

**KÜÇÜK HÜCRELİ
DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
SEKİZİNCİ EVRELEME
ÖZET KİTABI**



**KUÇUK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SEKİZİNCİ EVRELEME
ÖZET KİTABI**

**TÜSAD AKCİĞER KANSERİ ÇALIŞMA GRUBU
GÜNTÜLÜ AK
BERNA EREN KÖMÜRCÜOĞLU
AKİF TURNA
ÜLKÜ YILMAZ
SİBEL YURT**

2016

Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflamasının 7. versiyonu Eylül 2009 da yayınlanmış ve Ocak 2010 da yürürlüğe girmiştir. Yeni revizyon Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından önerilmiştir. Proje IASLC tarafından organize edilmiş ve 100.000'den fazla olgu 46 merkez ve 19 ülkenin katılımıyla analiz edilmiştir. Öneriler Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komite Ortaklığı'nın katılımı ile sekizinci TNM sınıflaması 2017 Ocak ayında yürürlüğe girecektir (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)

	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

T-Primer Tümör

Tx		Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam yada bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom(=3cm)veya en geniş yerinde =5mm invazyon
T1		Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 5cm: - Karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu - Viseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)
	T2a	Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümör en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümör en geniş çapı >5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: Göğüs duvarı invazyonu (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikardium, veya aynı lobda farklı nodül(ler)
T4		Tümör en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diyafagma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

N-Bölgesel lenf bezleri

Nx		Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0		Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1		İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve /veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3		Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

M- Uzak Metastaz

M0		
M1		
	M1a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal metastaz.(Paramalign efüzyonlar hariç)
	M1b	Tek ekstratorasik organda tek metastaz (Bölgesel olmayan tek lenf bezi metastazı dahil)
	M1c	Tek veya multipl organda multipl ekstratorasik metastaz

T FAKTÖRÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç.Dr. Güntülü AK

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi

T faktörü primer tümöre özgü özellikleri tanımlar. Bu kapsamda tümör boyutu, tümörün lokal invazyonu ve tümör ile ilişkili nodüller değerlendirilir.

TNM evreleme sisteminin 8. versiyonuna göre “T” tanımları şu şekildedir:

T (Primer tümör)	
Tx:	Primer tümörün saptanamaması veya Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin: ana bronşta olmayan) ¹
T1a (mi)	Minimal invaziv adenokarsinoma ²
T1a	En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En geniş çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En geniş çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör

T2	>3 cm fakat ≤ 5 cm veya Aşağıdaki özelliklerden en az biriyle birlikte olan tümör ³ - Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok - Viseral plevra invazyonu mevcut - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör
T2a	En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm tümör olan tümör
T2b	En geniş çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm tümör olan tümör
T3	En geniş çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm tümör olan veya Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya Aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör
T4	> 7 cm tümör veya Diafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

¹Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1 olarak sınıflandırılır.

² Daha baskın olarak lepidik paterni ve herhangi bir odakta en büyük çapındaki invazyon ≤ 5 mm olan soliter adenokarsinom (≤ 3 cm).

³Bu özellikleri olan T2 tümör eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer >4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

T faktörü bazında 8. evrelemede önerilen değişiklikler.

T1'in alt gruplara ayrılması -T1a: tümör ≤ 1 cm -T1b: tümör >1 cm ancak ≤ 2 cm -T1c: tümör >2 cm ancak ≤ 3 cm
T2'nin alt gruplara ayrılması -T2a: tümör >3 cm ancak ≤ 4 cm -T2b: tümör >4 cm ancak ≤ 5 cm
5 cm'den büyük tümörlerin yeniden sınıflandırılması; >7 cm tümörlerin T3 kapsamından çıkarılıp T4 kapsamına alınması
Ana bronş tutulumunun (karina tutulumu olmaksızın) karinadan uzaklığına bakılmaksızın T2 olarak sınıflandırılması.
Kısmi veya total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan, akciğerin belli bir bölgesini tutan obstrüktif pnömonitisin T2 olarak sınıflandırılması
Diyafragma invazyonunun T4 olarak sınıflandırılması
Mediastinal plevra invazyonunun T faktörünün içinden çıkarılması

Tümör boyutu: Uluslararası kanser grupları tarafından primer tümörün nasıl ölçüleceğine dair net bir öneri sunulmamıştır. Ancak, klinik evreleme için genel uygulama, inspirasyonda elde edilen aksial toraks bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinin parenkim penceresinde, tümörün en uzun boyutunun ölçülmesidir. Patolojik evreleme için ise fikse edilmemiş örneklerde direkt, fikse edilmiş örneklerde ise inflasyon sonrası ölçüm yapılarak en uzun tümör boyutu alınır.

Sekizinci evrelemede tümör boyutu 5 cm'e kadar olan tümörlerde, tümörün her bir cm'si için bir T tanımı yapılmış (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b), 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve altındaki tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmıştır.

Küçük lezyonların boyutunun belirlenmesi: Tümör boyutunun belirlenmesinde önemli bir durum tamamı solid olmayan ya da buzlu cam opasitesi şeklindeki tümörlerin değerlendirilmesidir. Burada söz konusu olan tümörler çoğunlukla adenokarsinomlardır. 2011 yılında adenokarsinomun patolojik sınıflandırmasında American Thoracic Society / International Association for the Study of Lung Cancer / European Respiratory Society tarafından tanımlanan ve 2015'te WHO tarafından kabul edilip, patolojik sınıflama kartına dahil edilen değişikliklerden sonra, adenokarsinoma in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) ve lepidik predominant adenokarsinom (LPA)'un nasıl evreleneceği konusunda IASLC yakın zamanda önerilerde bulunmuştur. Buna göre küçük boyutlu adenokarsinomlar (3 cm ve altı)'ın evrelemesi şu şekilde yapılmaktadır:

- Tis (AIS):

Klinik Tis: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır.

Patolojik Tis: Bu tümörler 3 cm veya altında olup saf lepidik büyüme gösterirler, invazyon yoktur.

Eğer BT'de saf buzlu cam nodülü veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmı baskın olan nodül 3 cm'den büyükse lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T1a olarak sınıflandırılır.

- T1mi:

Klinik Tmi: MIA 0.5 cm veya altında solid komponenti olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.

Patolojik Tmi: MIA histolojik olarak invaziv komponenti 0.5 cm veya altında olan, 3 cm veya altındaki lepidik predominant adenokarsinomu gösterir.

Aynı şekilde, eğer buzlu cam bileşeni baskın kısmı ya da nodül 0.5 cm veya altında solid komponente sahipse veya tümör MIA için patolojik kriterleri taşıyor fakat toplam büyüklüğü 3 cm'den fazlaysa bu tümörler de cT1a veya pT1a olarak sınıflandırılır.

- T1a:

Klinik T1a: Solid bileşeni 0.6 – 1 cm arasında olan ve 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam kısmı baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T1a: İnvaziv bileşeni 0.6 – 1 cm arasında olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

- T1b:

Klinik T1b: Solid komponenti 1.1 – 2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T: İnvaziv komponenti 1.1 – 2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

- T1c:

Klinik T: Solid komponenti 2.1 – 3 cm arasında olan, 3 cm çaplı ya da daha küçük buzlu cam kısmı baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T: İnvaziv komponenti 2.1 – 3 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya küçük lepidik kısmı baskın adenokarsinomu gösterir.

Bu değerlendirmeler yüksek çözünürlüklü BT kesitlerinde, solid ve buzlu cam opasiteleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Klinik T kategorileri, buzlu cam opasitesine lepidik kısmın, solid bileşenin de invaziv komponenti gösteren patolojik bulgu olduğu varsayılarak yapılmaktadır. Ancak son patolojik değerlendirme ve evreleme ile net bir sonuca varılabilir.

