' den 2B'ye
- 33 olgu 3B' den 3A'ya
- 12 olgu 3B' den 4'e
- 4 olgu 4' den 3A'ya
- 11 olgu 4' den 3B'ye



Tablo 28. Olguların TNM 6. ve 7. evreleme sistemine göre “evre” dağılımları

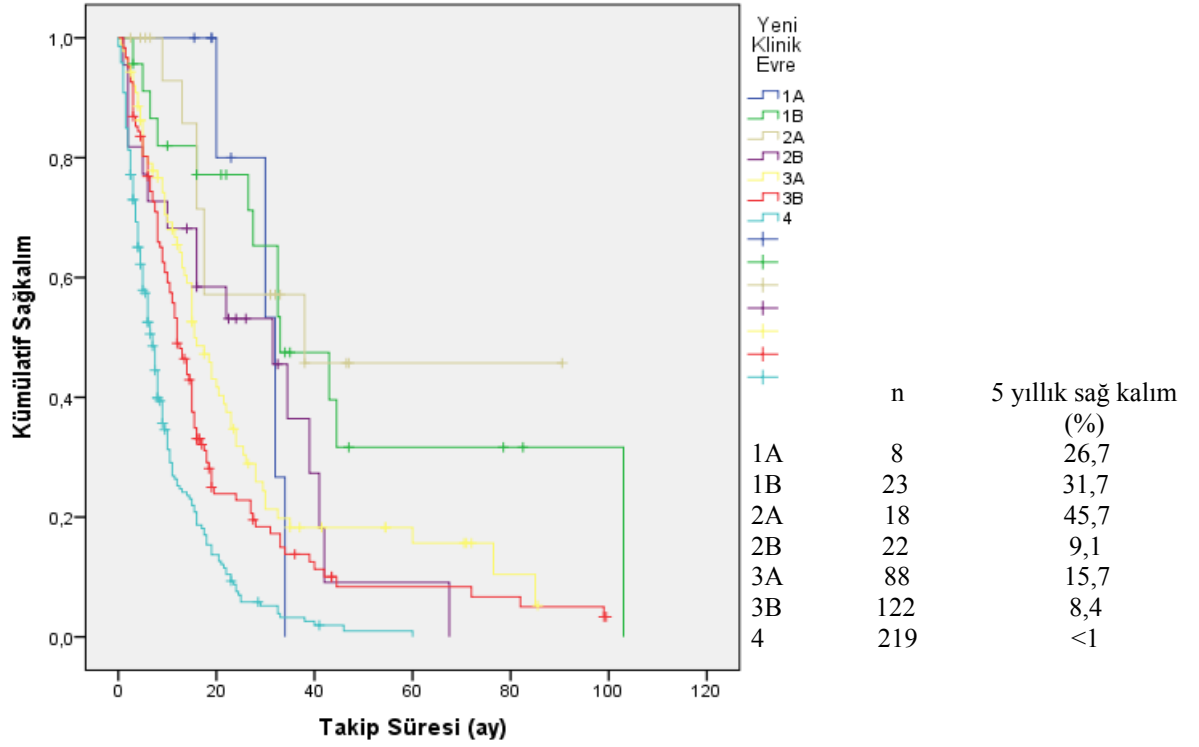
	TNM 6. evreleme sistemi		TNM 7. evreleme sistemi	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Evre 1A	8	1.6	8	1.6
Evre 1B	37	7.4	23	4.6
Evre 2A	1	0.2	18	3.6
Evre 2B	26	5.2	22	4.4
Evre 3A	50	10	88	17.6
Evre 3B	156	31.2	122	24.4
Evre 4	222	44.4	219	43.8

7. klinik TNM sınıflamasında evreleme evre 4 olgular 219 olgu sayısı ile (%43.8) en fazla sayıyı oluşturmaktadır. Evre I ve 2' de medyan yaşam süresi ve 5 yıllık sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak evre 3A ile 3B ve evre 3B ile evre 4 arasında medyan yaşam süreleri ve 5 yıllık sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.000$) (Tablo 29) (Grafik 13).

Tablo 29. 7. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Evre	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	p değeri
1A	8	1.6	32	26.7	-	
1B	23	4.6	33	31.7	1A	0.408
2A	18	3.6	38	45.7	1B	0.750
2B	22	4.4	31.5	9.1	2A	0.092
3A	88	17.6	15.5	15.7	2B	0.523
3B	122	24.4	12	8.4	3A	0.051
4	219	43.8	7	<1	3B	0.000

Grafik 13. 7. klinik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği



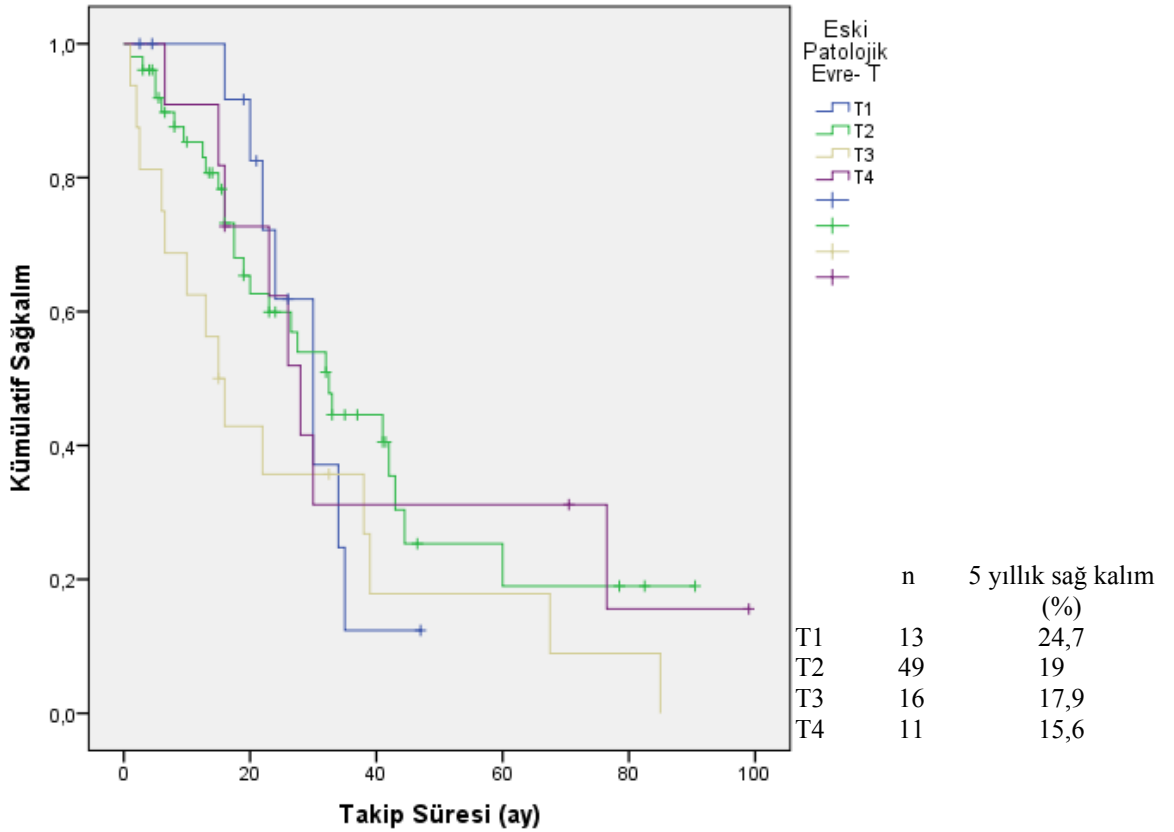
Patolojik evreleme

6. patolojik TNM sınıflamasında 89 hasta değerlendirmeye alındı. Metastatik olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Olguların 54'ü (%60.6) N0, 11'i (%12.3) N1, 21'i (%23.6) N2, 3'ü (%3.4) N3 olarak saptandı. 49 olgu sayısı ile (%55) yarısından fazlası T2 idi. T derecesi yükseldikçe 5 yıllık sağkalım oranında azalma izlendi ancak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 30) (Grafik 14).

Tablo 30. 6. patolojik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T1	13	14.6	30	24.7	-	
T2	49	55	32.5	19	T1	0.800
T3	16	18	15	17.9	T2	0.074
T4	11	12.4	28	15.6	T3	0.173

Grafik 14. 6. patolojik TNM sınıflamasında T evrelemesine göre olguların sağkalım grafiği

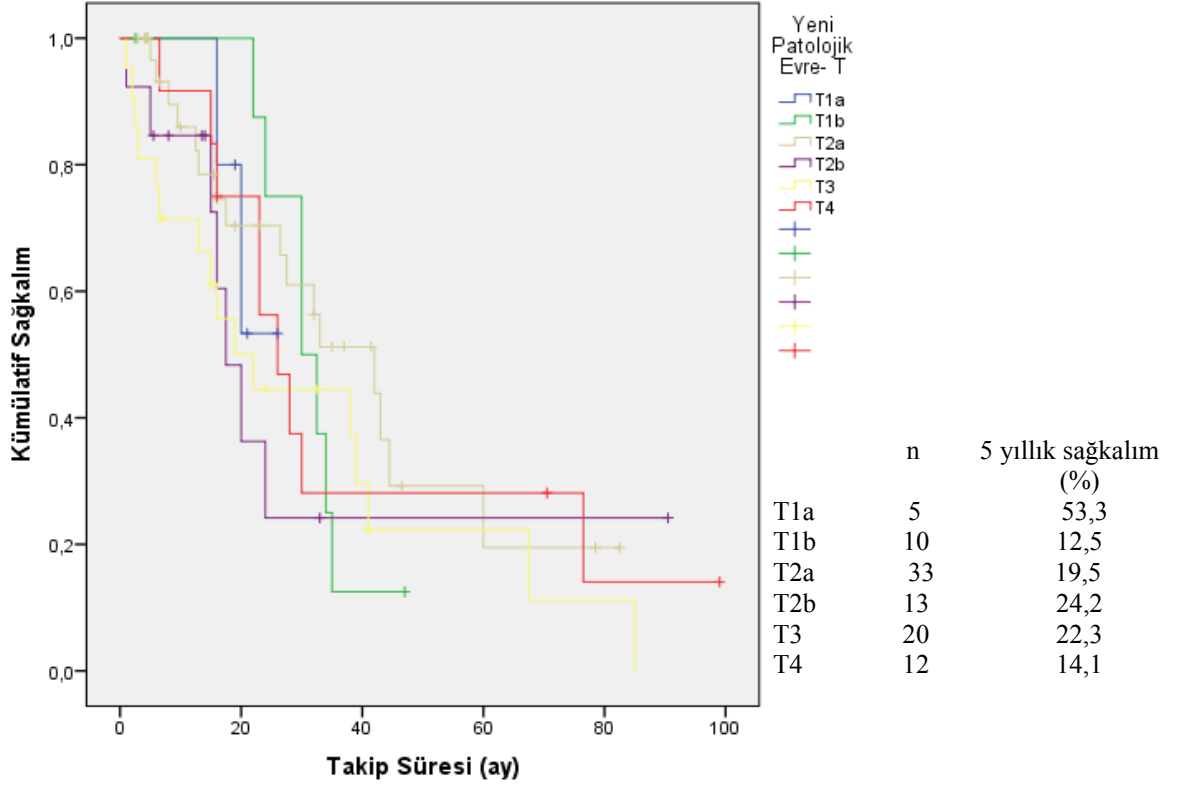


7. patolojik TNM sınıflamasında T2a %35.5'lik oranla (n= 33) vakaların üçte birini oluşturmakta idi. Bu sınıflamada metastatik olgular değerlendirme dışı bırakıldı. Tümör boyutu açısından değerlendirilen 81 olgunun 50'si (%61.7) N0, 8'i (%9.8) N1, 21'i (%26) N2, 2'si (%2.5) N3 olarak saptandı. T1a ile T1b arasında (p= 0.168), T1b ile T2a arasında (p= 0.439), T2a ile T2b arasında (p= 0.297), T2b ile T3 arasında (p= 0.757), T3 ile T4 arasında (p= 0.375) istatistiksel olarak fark saptanmadı. T> 7 cm olgu sayısı az olduğu için T3 (T2c) olarak ayrı değerlendirme yapılmadı (Tablo 31) (Grafik 15).

Tablo 31. 7. patolojik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre olguların yaşam süreleri

	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
T1a (≤2 cm)	5	5.4	30	53.3	-	
T1b (>2- ≤3 cm)	10	10.7	42	12.5	T1a	0.168
T2a (>3- ≤5 cm)	33	35.5	17.5	19.5	T1b	0.439
T2b (>5- ≤7 cm)	13	14	22	24.2	T2a	0.297
T3	20	21.5	26	22.3	T2b	0.757
T4	12	12.9	28	14.1	T3	0.375

Grafik 15. 7. patolojik TNM sınıflamasında T boyutlarına göre olguların sağkalım grafiği