Tis kapsamında AIS'nun yanında skuamöz hücreli karsinoma in situ (SCIS)'nin da olabileceği unutulmamalıdır. BT'de müsinöz olmayan AIS'ların çoğu 0.5 – 3 cm arasında saf buzlu cam nodülleri olarak görülür. Tipik olgularda komşu anatomik yapılarda anormallik yoktur. Müsinöz AIS'lar ise daha çok solid veya hava bronkogramları ile birlikte kısmen solid nodül olarak saptanır. MIA; T1mi olarak sınıflandırılmaktadır. AIS'ya benzer şekilde MIA çoğunlukla müsinöz değildir fakat musinöz, müsinöz dışı veya mikst olabilir. BT'de nonmüsinöz MIA'ların genellikle toplam büyüklüğü 3 cm veya altında olup, küçük bir solid komponent içeren, kısmen solid nodül olarak görünür. Fakat bazı olgularda saf buzlu cam nodülü şeklinde de olabilir. AIS veya AAH'den MIA'yı ayırmada yardımcı olan diğer görüntüleme bulguları ise pulmoner venlerde anormallik, hava bronkogramları veya plevral çekintilerdir. Müsinöz MIA'lar ise daha çok solid veya hava bronkogramları ile birlikte kısmen solid nodül olarak görünür. Lepidik

komponent içeren nonmusinöz adenokarsinomda T tanımlaması için, lepidik olan kısım hariç tutularak invaziv olan kısmın boyutu kullanılmaktadır.

Tümör boyutu BT'de ince kesit ve "multiplanar rekonstrüksiyon" tekniği kullanılarak belirlenir. Ölçülen en büyük boyut alınır. Patolojik değerlendirmede ise üç boyut da ölçülür ve evrelemede en büyük boyut dikkate alınır.

Akciğerdeki nodüllerin BT'deki ölçümleri için öneriler:

- Küçük nodüllerin doğru ölçülebilmesi için ardışık 1 mm'lik kesitler alınması,
- Tüm ölçümler için parenkim penceresinin kullanılması,
- Tümör boyutunun en yakın olduğu milimetre alınarak kaydedilmesi,
- Solid ve saf buzlu cam nodüllerinin her ikisi için de kısa ve uzun boyutların kaydedilmesi ancak evrelemede uzun boyutun dikkate alınması,
- Kısmi solid nodüller için uzun ve kısa boyutun ölçülmesi, ayrıca solid komponentin en uzun boyutunun da kaydedilmesi,
- Evreleme amaçlı yalnızca solid komponentin uzun boyutunun kullanılmasıdır.

Ayrı tümör nodüllerinin değerlendirilmesi: Ayrı tümör nodülleri denildiğinde bir tane baskın "klasik" lezyon (solid veya spiküle) ve histolojik olarak aynı tümör olduğu bilinen veya öyle kabul edilen, bir veya daha fazla solid, ayrı nodül/lerin olması anlaşılır. Ayrı tümör nodülleri ikinci primer akciğer kanserinden, multifokal buzlu cam / lepidik tümörlerden ve pnömonik – tip akciğer kanserinden ayırt edilmelidir. Ayrı tümör nodülleri aynı lobda ise T3, aynı taraf farklı lobda ise T4 ve karşı tarafta ise M1a olarak sınıflandırılır. Tümü için tek bir N ve M kullanılır.

İki akciğer tümörünün değerlendirilmesi: İki tümörü olan hastalarda ikinci primer ile metastaz ayrımının yapılabilmesi için multidisipliner tümör konseyi tarafından elde edilebilen tüm verilerin (ör. patolojik - genetik - radyolojik değerlendirme, biyobelirteç analizi, nodal veya sistemik metastazın değerlendirilmesi) dikkate alınması gerekir. Bunlardan eğer tümör farklı histolojik tipte ise, rezeksiyon materyalinde yapılan kapsamlı patolojik değerlendirmede veya DNA dizilemesinde farklılıklar varsa iki tümörün birbirinden farklı olduğu yani iki ayrı primer tümör olduğu söylenebilir. Bu hastalarda her bir tümör için T, N ve M bazında ayrı evreleme yapılır. Kalan veriler (biyobelirteç sonuçları, radyolojik

bulgular, nodal tutulum veya sistemik metastazın olup olmaması) ile tek başına yapılan değerlendirmeler yanlış sınıflamalara neden olabilir.

Buzlu cam / lepidik özellikler taşıyan birden fazla nodül veya pnömonik tip tutulumun değerlendirilmesi: Bu tümörlerde T sınıflaması en büyük T lezyonu dikkate alınarak belirlenir. Tümörün multifokal özelliğini belirtmek için parantez içinde tümör sayısı veya sadece m yazılır ve tüm lezyonlar için tek bir N ve M sınıflaması kullanılır. (Ör. T1a (4) N0M0 veya T1b(m)N0M0)

- Pnömonik tip akciğer kanseri için T sınıflaması, tümör eğer bir alanda ise TNM'ye bağlı olarak büyüklüğüne göre yapılır. Eğer birden fazla akciğer alanı etkilenmişse T ve M tutulan alanın yerine göre belirlenir: bir lobda ise T3, bir akciğerde farklı lobları tutuyorsa 'T4' ve her iki tarafta da varsa M1a olarak belirlenir. Eğer tutulum komşu loba uzanıyorsa 'T4' olarak alınır. Yine tek bir N ve M kullanılır. Pnömonik tip adenokarsinom için tanımlanan bu şema adenokarsinomun milier formu için de kullanılabilir.

Lenfanjitis karsinomatoza: Tümör mikroembolilerinin hematojen yayımını takiben damar duvarının invazyonu ile karakterize olup, perilenfatik interstisyumda neoplastik birikim ile sonuçlanan bir durumdur. BT'de interlobuler septa ve/veya bronkovasküler demetler boyunca görülen nodüler kalınlaşmalar ve değişen büyüklükte pulmoner nodüller ile karakterizedir. Lenfanjitis karsinomatozanın nasıl evrenmesi gerektiği konusunda net bir öneri bulunmamaktadır.

Tümör invazyonu: Herhangi bir boyuttaki tümörün lokal yayımının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan standart tetkik toraks BT'dir. Tetkikin kontrastlı yapılması invazyonun daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Ancak bazı durumlarda Manyetik Rezonans Görüntülemesi(MRG) BT'ye üstündür. Konvansiyonel BT kullanan cihazlarda Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) – BT'nin invazyonu değerlendirmedeki yeri sınırlıdır.

Ana bronş tutulumu: Klinik evreleme bronkoskopi ile veya toraks BT'nin koronal kesitlerinde yapılabilir. 8. evrelemede ana bronş tutulumu karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın 'T2' olarak tanımlanmıştır.

Atelektazi / pnömoni: Klinik evrelemede akciğer kanserinin postobstrüktif atelektazi veya pnömoniden ayrımı BT bulguları ile güç olabilir. Bu durumda PET

– BT veya MRG faydalı olabilir. 8. evrelemede hem kısmi hem de total atelektazi 'T2' olarak tanımlanmıştır.

Göğüs duvarı invazyonu: Akciğer kanserli hastalarda göğüs duvarı tutulumunu belirlemede ekstraplevral yağ planlarının silinmesi, tümör – plevra temasının 3 cm'den uzun olması, tümörün plevra ile geniş açı yapması, tümöre eşlik eden plevral kalınlaşma olması, göğüs duvarını tutan kitle görünümü ve kosta yıkımı göğüs duvarı invazyonuna işaret eden kriterler olarak düşünülebilir. Ancak, BT'nin kosta tutulumu olmayan hastalarda göğüs duvarı invazyonunu belirlemedeki doğruluğu düşüktür. Tümöre komşu alanda kosta yıkımı olması, göğüs duvarı invazyonunu belirlemede en güvenilir BT bulgusudur. Burada önemli bulgulardan biri de göğüs ağrısıdır. Ağrısı olan hastalarda göğüs duvarı tutulumu düşünülebilir. Bu hastalarda BT kemik yıkımını göstermede daha üstün iken, MR brakial pleksus, subklavian damarlar ve nöral foramina tutulumunu BT'ye göre daha iyi tespit etmektedir. Paryetal plevra ve superior sulkus tümörlerini de içine alan göğüs duvarı tutulumu T3 olarak tanımlanır. Ancak, superior sulkus tümörü eğer belirgin bir şekilde C8 ve üzerini, brakial pleksusu, subklavian damarları, vertebral cisimi, laminayı veya spinal kanalı tutuyorsa T4 olarak tanımlanır.

Mediasten invazyonu: Tümör ile mediastinal vasküler yapılar arasındaki temas 180°nin üzerinde ise invazyon olasılığı yüksek kabul edilir. MR mediasten, kalp, büyük damarların invazyonunu göstermede bazı vakalarda BT'ye üstündür.

Diyafragma invazyonu: Bazı vakalarda MR ile daha iyi değerlendirilebilir. 8. Evrelemede T4 olarak tanımlanmıştır.

Kaynaklar

1. Rami – Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2014; 9: 1618 – 24.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 39 – 51.
3. Rami – Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 990–1003.
4. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: e211S–50S.
5. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: 191S – 210S.
6. Carter BW, Godoy MC, Wu CC, et al. Current controversies in lung cancer staging. J Thorac Imaging 2016; 31: 201 – 14.
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6: 244 – 85.
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015; 10: 1243 – 60.
9. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. the IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part – solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 1204 – 23.
10. Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the classification of lung cancer with separate tumor nodules in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 681 – 92.
11. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 651 – 65.

12. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Background data and proposals for the application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 666 – 80.
13. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC lung cancer staging project: Summary of proposals for revisions of the classification of lung cancers with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 639 – 50.
14. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET)/MRI for lung cancer staging. *J Thorac Imaging* 2016; 31: 215 – 27.
15. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Three-way comparison of whole-body MR, coregistered whole-body FDG PET/MR, and integrated whole-body FDG PET/CT imaging: TNM and stage assessment capability for non-small cell lung cancer patients. *Radiology* 2015; 275: 849 – 58.
16. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancers in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 300 – 11.
17. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, et al. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994; 190: 841–6.
18. Ratto GB, Piacenza G, Frola C, et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 182–8.
19. Higashino T, Ohno Y, Takenaka D, et al. Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data : utility for assessment of regional tumor extend in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2005; 56: 48–55.
20. Chooi WK, Matthews S, Bull M, et al. Multislice computed tomography in staging lung cancer: the role of multiplanar image reconstruction. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 357–60.
21. Mayr B, Lenhard M, Fink U, et al. Preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma: value of MR in T- and N- staging. *Eur J Radiol* 1992; 14: 245–51.
22. Freundlich I, Chasen M, Varma DG. Magnetic resonance imaging of pulmonary apical tumors. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 210–22.
23. Tang W, Wu N, OuYang H, et al. The presurgical T staging of non-small cell lung cancer: efficacy comparison of 64-MDCT and 3.0 T MRI. *Cancer Imaging* 2015; 15: 14.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA MEDIASTİNAL EVRELEME

Prof Dr Akif Turna

İstanbul Üniversitesi CerrahpaŐa Tıp Fakóltesi Göğüs Cerrahi ABD

T1-T4 arası küçük hücreli dışı akciğer kanserli olup, metastazı olmadığı belirlenen hastalarda mediastinal evreleme, hastanın ameliyattan yarar görüp göremeyeceğini belirleyeceği, en uygun tedaviyi işaret edebileceği ve hastanın prognozunu göstermede önemlidir. Bu yazıda, akciğer tümörünün büyüklüğü ve invazyon derecesi açısından potansiyel olarak, ameliyat edilebilir olan hastalarda lenf nodu tutulumunun saptanmasında hangi metodların uygulanacağı yer almaktadır. Mediastinal lenf nodu tutulumunun tüm yalnızca ameliyat edilebilir hastalarda değil, ameliyat edilemeyen hastalarda da saptanması, hastaların tedavilerinin en iyi şekilde belirlenmesini sağlayabilmektedir.

Bu evreleme öneri cetvelinde Şu ana kadar yayınlanmış çalıŐmalar, bu çalıŐmaların niteliğine ve çalışmalarda vurgulanan sonuçların derecesine göre aşağıdaki tabloda hem sınıflandırılmış ve ayrıca bu çalıŐmalardan çıkan 'öneri'ler, bu önerilerin bildirildiği çalıŐmaların düzeyi ve önerilerin kanıt düzeyine göre sıralanmıŐtır.

Tablo 1.

Bulgu Düzeyi:

- Metodolojisinin niteliği iyi en az bir (taraflılığı düşük olasılıklı) geniş randomize çalışma ya da iyi yapılmış bir meta-analizden dayanak alan bulgu.
- Bir taraflılık Şüphesi olan geniş ya da küçük bir randomize çalıŐmanın sonucu olarak veya heterojenliği yüksek çalıŐmaların metaanalizlerinden dayanak alan bulgular.
- Prospektif kohort serilerinden kaynaklanan bulgular

- Retrospektif kohort ya da olgu-kontrollü çalışmalara dayanan bulgular
- Kontrol grubu olmayan, ya da olgu sunumu olarak bildirilen çalışmalara veya uzman görüşlerine dayandırılan bulgular.

Öneri Derecesi.

1. Klinik yararı yüksek olan ve kuvvetle önerilen öneriler.
2. Orta ya da kuvvetli klinik yararı olan, genel olarak önerilebilecek işlemler/bulgular.
3. Yararını tam olarak gösterilemeyen veya zararına/maliyetine oranla daha baskın olamayan, yan etki ya da maliyet gibi dezavantajları olan işlemler/bulgular.
4. Geçerliliğine karşıt olarak orta derecede önemli kanıtlar bulunan, genelde yapılması önerilmeyen işlemler/bulgular
5. Geçerliliğine karşıt güçlü bulgular olan, hiçbir zaman önerilmeyecek işlemler/bulgular.

Tedavi Öncesi Yapılacak Mediastinal Evrelemenin Gerekliği:

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan birçok çalışma, olgulardan evre IA ile IIIA(N1) arasında olduğu saptanan hastaların, cerrahi tedaviden yarar gördüğünü, evre IIIB ve evre IV(A-B) olgularda yapılacak cerrahinin onkolojik tedaviye üstünlüğü olmadığını göstermektedir . Bu nedenle, toraks tomografisi ve Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) ile yapılan ve hastalığın T evresinin olduğu kadar TNM evrelemesinin çok önemli bir bileşeni olan N evresinin de hastalarda muhtemel bir ameliyattan önce saptanması çok önemlidir. T faktörü(T1-4) ve M Faktörü (M0) ne bakıldığında potansiyel olarak ameliyat olabilecek hastalardan ameliyattan sağkalım ve hastalığın yinelenmesi (nüks) açısından yarar görebilecek hastalar belirlenebilir. Aynı zamanda, mediastinal evreleme ile N2 veya N3 olan hastalar önceden

bilinerek, cerrahi rezeksiyonun sağkalım ve/veya tekrarlama açısından yarar getirmeyeceği ve böylece gereksiz bir cerrahi morbidite yaşayabilecek hastalar da önceden saptanmış ve cerrahi yerine onkolojik tedaviye yönlendirilmiş olur. Bununla birlikte, cerrahi tedaviden, onkolojik bir tedavi ardından (neoadjuvan kemo/radyoterapi) yarar görebilecek çoğu tek istasyonda saptanan mediastinal lenf nodu metastazı olan hastalar da ameliyat öncesi mediastinal evreleme ile bilinebilir. Bu hastalarda, onkolojik tedavi sonrası, öncesinde metastaz bulunan mediastinal lenf nodlarında tümör ortadan kalkar ise ameliyatın sağkalım avantajı sağlayabildiği bildirilmiştir. Bu hastalar, radyolojik olarak büyük gözüken ve/veya birden fazla istasyonda lenf nodu tutulumu olmayan hastalar olabilir.

Tedavi Öncesi Mediastinal Lenf Nodu Evrelemesi

Akciğer kanserli olguların mediastinal evrelemesinde kullanılabilen 3 grup evreleme yöntemi bulunmaktadır:

1. Görüntüleme Teknikleri
2. Endoskopik Teknikler
3. Cerrahi Teknikler

Yukarıda sınıflaması yapılan tüm tekniklerin, yanılma payları (yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik) bulunmaktadır. Ancak, hem istatistiksel hem de tıbbi olarak %10 civarındaki bir yanılma payı kabul edilebilir olarak düşünülmektedir.

1. Görüntüleme Teknikleri.

A) Toraks BT:

Bilgisayarlı toraks tomografisi akciğer kanserinin evrelemesinde standart ve akciğer grafisinden sonraki ilk yöntem olarak kullanılmaktadır ve evrelemenin T bileşenini (faktör) göstermek açısından çok değerlidir. Ancak, tomografide izlenen mediastinal lenf nodunun kısa çapın 1 cm'den büyük olması olarak tanımlanabilecek göstergesinin, hassasiyeti %55, özgüllüğü ise %81 civarındadır. Bu nedenle, lenf nodu evrelemesinde güvenle kullanılması ve yukarıda

belirtildiği gibi, lenf nodu tutulumu açısından belirleyici kabul edilmesi mümkün değildir.