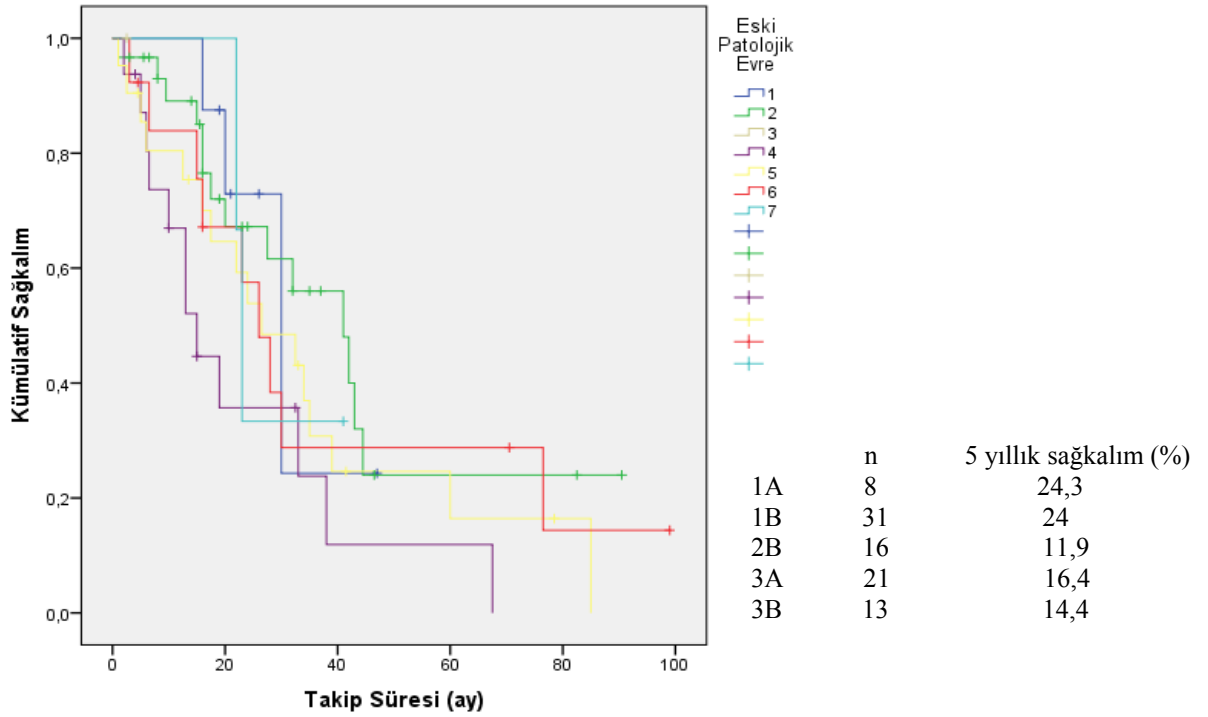


6. patolojik TNM sınıflamasında evrelemede evre 1B %33,3'lük oranla (n= 31) olguların üçte birini oluşturuyor idi. En iyi sağkalım oranı evre 1A' ya ait bulundu ve yalnızca evre 1B ve 2B arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0.015). Evre 4 ve evre 2A olgu sayılarının az olması nedeni ile değerlendirmeye alınmadılar (Tablo 32) (Grafik 16).

Tablo 32. 6. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Evre	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	P değeri
1A	8	8.6	26	24.3	-	
1B	31	33.3	25.5	24	1A	0.986
2B	16	17.2	17	11.9	1B	0.015
3A	21	22.5	28	16.4	2B	0.221
3B	13	13.9	32	14.4	3A	0.823

Grafik 16. 6. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği



7. patolojik TNM sınıflamasında evre 1A olguların sayısında değişiklik olmadı, diğer evrelerde birbirlerine geçişler izlendi. Bu değişiklikler;

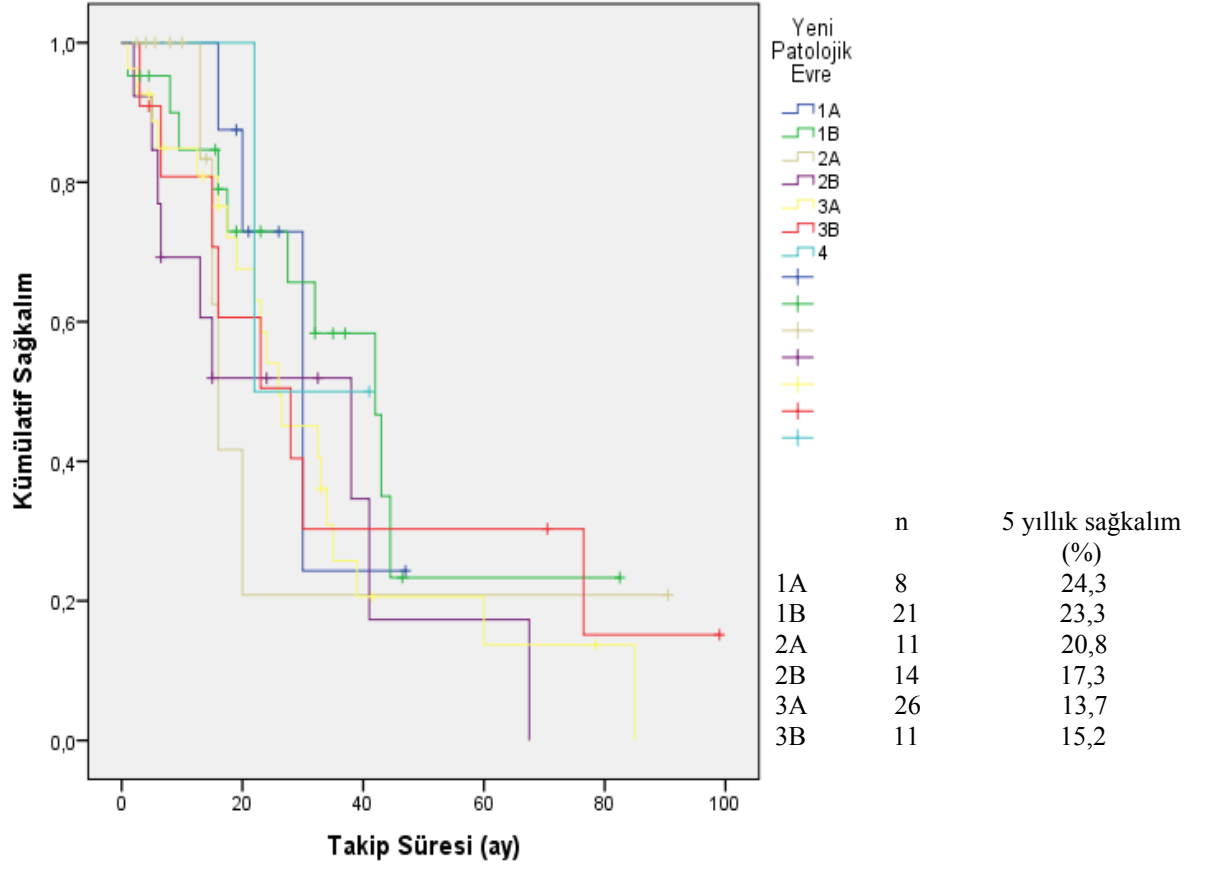
- 6 olgu evre 1B' den 2A'ya
- 3 olgu evre 1B' den 2B'ye
- 3 olgu evre 2B' den 2A'ya
- 2 olgu evre 2B' den 3A'ya
- 3 olgu evre 3B' den 3A'ya
- 1 olgu evre 4' den 3B'ye geçti.

Olguların 5 yıllık sağkalım yüzdelerinin evre arttıkça azaldığı gözlemlendi. Evre 4 olgu sayısı az olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Evreler arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 33) (Grafik 17).

Tablo 33. 7. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların yaşam süreleri

Evre	Sayı	%	Medyan yaşam süresi (ay)	5 yıllık sağkalım (%)	Karşılaştırıldığı grup	p değeri
1A	8	8.6	30	24.3	-	
1B	21	22.5	42	23.3	1A	0.877
2A	11	11.8	16	20.8	1B	0.433
2B	14	15	38	17.3	2A	0.529
3A	26	28	26	13.7	2B	0.725
3B	11	11.8	28	15.2	3A	0.754

Grafik 17. 7. patolojik TNM sınıflamasında evrelere göre olguların sağkalım grafiği



5. TARTIŞMA

Malign hastalıklarda tedavinin planlanması, prognozun öngörülmesi ve çalışmaların karşılaştırılması için TNM sistemine göre yapılmış evreleme temeldir. Akciğer kanserinde de uygulanacak tedavinin seçiminde yine ilk basamak doğru evrelemedir. Akciğer kanserinde evreleme çalışmaları yıllar içinde değişiklik göstermiştir. 1997 yılında revize edilen 6. TNM evreleme sistemi için yapılan çalışmada olguların büyük bir kısmının tek bir merkez verileri olması, olgu sayısının sınırlı olması, olgularının çoğunun cerrahi olarak tedavi edilmiş olması, kullanılan verilerin üzerinden uzun zaman geçmiş olması gibi birçok negatif yön ve problemler mevcuttu. Bu problemler nedeniyle 6. TNM evreleme sisteminin geliştirilmesi ve tekrar düzenlenme ihtiyacı doğmuştur. Bunun üzerine IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer)“Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi” adı altında bir proje gerçekleştirdi ve günümüzde kullanılan 7. TNM sistemi ortaya çıkmış oldu. En önemli değişiklikler T tanımlayıcısında yapılmıştır ve değişiklikler tümör boyutunun prognozun önemli bir belirleyicisi olduğu fikrini güçlendirmiştir. Bazı yazarlar daha önce yaptıkları çalışmalarda tümör boyutuna göre sağkalımda belirgin farklılıklar olduğunu göstermişlerdir (50, 54- 60).

Ishida ve ark. opere edilen primer tümör çapı 3 cm veya daha küçük çaplı 221 hastada yaptıkları çalışmada tümör çapı 1 cm altı, 1.1-2 cm ve 2.1-3 cm olan olguları kıyaslamışlar. Tümör çapı 1.1-2 cm olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı %74, tümör çapı 2.1-3 cm olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı %51 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (54). Koike ve ark. da 3cm ve altında tümör çapına sahip 496 hastalık bir grup ile yaptıkları çalışmada 2 cm ve altında tümör çapına sahip olguların 5 yıllık sağkalım oranını %79.5, 2.1-3cm tümör çapına sahip olgularını %69.3 olarak bulmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (55). Cerrahi yapılan 246 evre 1A hasta ile yaptıkları çalışmada Gajra ve ark. 1.5 cm ve altında tümör çapına sahip hastalarla 1.6-3 cm tümör çapına sahip hastaları sağkalım açısından değerlendirdiklerinde 1.5 cm ve altındaki tümör çapına sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranını %85.5 bulurken tümör çapı 1.6-3cm olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranını %78.6 olarak bulmuşlardır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (56).

Birim ve ark. komplet rezeksiyon yapılan evre 1A 139 hastada yaptıkları çalışmada patolojik tümör çapı 3 cm ve altında olan olguları T1a (0-20 mm) ve T1b (21-30 mm) olarak ikiye ayırmışlardır ve T1a olguların 5 yıllık sağkalım oranını %69 bulunurken T1b olguların 5 yıllık sağkalım oranı %51 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (58).

Çalışmamızda T tanımlayıcısında T1'in T1a ve T1b olarak ayrıldığı 7. TNM sistemine göre evrelemede T1a olguların 5 yıllık sağkalım oranı %53.3 bulunurken T1b olguların 5 yıllık sağkalım oranı %36 bulunmuştur ancak aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu durumun çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer) "Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi" adı altında gerçekleştirilen proje kapsamında Rami- Porta ve ark. T tanımlayıcısı için yaptıkları çalışmada tamamen rezeke edilmiş olgularda patolojik ölçümleri temel alarak tümörleri boyutlarına göre T1a (≤ 2 cm) ve T1b ($>2-\leq 3$ cm) olarak ayırmışlardır. T1a' da 5 yıllık sağkalım %77 iken T1b'de 5 yıllık sağkalım %71 olarak hesaplanırken aralarında anlamlı bir fark saptanmıştır (50). 7. TNM sistemi için Rami-Porta ve ark. T tanımlayıcısı için yaptıkları çalışmada T2 olgular gerek patolojik gerekse klinik olarak T2a ($>3-\leq 5$ cm), T2b ($>5-\leq 7$ cm), T2c (>7 cm) olarak ayrılmış, T2a'nın T2b'den, T2b'nin T2c'den daha iyi sağkalım süresine sahip oldukları saptanmış ve aralarındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmuş. T2c (>7 cm) ve T3 kıyaslandığında ise aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanırken, klinik olarak fark saptanmamıştır. Çapı 7 cm'den büyük tümörler ile T3 tümörler benzer prognoza sahip oldukları için >7 cm tümörlerin T3 olarak değerlendirilmesine karar verilmiştir (50). Çalışmamızda değerlendirilen T2c (>7 cm) olgular 31.5 ay medyan yaşam süresine sahipken diğer T3 olguların 16 ay medyan yaşam süresine sahip oldukları görülmüştür ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmaların sonuçlarının aksinin saptandığı çalışmalar da mevcuttur (60, 61). Fukui ve ark. akciğer rezeksiyonuna giden 1556 hasta üzerinde yaptığı çalışmada T1a ve T1b arasında prognostik açıdan fark saptanmamıştır (62). Klikovits ve ark. akciğer rezeksiyonu yapılan 145 hastalık çalışmalarında sadece T1b ve T2a arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmıştır (61).