PET-BT, metabolik olarak aktif olan, daha da doğrusu glikoz kullanan hücreleri ölçtüğü için mediastinal lenf nodu pozitifliği açısından %40'lara kadar, negatiflik açısından da %30'lara kadar yanılabilir. Buna bağlı olarak, mediastinal evreleme seçilmiş ayrı bir grup dışında doğru olmamaktadır. PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmayan (kısa çapı 1 cm'den küçük ve PET-BT'de patolojik fluorodeoksiglukoz tutulumu olmayan hastalar) hastalarda tümör özellikleri ancak aşağıdaki özellikleri sağlıyor ise, ek bir mediastinal evreleme tetkikine (az invaziv ya da invaziv evreleme) gerek kalmaz. Bu özellikler şunlardır:

- Tümörün 3 cm'den küçük olması
- Akciğer periferinde (1/3 dış kısım) yerleşmiş olması
- Adenokarsinom dışı bir patoloji olması
- PET-BT'de N1 saptanmamış olması.

PET-BT'nin N1 şüphesini bildirdiği 143 olgunun irdelendiği bir çalışmada %30 oranında N2-N3 bulunmuş olması, N1 saptanan olgularda sadece PET-BT'ye güvenilemeyeceğini göstermektedir. Buna karşılık, 3 cm'den küçük ve PET-BT'de lenf nodu tutulumu görülmeyen hastaların lenf nodlarının gerçekten negatif çıkma olasılığı yeni bir metaanalizde %94 gibi yüksek bir oranda (>3 cm olan hastalarda %98) bildirilmiştir. Bu bulgu, bir prospektif çalışmada da doğrulanmıştır. Lee ve çalışma arkadaşları, PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan periferik akciğer tümörlü hastalarda, mediastinal lenf nodu metastazı oranını %2.9, hiler tümörlerde ise, bu oranı %21.6 olarak bulmuştur.

2- Endoskopik Teknikler.

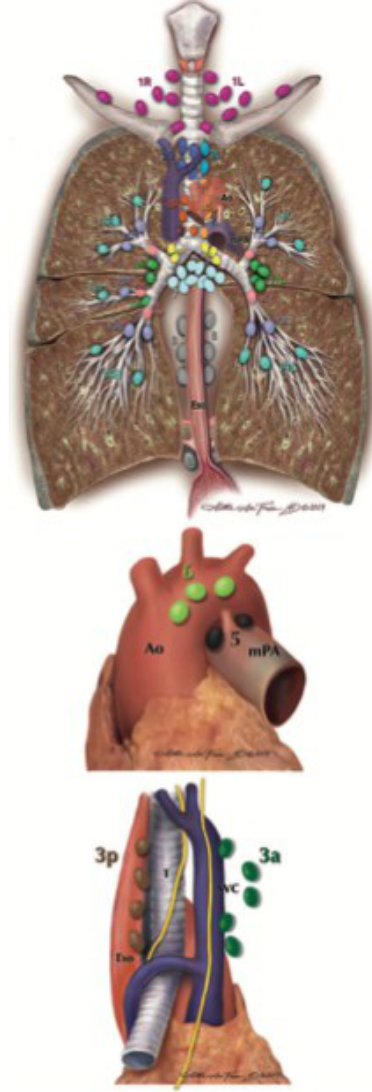
A. Konvansiyonel Transbronşial İğne Aspirasyonu(TBİA).

Yöntem ile mediastinal lenf bezlerine fiberoptik bronkoskopi ile yapılan transbronşial iğne aspirasyonu ile ulaşmak mümkündür. Bu konuda yapılan meta-analizde metod ile yapılan biopsinin hassasiyetinin %78, yanlış negatiflik oranının ise %28 olduğu saptanmıştır. Ancak, bronkoskop ile TBİA'nın başarılı olması için, lenf nodunun genellikle 1.5 cm'den büyük olması gerekir. Ayrıca, işlem, günümüzde az sayıda göğüs hastalıkları uzmanı tarafından uygulanmaktadır.

B. Endoskopik Ultrason ile ince iğne aspirasyonu (EUS-TBİA) ve Endoskopik Bronkoskopi ile İnce İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA).

EBUS ile mediastinal lenf gangliyonları sol ve sağ 2 ve 4 nolu istasyonlardan subkarinal (No:7) istasyondan, sol ve sağ ana bronş etrafındaki hiler gangliyonlardan (10R ve 10L), hatta tecrübeli bronkologlar tarafından 11 ve 12 no'lu N1 istasyonlarından dahi iğne aspirasyonu yapılabilir (Şekil 1).

Şekil 1. Mediastinal, hiler ve intrapulmoner lenf nodu istasyonları ve numaralandırılması(IASLC Lenf Nodu Haritasından alınmıştır).



EUS ile ise, 4L,7, paraözofageal (No:8) ve inferior mediastinal (No:9) no'lu istasyondan örnekleme yapılabilir. EUS, özellikle, mediastinoskopi ile ulaşılamayacak 8 numaralı istasyona ulaşabilmek açısından da avantaj sağlar. Her iki yöntem de özel bronkoskopilerin ucuna yerleştirilmiş ultrasonografi yolu ile

hem damarların hem de lenf nodlarının görülmesini ve uygun lenf nodundan transbronşial iğne ile biyopsi alınmasını mümkün kılar. EUS ve EBUS ile birlikte yapılmış mediastinal evrelemenin hassasiyeti %83-94 arasında değişmektedir. ASTER çalışmasında ise, EUS ve EBUS'un birlikte mediastinal evrelemede mediastinoskopi kadar etkin olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu metodların özellikle EUS'un az eğimli bir öğrenme eğrisi bulunmaktadır ve genellikle (tarihsel ve eğitimsel olarak) gastroenteroloji uzmanları tarafından yapılmaktadır. Bununla birlikte her iki metodu da sıralı olarak aynı endoskop ile yapan hekimler bulunmaktadır. Bundan başka, EBUS'ta her istasyonda gerekli olan ve belli bir maliyeti bulunan iğneler, genellikle birden fazla istasyon için kullanılabilir. Bu yöntemlerde ayrıca, göğüs hastalıkları uzmanı ile patoloğların uyumu önemlidir ve patoloğların da elde edilen materyali değerlendirmede belli bir öğrenme sürecini tamamlamaları gereklidir. Ancak, bu metodları için en önemli nokta, her iki metodun hassasiyetinin, lenf nodlarında test öncesi öngörülen lenf nodu pozitifliğine son derece bağlı olmalarıdır. Bu nedenle, özellikle T2 hastalara yapılan örneklemelerde yanlış negatiflik oranları %30'lara varabilmektedir. Genel olarak, EBUS /EUS-TBİA ile negatif olduğu saptanan hastalarda mediastinal lenf nodu saptanma oranı %13-15 arasındadır. Bu nedenle, negatif raporlanan EBUS/EUS-TBİA işlemlerinden sonra mediastinoskopi yapılması önerilir.

3- Cerrahi Teknikler

A- Servikal Mediastinoskopi:

Servikal mediastinoskopi, ilk olarak Carlens tarafından yapıldı. Suprajuguler/servikal bir insizyon ile yapılan yöntem ile, bilateral olarak mediastinal ganglionlardan ve subkarinal gangliyondan biyopsi yapılması mümkündür. Yöntem genel anestezi altında ve cerrahinin yapıldığı gün hastanın çıkışının yapıldığı şekilde yerine getirilebilir. Yöntem, mediastinal evrelemede altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu yöntem, 1995'de Lerut tarafından video-görüntüleme ünitesi eklenerek yapılmaya başlamıştır. Videomediastinoskopi, daha iyi görüntüleme sağlar ve mediastinoskopinin öğretilmesinde önemli etkin bir yöntemdir. Videomediastinoskopi ile subkarinal ganglion başta olmak üzere

bazı istasyonlardan daha yüksek hassasiyet sağlanacak şekilde biopsi yapıldığı bildirilmiş olmak ile birlikte , 1988 ila 2011 arasında yapılan 5156 standart mediastinoskopi ile 956 videomediastinoskopinin karşılaştırmasının rehber çalışmasında, videomediastinoskopinin, doğruluğunun standart mediastinoskopiye göre farklı olmadığı bildirilmiştir . Ancak, videomediastinoskopi ile daha çok istasyondan daha etkin biopsi alınabildiği ve videolu yöntemin, mediastinoskopinin niteliği daha yüksek bir şekilde yapılmasını sağladığı düşünülmektedir ve günümüzde mediastinoskopi yerine önerilmektedir.