Rami- Porta ve ark. tümör boyutu haricinde çalışmaya alınan T3 ve T4 olguları T3, aynı lobda satellit nodül nedeni ile T4, plevral yayılım nedeni ile T4, diğer nedenlerle T4, aynı taraf akciğerde satellit nodül M1 olacak şekilde ayırarak incelemiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda aynı lobda satellit nodül nedeni ile T4 olguların medyan yaşam süresi 21 ay iken diğer nedenlerle T4 olguların 15 ay olduğu gözlenmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. 24 aylık medyan yaşam süresi olan T3 grubundaki olgular ile aynı lobda satellit nodül nedeni ile T4 olgular kıyaslandığında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Aynı lobda satellit nodül içeren olguların T3 olgularla benzer prognoz göstermesi ve diğer nedenlere bağlı T4 olgulardan daha iyi prognoza sahip olmasından dolayı T3 olarak sınıflandırılması uygun görülmüştür (50). William ve ark. yaptığı çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları aynı lobda satellit nodül nedeni ile T4 olan olguların %24, invazyon nedeni ile T4 olguların %9 ve plevral yayılıma bağlı T4 olguların %3 olarak bulunmuş, aynı lobda satellit nodül olan olguların prognozlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (63). Fukui ve ark. yaptığı çalışmada aynı lobda satellit nedeni ile T4 olguların 5 yıllık sağkalım oranını %36, diğer nedenlere bağlı T4 olgularınkini %17 bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir (62). Çalışmamızda 7. TNM sınıflamasında T3 olguların 5 yıllık sağkalım süresi %9.2 iken aynı lobda satellit nodül nedeni ile T3 olguların 5 yıllık sağkalım süresi %37.5 bulundu ancak aralarında sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmamızda diğer nedenlere bağlı T4 olguların 5 yıllık sağkalım süresi (%11.1) aynı lobda satellit nodül nedeni ile T3 olgulardan daha kısa bulundu. Aynı lobda satellit nodül olan olguların T3 olarak ifade edilmesinin daha doğru olacağı düşünüldü. Rami-Porta ve ark. yaptıkları çalışmada malign plevral efüzyonu olan hastalar detaylı olarak incelendiğinde diğer nedenlerle T4 olan olgulardan daha kısa medyan yaşam süresine sahip olduğu görülmüş ve aralarında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmıştır (50).

Çalışmamızda plevral yayılım nedeni ile M1a olguların medyan yaşam süresi 6 ay iken diğer nedenlerle T4 olguların medyan yaşam süresinin 14.5 ay olduğu görüldü ve sağkalım açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç da önceki evreleme sisteminde T4 olarak değerlendirilen

plevral yayımlı olguların M1a olarak değerlendirilmesinin uygunluğunu desteklemektedir.

Postmus ve ark. M tanımlayıcısı için yaptıkları çalışmada plevral yayılım olan ve diğer metastatik tutulumu olmayan olguların 8 aylık medyan yaşam süresi ile 13 aylık medyan yaşam süresine sahip T4M0 ve herhangi bir N olgulardan daha kötü bir prognoza sahip olduğunu ve aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark olduğunu göstermişlerdir (51). Plevral yayılım ve karşı akciğerde nodül olan olgular kıyaslandığında medyan yaşam süreleri birbirine yakın olduğu, prognoz olarak birbirine yakın kabul edildiği için iki grup da M1a olarak kabul edilmiştir. Uzak metastaz olgular M1b olarak kabul edilmiş olup M1a olgularla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (52).

William ve ark. yaptıkları çalışmada aynı taraf akciğerde satellit nodül nedeni ile M1 olguların %8'lik 5 yıllık sağkalım oranı ile 5 yıllık sağkalım oranları %4 olan karşı akciğer M1 ve %1 olan uzak metastaz M1 olgulardan daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (63).

Çalışmamızda 7. TNM sınıflamasında T4M0 ve herhangi bir N olguların medyan yaşam süresi 16 ay iken plevral effüzyon nedeni ile M1a olan olguların medyan yaşam süresinin 6 ay olduğu görüldü ve aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Plevral yayılım nedeni ile M1a olgular ve medyan yaşam süresi 8 ay olan karşı akciğerde nodül nedeni ile M1a olgular kıyaslandığında ise istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu durum karşı akciğerde nodül ile plevral yayılım olguların aynı evrede olmalarını desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda medyan yaşam süresi 7 ay olan M1b (uzak metastaz) olgular ile medyan yaşam süreleri 6 ay (plevral effüzyon) ve 8 ay (karşı akciğerde nodül) olan M1a olgular arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

Goldstraw ve ark. 7. TNM evre grupları için yaptıkları çalışmada hem 6. TNM sistemi hem 7. TNM sistemi ile evrelenen olguların patolojik ve klinik evreleri arası kıyaslama yapmışlar. 6. TNM sistemine göre klinik evrelemede evre 1A ile 1B, evre 3A ile 2B, evre 3B ile 3A, evre 4 ile 3B arasında anlamlı fark saptarken evre 2A ile evre 1B arasında ve evre 2B ile evre 2A arasında fark saptamamışlar. Ancak patolojik evrelemede evre 4 ile evre 3B dışında bütün bu evreler arası anlamlı farklar saptamışlardır. 7. TNM sistemine göre

evrelediklerinde klinik evrelemede tüm bu evreler arası anlamlı farklar bulurken patolojik evrelemede yine evre 4 ve evre 3B arasında fark saptanmamıştır (53). Evreler arası bu geçişler T ve M tanımlayıcısı için önerilen değişikliklerden kaynaklanmaktadır ve bu değişiklikler içinde cerrahi de içerem multimodel tedavi yöntemleri geliştirilmesine ışık tutacaktır. Yeni TNM evreleme sisteminin en önemli avantajlarından biri evre 1B ve evre 2B arasındaki benzer sağkalım oranının düzeltilmiş olmasıdır. Asamura ve ark. 7. TNM sistemini test etmek amaçlı yaptıkları çalışmada klinik evrelemede evre 1A, 1B ve 2A için 5 yıllık sağkalım oranları %77.5, %69.3 ve %49.8 olarak bulunmuş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, evre 3B ile evre 4 arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (57). Komşu evreler arasındaki bu prognostik fark T1 tanımlayıcısının tümör boyutu nedeni ile alt gruplara ayrıldığında prognostik açıdan farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Fukui ve ark. yaptıkları cerrahi yapılan 1556 olguluk çalışmada 6. TNM sistemine göre 5 yıllık sağkalım oranı evre 1B’ de %64.9, evre 2A’da %65.9 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak fark bulunmamış. 7. TNM sistemine göre 5 yıllık sağkalım oranı %68 olan evre 1B ile %57.6 olan evre 2A arasında sağkalım oranı açısından fark var iken istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (62). Klikovits ve ark. yaptıkları çalışmada da 7. TNM sistemine göre yalnızca evre 1B ve evre 1A arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanırken %42.9’luk 5 yıllık sağkalım oranı ile evre 1B ve %45’ lik 5 yıllık sağkalım oranına sahip evre 2A sağkalımları birbirine benzemektedir (61). Evre 1B, 2A ve 2B olguların aralarındaki bu küçük sağkalım farkının olgu sayılarının az olmasına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda 7. TNM sistemine göre klinik evrelemede yalnızca evre 3B ve evre 4 arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Rusch ve ark. yaptıkları çalışmada hem klinik hem patolojik NM0 ve herhangi bir T olan olgular incelemiştir. Hem klinik hem de patolojik olarak evrelemede N0 ile N1, N1 ile N2, N2 ile N3 arasında sağkalım açısından fark saptanmıştır (8). Fukui ve ark. yaptıkları çalışmada patolojik N0 ve N1 olgular arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptamışlardır (64). Çalışmamızda 6. TNM sistemine göre yapılan klinik N evrelemesinde N değeri arttıkça medyan yaşam süresinde azalma olduğu görülmekle birlikte yalnızca N0 ile N1 olgular