B- Video-Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi(VAMLA) ve Transservikal İlerletilmiş Mediastinal Lenfadenektomi(TEMLA)

Video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi, ilk olarak, Hürtgen ve çalışma arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanmış ve videomediastinoskopi ile üst ve alt paratrakeal lenf nodları ile subkarinal gangliyonların tamamına yakının çıkarılmasını sağlayan, mediastinoskopik yöntemi daha yüksek bir doğruluğa ulaştıran bir yöntemdir. Yanlış negatiflik, VAMLA ardından %2 civarındadır. Yöntem ile, subkarinal bölgedeki posterior subkarinal kısım dahil tüm gangliyona ulaşılabilen sağ ve sol ana bronş etrafındaki 10R ve 10L numaralı gangliyonlardan biopsi alınabilmekte ve gerekli olgularda sağ paraözofageal (No:8) gangliyondan da biopsi yapılabilmektedir. Bu yöntemin, mediastinoskopi yerine evreleme için tercih edilmesinin ameliyat olan akciğer kanserli olgularda sağkalımı arttırabileceği de bildirilmiştir . VAMLA, yapılabilen merkezlerde mediastinoskopi yerine önerilmektedir.

Transservikal ilerletilmiş mediastinal lenfadenektomi ise ilk olarak Kuzdzal ve arkadaşları tarafından bildirilmiş, mediastinoskopi ve VAMLA'ya göre daha geniş bir servikal insizyon ile yapılan, VAMLA gibi, lenf nodlarının biopsisi yerine tama yakın çıkarılmasını amaçlayan, bilateral olarak tüm mediastinal gangliyonların çıkarılabildiği bir yöntemdir. Yanlış negatiflik, bu yöntem ile %1'in altına inebilmektedir. Ancak, bu yöntem, ancak, az sayıda merkezde özel bir sternum retraktörü kullanılarak yapılabilmektedir.

C-Video-Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

Video-yardımlı torakoskopik cerrahi (İng; 'Video-assisted thoracoscopic surgery; VATS), her bir hemitoraksta yapıldığında, o hemitoraksta yer alan hemen tüm mediasitnal istasyonlara ulaşılmasını sağlayabilir. Sağ taraftan yapılan VATS ile bilateral olarak üst mediastinal (2R, 2L), alt paratreakeal (4R, 4L), anterior ve posterior prevasküler(3A, 3P), subkarinal, paraözofageal ve inferior mediastinal gangliyonlara ulaşılabilir. Ayrıca, gerektiği durumlarda 10 ve 11 numaralı gangliyonlardan da biopsi alınması mümkündür. Sol taraftan uygulanan VATS ile ise, 2R, 2L, 4R numaralı istasyonlardan biopsi yapılması teknik olarak çok zordur. Sol alt paratrakeal (4L) gangliyondan ise, teknik olarak zor olmasına karşın gerektiği durumlarda biopsi yapılabilir. Aortikopulmoner (No:5) ve anterior mediastinal gangliyonlardan (No:6) ise, gereken durumlarda (sol üst lob tümörlü olgularda aortikopulmoner ve/veya anterior mediastinal gangliyonun PET-BT'de patolojik lenf gangliyonu) parça alınabilir. Sağ tarafa benzer şekilde solda da, paraözofageal, inferior mediastinal, hiler ve interlober gangliyonlardan biopsi alınması VATS ile mümkündür.

Ancak, VATS için hastanın çift lümenli entübasyon tüpü ile entübe edilmesi gerekir. Mediastinoskopiye göre daha invaziv bir yöntemdir ve ameliyat sonrası genellikle bir göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekmektedir.

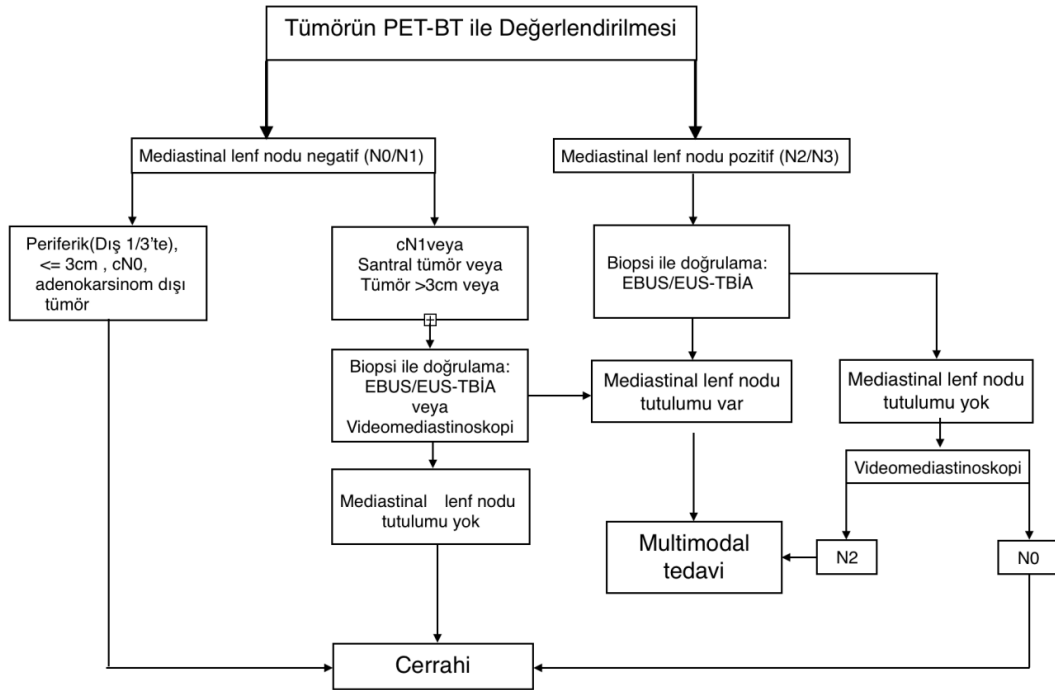
D- Mediastinostomi ve İlerletilmiş Mediastinoskopi

Mediastinotomi, sol hemitoraks yerleşimli aortikopulmoner ve anterior mediastinal lenf gangliyonlarından biopsi alınmasını sağlayan bir yöntemdir(26). Bu yöntem ile soldan 2.kosta hizasından parasternal olarak 2-3 cm'lik bir insizyon ile anterior mediastinal bölgeye ulaşılır. Bu gangliyonlarda, PET-BT'de izlenen, 1 cm'den büyük ve/veya belirgin fluorodeoksiglikoz tutulumu olan özellikle sol üst tümörlü(nadiren sol alt lob tümörlü) olgularda yapılması önerilir. Bu yöntem ile anterior mediastinal kitlelere de biopsi yapılması mümkündür. İlerletilmiş mediastinoskopi ise, mediastinoskopi insizyonundan, soldaki anterior mediastinal ve aortikopulmoner istasyonlara ulaşılmasını sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile mediastinoskopi yapılma endikasyonu olan sol üst lob tümörlü olan, 5 ve

6 numaralı gangliyonlarda PET-BT ile patolojik lenf nodu saptanmış bir hastada aynı cerrahi anestezi sırasında bu gangliyonlardan da biopsi alınması mümkündür. Bu yöntem ile negatif tahmin ettirici değer %89 ila %97 arasındadır .

MEDİASTİNAL EVRELEMEDE AKIŞ ŞEMASI:

Şekil 2'de tedavi öncesi yapılacak mediastinal evreleme özetlenmiştir.



Yukarıda dayandığı bulgular açıklanan bu akış şeması ile ilgili bazı önemli noktalar şöyle özetlenebilir:

1- Periferik, 3 cm'den daha küçük ya da 3 cm çaplı tümörü olan hastada çekilen PET-BT'de mediastinal lenf bezinde tutulum izlenmiyor ise, herhangi bir

mediastinal evreleme yöntemine gerek kalmaksızın cerrahi uygulanabilir. Hasta, T1N0 olarak kabul edilebilir.

2- PET-BT'de mediastinal lenf bezi patolojik olarak izlenen hastalarda tutulu lenf bezlerini pozitif kabul etmeden, doku biopsisi yapılması önerilir. Lenf nodlarına yapılacak biopsi yöntemi olarak ilk tercih mevcut olan merkezlerde EBUS/EUS(pozitif lenf nodunun yerine göre) ile transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA)'dır. Eğer, yapılan EBUS/EUS-TBİA sonrası lenf nodlarında tümör saptanmaz ise, bu hastalarda sonucu teyid etmek için mediastinoskopi (tercihan videomediastinoskopi) (ya da tutulum solda paraaortik ve/veya anterior mediastinal lenf nodlarında ise ilerletilmiş mediastinoskopi ya da VATS biopsi) yapılmalıdır.

3- Şu hastalarda EBUS/EUS-TBİA/videomediastinoskopi ile lenf noduna doku biopsisi yapılması önerilir:

A-Santral tümör (PET-BT'deki lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın)

B- PET-BT'de hiler/interlober lenf nodu tutulumu saptanması (Tümörün T durumuna bakılmaksızın).

Yapılan çalışmalarda, PET-BT'de mediastinal lenf nodları için izlenen en yüksek tutulum değeri (Maksimum tutulum değeri; MTD) konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Her merkez, kendi deneyimleri, primer tümörün tutulum değeri, geri-plan mediastinal dokunun tutulum düzeyi ve uygulanan teknikteki farklılıklara bağlı olarak farklı pozitif değer eşikleri belirlemiştir. Bu neden ile PET-BT'de ifade edilen pozitif tutulumların tanımlaması, PET-BT'yi çeken merkeze bırakılmalıdır.

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ SONRASINDA MEDİASTİNAL EVRELEME

Mediastinal lenf bezinde tümör tutulumu nedeniyle yapılan indüksiyon kemo/radyoterapisi sonrasında lenf nodu tutulumu ortadan kalkmış olgularda cerrahi tedavi yarar sağlayabilmektedir . Bu neden ile uygulanan onkolojik tedavi sonrasında, öncesinde tümör varlığı gösterilmiş lenf nodlarının tutulumunu göstermek önerilebilir. Ancak, PET-BT, tek başına tutulumu göstermede yeterli

değildir. Tekrar evreleme için uygulanan PET-BT sonuçları, patoloji verileri ile karşılaştırıldığında yanlış negatiflik değerinin %20'lere, yanlış pozitiflik oranının ise %25'e ulaşabildiği bildirilmiştir ve bu değerler kabul edilemeyecek kadar yüksektir . Bu yüzden, tedavi sonrası doku biopsisi gereklidir.

Endoskopik teknikler biopsi için uygulanabilir ancak, negatif tahmin ettirici değer, Herth ve çalışma arkadaşları tarafından %20 , Szlubowski ve çalışma arkadaşları tarafından ise %78 olarak bildirilmiştir ve bu nedenle kabul edilebilecek düzeylerde değildir.

Bu olgularda onkolojik tedavi sonrası tekrar mediastinoskopi yapılması teknik olarak zor olsa da mümkündür. Ancak, oluşan yapışıklıklar ve fibrozis nedeni ile zordur. Özellikle ilk mediastinoskopide sağ alt paratrakeal gangliyondan önemli ölçüde biopsi parçası alınmış ise, tekrar bu istasyondan biopsi almak teknik olarak problemlidir .

Ancak, TEMPLA, yeniden evrelemede şu ana kadar en iyi sonuçları, başka bir deyişle, gerçek patolojik lenf nodu tutulumunu ameliyat öncesinde gösteren en iyi 'tekrar evreleme' yöntemidir . Bu yöntem ile, tekrar evrelenen hastalarda negatif tahmin ettirici değer %99, hassasiyet %97 ve özgüllük %100 olarak bulunmuştur. Buna karşın TEMPLA çok az sayıda bu konuda tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmakta, cerrahi işlem olarak uzun sürmekte ve belli bir morbidite ile yapılabilmektedir.

Sonuç olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılacak en iyi tedaviyi belirlemede mediastinal evreleme çok önemlidir. Çünkü mediastinal lenf nodu tutulumuna göre uygun olan en iyi tedavi değişim göstermekte; cerrahi tedavi mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda yarar getirmektedir.

Mediastinal evreleme ise, en iyi şekilde ancak çok-disiplinli bir yaklaşım ile yapılabilmektedir.

Sekizinci evrelemede N tanımlayıcısı önerileri(Cerrahlar için) :

- Yedinci evrelemede kullanılan N tanımlayıcı özellikleri değişiklik olmaksızın sekizinci evrelemeye taşınmıştır.
- Patolojik lenf bezi sayısı, lokalizasyonu, atlama metastazın(hiler lenf bezi tutulumu olmaksızın mediastinal lenf bezi tutulumu) olup olmasının prognozu belirlemede önemli olduğu ortaya konmuştur.
- N tanımlamada; IASLC lenf bezi haritası ve anatomik tanımlaması kullanımı önerilmektedir.

Patolojik lenf bezi tutulumu için 8. Evrelemede önerilen değişiklikler:

- N1a- Tek istasyon N1
- N1b- Birden fazla istasyonda N1
- N2a1- N1 metastazı olmadan tek istasyonda N2
- N2a2- N1 tutulumu ile birlikte tek istasyonda N2
- N2b-Birden fazla istasyonda N2

Bu değişiklikler, sadece göğüs cerrahları için önerilmekte olup, radyolojik olarak bu alt grupların saptanmasını mümkün kılacak bir metodoloji henüz bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143:e278S-313S.
2. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009 1;374(9687):379-86.
3. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e211S-50S.
4. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al.. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139: 879—92.
5. deLangen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:26—9.
6. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1900—5.
7. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, et al. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. Thorax 2008;63:526-31.
8. Wang J, Welch K, Wang L, et al. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Lung Cancer 2012;13:81-9.
9. Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, et al. False negative rate after positron emission tomography/ computer tomography scan for mediastinal staging in cl stage non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:93-100; discussion 100.
10. Lee PC, Port JL, Korst RJ, et al. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2007;84:177-81.

11. Holty J, Kuschner W, Gould M. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:949–55.
12. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008;134:368–74.
13. von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1510–5.
14. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2007;131:539–48.
15. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45: 1389–96.
16. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757–62.
17. Annema J, vanMeerbeeck J, Rintoul R, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM et al. Mediastinoscopy versus endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245–52.
18. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757–62.
19. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2012;57:384–91.
20. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:1860–7.
21. Martin-Ucar AE, Chetty GK, Vaughan R, Waller DA. A prospective audit evaluating the role of video-assisted cervical mediastinoscopy (VAM) as a training tool. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;26:393–5.

22. Sayar A, Citak N, Metin M, Turna A, Pekçolaklar A, Kök A, et al. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(12):793-8.
23. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):787-98.
24. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA): technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:348-51.
25. Turna A, Demirkaya A, Özkul S, Öz B, Gürses A, Kaynak K. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:774-80.
26. Watanabe M, Takagi K, Aoki T, et al. A comparison of biopsy through a parasternal anterior mediastinotomy under local anesthesia and percutaneous needle biopsy for malignant anterior mediastinal tumors. *Surg Today* 1998;28:1022–6.
27. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin* 2012;22:177–89.
28. Metin M, Sayar A, Turna A, Gürses A. Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 73:250-252.
29. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229–35.
30. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346–50.
31. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, Kołodziej M, Figura J, Cmiel A et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy—a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1180–4.
32. Pauwels M, Van Schil P, De Backer W, Van den Brande F, Eyskens E. Repeat mediastinoscopy in the staging of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:271–3.
33. Zielinski M, Szlubowski A, Kołodziej M, Orzechowski S, Laczynska E, Pankowski J et al. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with

transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:630–6.

34. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste JF. Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. *J Thorac Oncol*. 2016 Sep 23. pii: S1556-0864(16)31071-1. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.121.

M FAKTÖRÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Sibel Yurt

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları

M faktörü uzak metastazı tanımlar. Akciğer kanserinden şüphelenilen ve/veya tanı konulan her hasta anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlerdir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir. Hastanın tüm vücut ayrıntılı muayenesinin yapılması ile aksillar ve diğer cilt altı lenf nodu metastazlarının saptanmasını sağlar. Semptom odaklı değerlendirmeye ek olarak laboratuvar testleri uygun ve hızlı tanı koymayı sağlayabilir. Solunum sistemine ait olmayan semptomlar doğrudan metastazın varlığını gösterebilir. Örneğin:

- Kalça ağrısı, hızlıca kalçanın düz grafisi ile metastazın tanısını koydurabilir(M1b hastalık)
- Nörolojik semptomlar, beyin ve spinal kord görüntüleme (M1b) varlığını gösterebilir.
- Hipotansiyon ve sinüs taşikardisi ve pulsus paradoksus varlığında hızlıca ekokardiyogram malign perikardiyal efüzyonun ve nodüllerin varlığı (M1a) gösterilebilir.

Akciğer kanserinden şüphelenildiğinde laboratuvar testleri ve akciğer grafisi istenir.

- Tam kan sayımı
- Elektrolitler
- Kalsiyum
- Alkalen fosfataz

- Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin
- Kreatinin

Anormal kan testleri metastaz varlığını düşündürülebilir. Örneğin:

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik hızlıca karaciğer odaklı görüntülemeye yönelmeyi sağlar.

Kalsiyum yüksekliği kemik metastazı ve paraneoplastik manifestasyonları gösterir.

Alkalen fosfataz yüksekliği kemik metastazına bağlı olabilir, böyle olunca hemen gamma glutamil transpeptidaz(GGT) ölçülmelidir. Normal seviyede GGT kemik metastazını gösterir; eğer yüksekse karaciğerin metastaz açısından değerlendirilmesi gerekir.

Akciğer kanserinin evrelemesinde ve metastazların araştırılmasında BT VE PET-BT rutin kullanıma girmiştir. Tüm vücut PET ve PET-BT, şüphelenilmeyen plevral ve ekstratorasik metastazların saptanmasında uygundur. Uzak metastazların saptanmasında PET-BT tek başına BT ve tek başına PET'e üstündür. Beyin metastazlarının saptanmasında PET'in imkânları sınırlıdır.

Beyin metastazları: Kontrastlı MR, beyin metastazlarının değerlendirilmesinde non-kontrast MR ve BT' ye göre daha üstündür . Semptomatik hastalarda mutlaka, asemptomatik hastalarda ise özellikle evre III ve IV ise rutin beyin MR ya da MR mümkün değilse BT çektirilmelidir.

Radyografik bazı özellikler beyin metastazlarını diğer santral sinir sistemi lezyonlarından ayırır . Bu bulguların varlığı malign metastazı düşündürür:

- Multipl lezyonların varlığı
- Gri ve beyaz cevher sınırında olması
- Kenarlarının sınırlanmış olması

- Lezyonu çevreleyen geniş miktarda ödem olması

Yeni teknikler eko planar görüntüleme, spektroskopi, single-photon emisyon tomografi (SPECT) yararlı olabilir. Bunlar tümörü radyasyon nekrozundan ayırt edebilir .

Beyin metastazları primer beyin tümörlerinden, enfeksiyonlardan, progresif multifokal lökoansefalopatiden, demiyelinasyondan, serebral infarkt ve kanamadan ve radyasyon nekrozlarından ayırt edilmelidir.

Görüntüleme yöntemleri faydalıdır ancak bazen biyopsi gerekebilir. Primer tümör bilinmiyorsa, özellikle tek lezyon varlığında ve metastaz olduğu konusunda şüpheli varsa, enfeksiyon ve inflamasyondan şüpheleniliyorsa biyopsi yapılmalıdır.

Beyin metastazları dışında tüm vücut PET ya da PET/BT, tüm vücut konvansiyonel tarama (abdominal BT ve kemik sintigrafisine) göre daha uygundur. Eğer PET çektirmek mümkün değilse abdominal BT ve kemik sintigrafisi çektirilebilir.

Adrenal bezler: Bilgisayarlı tomografide başlangıç değerlendirmesinde % 3-4 vakada kitle izlenebilir. Adrenal nodüllerin birçoğu benignidir. Adrenal bezlerin değerlendirmesinde MR' ın sensitivitesi düşüktür ancak yağ içeren adenomların ayırt edilmesini sağlar ve malignite şüphesi devam ediyorsa biyopsi alınabilir. PET ile de adrenal bezlerin malignite açısından sensitivite ve spesifitesi yüksektir (%93, %90) . Suv max 1 ± 0.2 benign lezyonlar ve 4.5 ± 3.0 malign lezyonların ayırımında kullanılabilir. Suv max 2.5 alındığında sensitivite %89, spesifite %94, pozitif prediktif değer %94 ve negatif prediktif değer %88 bulunmuştur .

Karaciğer: Akciğer kanserinin metastaz bölgelerinden biridir. Karaciğerdeki birçok lezyon benign kist ya da hemanjiomaya bağlı olabilir. Genellikle BT, ultrason ve PET malignite tanısını kesinleştirmede faydalıdır. Tek metastaz bölgesi karaciğerse ve metastaz şüpheliyse biyopsi alınabilir. PET ile yanlış negatif ya da yanlış pozitif bulgular saptansa da karaciğer metastazlarının saptanmasında BT'ye üstündür (doğruluk %92-100) .

Kemik metastazları: Kemik metastazı saptanmasında PET kemik sintigrafisine üstündür . Kemik sintigrafisi eğer PET çektirilemiyorsa kullanılabilir. Kemik sintigrafisinin yanlış pozitif sonuçları toplumda travmatik iskelet sistemi lezyonları olması nedeniyle yüksektir. Metastazların saptanmasında MR ın da doğruluğu yüksektir ve sintigrafiye yakındır.

Plevral metastazlar: Değerlendirmede bir çok görüntüleme yöntemi (PET, BT, ultrason ve/veya MR) kullanılabilirdiği gibi invaziv testler (torasentez, torakoskopi ve plevral biopsi) de kullanılır. Görüntüleme yöntemleri (sıklıkla BT) tümörün visseral ya da parietal plevraya, extraplevral yağlı dokuya yayılımını göstermek için önemlidir. PET görüntüleme yönteminin %88 ve % 91 sensitivite ve doğruluk payı ile malign efüzyonları gösterdiği de görülmüştür .

Ultrason plevral alanı değerlendirmede kullanılır. Plevral kalınlaşma > 1 cm, Plevral nodülarite ve diafragmada kalınlaşma >7 mm ise yüksek oranda maligniteyi düşündürür .

Ekstratorasik lenf nodları: Fizik muayene ile tespit edilebilir. PET-BT ile ayrıntılı görüntüleme elde edilir, yüzeysel lenf nodları ultrasonografi ile değerlendirilebilir. Ultrasonografik değerlendirmede, lenf nodunun heterojen yapısı, santral yağlı dokunun silinmesi, nekroz ya da mikrokalsifikasyonların olması ve düzensiz sınır malignite olasılığını düşündürür. Lenf nodunun iğne aspirasyonu ya da eksizyonel biopsisi hem tanı hem evreleme imkânı sağlayacağı için düşünölmelidir.

Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflamasının 7. versiyonu Eylül 2009 da yayınlanmış , ve Ocak 2010 da yürürlüğe girmiştir . Yeni revizyon Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından önerilmiştir.

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin 7. evrelemesinden sonra tanı, görüntüleme ve evrelemesinde birçok gelişmeler olmuştur. Pozitron emisyon tomografisi (PET) daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Küçük plevral ve pulmoner nodüllerin tanı ve tedavisinde minimal invaziv endoskopik ve cerrahi yöntemleri bulunmuş ve evreleme ve tedavi algoritmalarında yer bulmuştur. Beyin ve vücut sterotaktik

radyoterapi teknikleri gelişmiştir. Seçilmiş adenokarsinoma hastalarında hedefe yönelik moleküler ajanlar bazı hastaların sistemik kontrolünde önemli gelişmeler sağlamıştır.