arasında istatistiksel olarak fark saptandı. Patolojik evrelemede 32 aylık medyan yaşam süresi ile N0 olguların 19 aylık medyan yaşam süresine sahip N1 olgularına göre daha iyi prognoza sahip olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı saptandı. N1 ile N2 arasında ise sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu durum patolojik N1 ve N2 olgu sayısının az olmasına bağlandı.

Yeni TNM sınıflaması dünya çapındaki akciğer kanseri hastalarının en büyük veritabanı istatistiksel analizlerine dayalı olarak yapılmıştır ve önceki yayınlara göre daha komplekstir. TNM sınıflaması için 12 yıl içinde yapılan en büyük revizyondur. Değiştirilmiş TNM sistemine göre yapılan evre gruplandırması ve tanımlayıcılardaki bu değişikliklerin bazıları daha düşük veya daha yüksek evreye geçen bazı hastalarda tedavi stratejilerini etkileyebilir. Yeni TNM sistemi bazı hastalarda evre değişikliğine neden olarak evreye spesifik tedavi seçeneklerini göz önünde bulundurulmasına yol açacaktır.

Çalışmamızda olguların 29'unun (%5.8) üst evrelere yer değiştirdiği, 59'unun (%11.8) ise evresinin azaldığı gözlenmiştir. Olguların bazılarının erken evrelere bazılarının geç evrelere geçişleri tedavilerinin de değişmesine neden olmuştur.

7. TNM evreleme sisteminin avantajları olduğu kadar negatif ve eksik yönleri de vardır. Yeni evreleme sisteminde KHDAK için rutin radyolojik evreleme ile ilgili sorunları ele alınmamıştır ve farklı histopatolojik subtipler için sağkalım oranları yansıtılmamıştır. Bazı kanserler için TNM sınıflandırma yaş, histolojik grade ve serum belirteçleri gibi non-anatomik prognostik faktörler içerir. Ancak akciğer kanseri TNM sınıflaması için non-anatomik prognostik faktörler kullanılmamıştır. Cinsiyet, yaş ve performans durumu gibi prognostik değeri olan değişkenlerin, retrospektif IASCL veritabanı içinde bulunmaması önemli bir eksikliktir, bir sonraki revizyonda prospektif olarak değerlendirmeye alınmalıdır.

Sonuç olarak;

Çalışmamızda tümör boyutu arttıkça 5 yıllık sağkalımların azaldığı ancak istatistiksel anlamlılık bulunmadığı görüldü. Olgu sayılarının az olmasından dolayı anlamlı fark bulunmadığı düşünüldü. Aynı lobda satellit nodüllerde sağkalım süresinin T4 grubundan daha uzun olması nedeni ile T3 olarak ve

plevral yayılımı olan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olması nedeni ile M1a olarak değerlendirilmesinin daha uygun olduğu görüldü. 7. TNM evreleme sisteminde evre 1, 2 ve 3A'da yaşam sürelerinin farklı olmamasının, sadece evre 3B ve evre 4'de yaşam sürelerinin istatistiksel olarak daha kısa olmasının evre 1, 2 ve 3A'da olgu sayılarının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

6. ÖZET

Akciğer kanseri mortalite ve insidans açısından dünyada en başta gelen malignitedir. Akciğer kanserinde TNM sınıflandırması tedavi yönteminin değerlendirmesinde, cerrahi tedavi seçiminde, prognozun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Akciğer kanserinde evreleme çalışmaları yıllar içinde farklılıklar göstermiştir. 1997 yılında revize edilen uluslararası evreleme sisteminin geliştirilmesi ve tekrar düzenlenmesi için Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer) “Akciğer Kanseri Evrelemesi Projesi” adı altında bir proje gerçekleştirdi. IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarında düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcısında bir değişiklik yapılmadı. Biz çalışmamızda 2000-2011 yılları arasında kliniğimizde KHDAK tanısı ile takip edilen olguları klinik ve patolojik olarak hem 6. TNM evrelemesine göre hem de 2009’ da yayınlanmış olan revizyon modeline (7. TNM) göre evreleyerek prognostik açıdan farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca hastalar yaş, cinsiyet, sigara içip içmedikleri, histopatolojik tanı, uygulanan tedavi yöntemleri (cerrahi, KT, RT, eş zamanlı veya ardışık kemoradyoterapi, destek tedavisi), klinik evreleme yöntemleri (klasik evreleme yöntemleri (Toraks BT, Abdominal USG veya Abdominal BT, Kemik sintigrafisi, Kranial MR) veya PET BT ve Kranial MR), yaşam süresi (tanı anından eksitus olana veya son başvuru tarihine kadar geçen süre), eksitus durumu açısından araştırıldı. Çalışma, yaşları 29 ile 87 arasında değişmekte olan; 446’sı (%89.2) erkek ve 54’ü (%10.8) kadın olmak üzere toplam 500 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 61.65 ± 10.28 ’dir.

T tanımlayıcısı tümör boyutu için yapılan değerlendirmede 7. TNM sistemine göre T1 tümörler T1a (≤ 2 cm), T1b ($>2 - \leq 3$ cm) olarak, T2 tümörler T2a ($>3 - \leq 5$ cm) T2b ($>5 - \leq 7$ cm), T3- T2c (>7 cm), T3 (diğer) olarak ayrıldı. T1a ile T1b ($p= 0.485$), T1b ile T2a ($p= 0.331$), T2a ile T2b ($p= 0.875$), T2b ile T2c ($p= 0.759$), T2c ile T3 (diğer) ($p= 0.500$) arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tümör boyutu harici T tanımlayıcısı değerlendirmek için 6. TNM sistemine göre T3, T4- aynı lobda nodül, T4- diğer nedenler, T4- plevral yayılım, M1- aynı akciğer farklı lobda satellit nodül olarak olgular ayrıldı. T3 ile aynı

lobda nodül nedeni ile T4 arasında ($p= 0.683$), diğer nedenlere bağlı T4 ile aynı lobda nodül nedeni ile T4 arasında ($p= 0.615$) istatistiksel olarak fark bulunmaz iken plevral yayılım nedeni ile T4 ve diğer nedenlere bağlı T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0.002$).

7. klinik TNM sınıflamasına göre tümör boyutu harici çalışmaya alınan T3-diğer nedenler, T3-aynı lobda satellit nodül, T4-diğer nedenler, T4-aynı akciğer farklı lobda satellit nodül, M1a-plevral yayılım kıyaslamasına bakıldığında ise aynı lobda satellit nodül nedeni ile T3 olan olgularla diğer nedenlere bağlı T3 olgular arasında ($p= 0.903$), diğer nedenlere bağlı T4 olan olgularla aynı lobda satellit nodül nedeni ile T3 olan olgular arasında ($p= 0.811$), aynı akciğer farklı lobda satellit nodül nedeni ile T4 olan olgularla diğer nedenlere bağlı T4 olgular arasında ($p= 0.320$) sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı Plevral yayılım nedeni ile M1a olgular ile diğer nedenlere bağlı T4 olgular arasında istatistiksel olarak fark gözlendi ($p= 0.002$).

6. klinik TNM sınıflamasında M evrelemesinde M0, M1 (aynı akciğer farklı lobda nodül), M1 (diğer) kıyaslandı. Aynı akciğer farklı lobda nodül nedeni ile M1 olgular ile M0 ve diğer nedenlere bağlı M1 olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p= 0.06$, $p= 0.195$).

7. klinik TNM sınıflamasında M evrelemesinde yapılan değişiklikleri değerlendirmek için T4M0 ve herhangi bir N, M1a (plevral yayılım), M1a (karşı akciğer), M1b (uzak metastaz) olgular kıyaslandı. T4M0 ve herhangi bir N ile plevral yayılım nedeni ile M1a olgular arasında sağ kalım açısından anlamlı fark saptanırken ($p= 0.02$), plevral yayılım nedeni ile M1a olgular ile karşı akciğerde nodül nedeni ile M1a olgular arasında sağkalım açısından fark saptanmadı ($p= 0.495$). M1b olgular ile M1a olgular arasında ise sağkalım açısından fark saptanmadı ($p= 0.385$, $p= 0.968$).

7. klinik TNM sınıflamasında evre kıyaslamasında evre 1A ile 1B arasında ve 1B ile 2A arasında fark bulunmadı ($p= 0.408$, $p= 0.75$). Evre 3B ile 4 arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0.000$).

Sonuç olarak çalışmamızda tümör boyutu açısından değerlendirilen olgular arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Aynı lobda satellit nodüllerde sağkalım süresinin T4 grubundan daha uzun olması nedeni ile T3 ve plevral yayılımı olan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olması

nedeni ile M1a olarak değerlendirilmesi daha uygundur. 7. TNM evreleme sisteminde evre 1, 2 ve 3A'da yaşam sürelerinin farklı olmamasının, sadece evre 3B ve 4'de yaşam sürelerinin istatistiksel olarak daha kısa olmasının evre 1, 2 ve 3A'da olgu sayılarının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

7. SUMMARY

Lung cancer is the leading malignancy in the world in terms of mortality and incidence. TNM classification of lung cancer is very important in treatment modalities, assessment, selection of surgical treatment and the prognosis. Over the years, studies have shown differences in lung cancer staging. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) has carried out a project under the name of "Lung Cancer Staging Project" for the development and re-organization of the international staging system for lung cancer. T and M descriptors arrangements were made while no N descriptor arrangements were made in the TNM staging that is offered by IASLC. In our study, we aimed to investigate whether differences exist in prognosis by staging the patients with a diagnosis of NSCLC between the years of 2000-2011 clinically and pathologically according to 6th TNM staging and to the revision model published in 2009 (7th TNM). Additionally the patients were investigated according to their age, gender, smoking habit, histopathologic diagnosis, treatment modalities (surgery, chemotherapy, radiotherapy, concurrent or sequential chemoradiotherapy, supportive therapy), clinical staging techniques (conventional staging methods (Thorax CT, abdominal ultrasound or abdominal CT, Bone scintigraphy, MR imaging) or PET CT and MR imaging), life expectancy (died what is the moment of diagnosis, or time elapsed before the deadline date). The study is made with the patients whom ages are ranging from 29 to 87, 446 cases (89.2%) are male and 54 are (10.8%) female, and is carried out on a total of 500 cases. Mean age is 61.65 ± 10.28

In the evaluation of tumor size as the T descriptor; T1 tumors were divided as T1a (≤ 2 cm) and T1b ($>2 - \leq 3$ cm), T2 tumors were divided as T2a tumors ($>3 - \leq 5$ cm) and T2b ($>5 - \leq 7$ cm), T3-T2c (> 7 cm), T3 (other) according to 7th TNM classification. There was no statistically significant difference between T1a and T1b ($p= 0.485$), T1b and T2a ($p= 0.331$), T2a and T2b ($p= 0.875$), T2b and T2c ($p= 0.759$), T2c and T3 (other) ($p= 0.500$) were found in terms of survival . According to the 6th TNM system T stage identification except for tumor size is made by dividing T3, T4-same lobe nodule, T4-other reasons, T4-pleural invasion, M1-lobe satellite nodules in the same lung but in different lobes. There was no statistically significant difference between T3 and T4-same lobe nodule

($p= 0.683$), T4-other reasons and T4-same lobe nodule ($p= 0.615$), statistically significant difference was found between T4-pleural invasion and T4-other reasons ($p= 0.002$) were found in terms of survival.

According to the 7th TNM system T stage identification except for tumor size is made by dividing T3-other reasons, T3-same lobe nodule, T4-other reasons, T4-different ipsilateral lobe nodule, M1a-pleural invasion. There was no statistically significant difference between T3-same lobe nodule and T3-other reasons ($p= 0.903$), T4-other reasons and T3-same lobe nodule ($p= 0.811$), T4-different ipsilateral lobe nodule and T4-other reasons ($p= 0.320$) were found in terms of survival, statistically significant difference was found between M1a-pleural invasion and T4-other reasons ($p= 0.002$).

In the 6th clinical TNM classification in M staging M0, M1 (nodule in the same lung different lobe), M1 (other) were compared. M1 stage cases due to the nodules those were at the same lung but at different lobes and M0 stage cases and M1 stage cases due to other reasons did not differ statistically in terms of survival among patients ($p= 0.06$, $p = 0.195$). To evaluate the changes made in the M staging of the 7th TMN classification cases of T4M0 and any N, M1a (pleural dissemination), M1a (the opposite lung), M1b (distant metastases) were compared. There was a significant difference in cases those were in stages of T4M0, in any N, and in M1a because of pleural dissemination ($p= 0.02$) whereas no significant difference in survival between subjects those were in stages of M1a because of pleural dissemination and M1a because of nodule in the opposite lung ($p= 0.495$). M1a and M1b patients did not differ in terms of survival ($p= 0.385$, $p= 0.968$).

In the 7th TNM classification there was no statistically significant difference between stage 1A and stage 1B ($p= 0.408$), stage 1B and 2A ($p= 0.75$), statistically significant difference was found between stage 3B and stage 4 ($p= 0.000$).

As a result in this study evaluated in terms of tumor size was no statistical difference in survival between patients. It is more suitable that subclassify satellite nodule as T3 due to have a longer survival time than T4 group and subclassify pleural invasion as M1a due to have a shorter survival time. In the 7th TNM classification there is no differences in survival time between stage 1, 2 and 3A

and only for stage 3B and 4 survival time is shorter and it is statistically significant. It was thought to be due to the low number of stage 1, 2 and 3A .

8. KAYNAKLAR

1. Savaş İ, Akkoçlu A, Göksel T, Yılmaz U, ve ark. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks Dergisi 2006; 7: 1-37.
2. Yurdakul AS. Akciğer kanserinde yeni evreleme sistemi. Türk Toraks Dergisi 2010; 11: 173-80.
3. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roentgenol 1974; 120: 130-8.
4. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest. 1986; 89: 225-8.
5. Mountain CF, Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest. 1997; 111: 1710-1717.
6. Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Validation of the proposals for the 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.
7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest 2009; 136: 260-71.
8. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 7: 603-12.
9. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer; ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; 132: 29-55.
10. T. C. Sağlık Bakanlığı 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı. Erişim: www.kanser.gov.tr. Erişim tarihi: 26.12.2011.
11. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
12. 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.

13. Goksel T, Akkoclu A, et al. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration*. 2002; 69: 207-10.
14. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1995-1996. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı yayınları. Yayın no: 618, Ankara 1997.
15. Yurdakul AS, alışır HC, Demirağ F, ve ark. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı (2216 olgunun analizi). *Türk Toraks Dergisi* 2002; 3: 59-65.
16. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer* 2002; 100: 706-13.
17. Travis WD. WHO histological classification of tumors of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. (eds) *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon, France: IARC Pres, 2004: 1-344.
18. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-285
19. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling times. *Am J Roentgenol*. 2000; 174: 763-768.
20. Bedsmoore CJ and Sreaton NJ. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *Eur J Radio*. 2003; 45: 8-17.
21. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA and McLoud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. *Am J Roentgenol*. 1994; 163: 301-330.
22. Simon GR, Wagner H, American College of Chest Physicians. Small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123: 259-271.
23. Tuncel E. Klinik radyoloji. Bursa, Nobel ve Gneş, 2007: 307-308.
24. Beshay M, Roth T, Stein R, Schmid RA. Synchronous bilateral typical pulmonary carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 23: 251-3.
25. Wee JO, Sepic JD, Mihaljevic T, Cohn LH. Metastatic carcinoid tumor of the heart. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1721-2.

26. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32.
27. Çildağ O, Zamani A, Çelik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1: 38-43.
28. Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 123-35.
29. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 319-29.
30. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 378-85.
31. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS et al. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 173-86.
32. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530-6.
33. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7: 186-97.
34. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56 (suppl 1): i1-i21.
35. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33: 13-6.
36. Yılmaz A , Akkaya E , Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tuberkuloz ve Toraks* 2002; 50: 295-300.
37. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 165-8.
38. Solak H, Oztaş S, Ağanoğlu S et al. Diagnostic value of transthoracic fine needle aspiration biopsy in thoracic lesions. *Turkish Respir J* 2001; 2: 11-15.
39. Hirose T, Mori K, Machida S et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 259-62.

40. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. In: S.G.Spiro (Ed). Lung Cancer.Eur Respir Mon 17, November 2001: 92
41. Sahn S.A The Pleura. Am Rev Respir Dis 1985; 193: 104-234.
42. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
43. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP; ed. Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill; 1998: 1389-410.
44. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528-1596.
45. Naruke T. Implications of staging in lung cancer. Chest. 1997; 103: 242-248.
46. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF. Staging system of lung cancer. Mayo Clin Proc. 1993; 68: 475-482.
47. Aydınır A, Ece T, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı- Tedavi- Takip *Antakya Konsensus Raporu 2010*.
48. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. Thoracic oncology, Philadelphia: WB Saunders 1995: 84-103.
49. Detterbeck FC, Socinski MA. 2B or not 2B: The current question in staging nonsmall cell lung cancer. Chest 1997; 112: 229-34.
50. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, 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; 7: 593-601.
51. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging Project: A proposals for 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.
52. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 8: 686-93.

53. 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: 706-714.
54. Ishida T, Yano T, Maeda K, Kaneko S, Tateishi M, Sugimachi K. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 708-13.
55. Koike T, Terashima M, Takizawa T, Watanabe T, Kurita Y, Yokoyama A. Clinical analysis of small-sized peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1015-20.
56. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano SL. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer: a case for subdividing stage IA disease. *Lung Cancer*. 2003; 42: 51-7.
57. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Tsuchiya R, Miyaoka E. How should the TNM staging system for lung cancer be revised? A simulation based on the Japanese Lung Cancer Registry populations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 132: 316-9.
58. Birim O, Kappetein AP, Takkenberg JJ, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Survival after pathological stage IA non-small cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1137-1141.
59. Ye C, Masterman JR, Huberman MS, Gangadharan SP, McDonald DC, Kent MS, DeCamp MM. Subdivision of the T1 size descriptor for stage I non-small cell lung cancer has prognostic value: a single institution experience. *Chest* 2009; 136: 710-715.
60. Christian C, Erica S, Morandi U. The prognostic impact of tumor size in resected stage I non-small cell lung cancer: evidence for a two thresholds tumor diameters classification. *Lung Cancer* 2006; 54: 185-191
61. Klikovits T, End A, Riedl G, Stiebler M, Dekan G, Klepetko W. Effects of reclassification from the TNM-6 into the TNM-7 staging system in bronchoplastic resection for non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Jul; 13(1): 29-34.
62. Fukui T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Mitsudomi T. Prognostic evaluation based on a new TNM staging system proposed by the International Association for

the Study of Lung Cancer for resected non-small cell lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1343-1348.

63. William WN Jr, Lin HY, Lee JJ, Lippman SM, Roth JA, Kim ES. Revisiting stage IIIB and IV non small cell lung cancer. *Chest* 2009; 136(3): 701-709.

64. Fukui T, Mori S, Yokoi K, Mitsudomi T. Significance of the number of positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006; 1: 120-125.