Önerilen 8. Evreleme baz alınarak IASLC veritabanından 1999-2010 yıllarında kanser tanısı konan olgular analiz edilmiş ayrıca Cancer Research and Biostatistics (CRAB) 2010-2012 olguları da eklenmiştir. Türkiye'den de 1296 olgu verilmiş, M faktörleri değerlendirilmiştir . Bu çalışmada M1a var olan 7. evrelemeye göre tanımlanmıştır. Farklı M1a tanımlamalarında prognozun aynı olduğu görülmüştür. Ekstratorasik metastazlar tek organ tek metastaz, tek organda multipl metastaz ve multipl organda multipl metastaz şeklinde gruplara ayrılmıştır. Metastaz bölgesinin ve tek organda çok sayıda metastaz ya da farklı organlarda metastazın prognozunun farklı olmadığı görülmüştür . Toplu veriler adrenal metastazının daha kötü prognostik faktör olduğu düşündürse de veriler kıyaslandığında tutarlı bulunmamıştır. Tek organda tek metastaz varlığı M1a prognozuna benzer bulunmuştur. Yedinci evrelemede M1a ve M1b iki ayrı kategoridir. Median sağ kalım M1a da 11.5 aydır. Önerilen 8. Evrelemede M1 kategorisi M1a, M1b (tek organda tek metastaz) ve M1c (tek organda multipl metastaz ya da multipl organda metastaz) olarak sınıflanmıştır(Tablo 1) . Yeni M1b median sağ kalım (11.4 ay) M1a'ya yakın bulunmuştur. Üstelik ekstratorasik tek metastazın multipl metastastatik (yeni M1c) hastalıktan daha iyi prognozu olduğu görülmüştür.

Tablo 1. TNM evreleme sisteminin 8. versiyonuna göre “M” tanımları şu şekildedir:

M: Uzak metastaz	
M1	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri); tümörle birlikte plevral ya da Perikardiyal nodül(ler) ya da malign plevral ya da perikardiyal efüzyon*
M1b	Ekstratorasik tek metastaz**
M1c	Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz
* Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral (perikardiyal) efüzyonlar en sık olarak tümöre bağlı olur. Çok az hastada multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından Negatiftir ve sıvı hemorajik değildir ve eksüda değildir. Bu bulgular varsa ve klinik karar efüzyonun Tümörle ilgili olmadığını düşündürüyorsa, efüzyon evreleme kararından çıkarılmalıdır.	
** Bu evreleme uzak tek (nonregional: bölgesel olmayan) lenf nodu metastazını da kapsar.	

Evreleme kategorisine göre evre I ve III' e kadar birbirinden kesin ayrılmakla birlikte evre IIIC (T3-T4N3) ve evre IVA (M1a toraksa sınırlı metastaz ve M1b toraks dışı tek metastaz) arasında sağ kalım açısından örtüşme mevcuttur. Çok değişkenli analizde bu örtüşme belirgin değildir, IVA ve IIIC karşılaştırılmasındaki hazard ratio 1.75 ($p<0.0001$)'dir. Evre IIIC hastaların sağ kalımı evre IVA hastalara yakın olmakla birlikte farklı tedavi yaklaşımları olabilmesi bu iki grubun ayrılmasını haklı çıkarmaktadır. Karşı akciğer ve/veya plevral perikardiyal yayılma aynı şekilde M1a olarak sınıflanmıştır. M1b kategorisi bir organda tek metastazı tariflemektedir ve M1a ve M1b yeni evrelemede evre IVA'ya taşınmıştır. Bu iki grup arasında sağ

kalım oranı benzer olsa da komite, ilerde veri toplanması açısından yararlı olması, bazı oligometastatik hastaların sistemik tedaviye ilaveten daha yoğun lokal tedavileri de alabilmeleri amacıyla grubun ayrı kalmasının daha doğru kalacağına inanmıştır. Daha sık görülen durum olan genellikle birden fazla organda olan birden fazla metastatik odak M1c olarak sınıflanmış ve evre IVB olarak değerlendirilmiştir.

Önerilen 8. evreleme ışığında ve M faktörlerinin değerlendirmesinde gelecekte prospektif analizlerde metastatik lezyonların sayısı, metastatik lezyonun boyutunun ve etkilenen organ sayısının göz önüne alınmasının akıllıca olacağı ileri sürülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Schaefer PW, Budzik RF, Gonzalez RG. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:393
2. Muroff LR, Runge VM. The use of MR contrast in neoplastic disease of the brain. *Top Magn Reson Imaging* 1995;7:117
3. Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R. Metastatic brain cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Davita VT, Hellman S, Rosenberg SA(Eds), JP Lippincott, Philadelphia 1997. P.2523.
- 4.Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004;45:2058.
- 5.Okada M, Shimono T, Komeya Y, Ando R, Kagawa Y, et al. Adrenal masses : the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med* 2009 Jun;23:349-54.
6. Marom EM, McAdams HP, Erasmuss JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole – body PET. *Radiology* 1999;212:803.
- 7.Hsia TC, Shen YY, Yen RF, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49:267.
8. Qu X, Huang X, Yan W, et al. A meta-analysis of FDG-PET-CT, FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol* 2012;81:1007.
9. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002;122:1918.
- 10.Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64:139.
- 11.Goldstraw P. *IASLC Staging Handbook in Thoracic Oncology*. 1.st ed. Orange Park, FL: EditorialRx Press, 2009.
12. Goldstraw P. *IASLC Staging Manuel in Thoracic Oncology..* 1.st ed. Orange Park, FL: EditorialRx Press, 2009.
- 13.Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell, 2009.
- 14.Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York, NY:Springer, 2010.

15. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer, J Torac Oncol .2015;11:39-51.
- 16.Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of M descriptors in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer, J Torac Oncol .2015; 10:1515-1122.

MULTIPL AKCİĞER KANSERLERİ

Doç.Dr. Berna Kömürcüoğlu

İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Akciğer kanserlerinin etiyolojisinde en önemli risk faktörlerini oluşturan başta sigara olmak üzere kanserojenlere maruziyet ve altta yatan bireysel genetik yatkınlıktır. Özellikle sigara başta olmak üzere karsinojenik etkenler akciğerde “alan etkisi” yaratmakta ve akciğerde birden çok alanda multisentrik tümör gelişimine neden olabilmektedirler.

Giderek yaşlanan toplum ve artan karsinojenik maruziyet ile birlikte son yıllarda akciğer kanseri tarama çalışmalarında çekilen düşük doz bilgisayarlı tomografi taramalarında giderek artan oranda multipl primer akciğer kanserine rastlanılmıştır.

Geçmiş yıllarda ayrı bir alt grup olarak tanımlanan bronkoalveoler karsinomalar (BAK), son patolojik sınıflamada akciğer adeno kanser sınıflamasında dahil edilmiştir. Sınıflamada adeno kanserler, adeno karsinoma insitu (AIS)’dan minimal invaziv karsinomaya (MIA) kadar uzanan “preinvaziv lezyonlar” ve lepidik predominat formdan musinöz forma “invaziv adeno kanserler” geniş bir yelpazeyi oluşturmaktadır. Bu sınıflamaya göre raporlanan patolojik incelemelerde, diğer histolojik tiplere göre adeno kanserde %50 daha sık multipl akciğer tümör odağı izlendiği rapor edilmiştir. Bu veriler günümüzde multipl primer akciğer tümörü saptanan olgularda öncelikle adeno kanser tanısının akla gelmesine neden olmaktadır.

Multipl akciğer kanserli olguların doğru tanımlanması, evrenmesi ve tedavinin planlanması hastalığın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

Kanser tanı aşamasında aynı anda akciğerde birden çok odakta kanser ortaya çıkabilir (**senkron akciğer kanseri**) yada ilk lezyonun tedavisinden sonraki zaman içinde akciğerde ikincil primer tümörler (**metakron akciğer kanseri**) ortaya çıkabilir.

“Senkron” ya da “metakron kanser ayrımı yıllardır üzerinde tartışılan bir konudur. İlk kez Martini ve Melamed 1975 yılında bu konuda tanı kriterlerini oluşturmuşlar. Daha sonrada Antaklı ve ark. tarafından 1995 de revize edilmiş ve bu kriterler zaman içinde gelişen yeni patoloji, radyolojik yöntemlerle zenginleştirilerek 8. evreleme için Detterbeck ve arkadaşları tarafından öneriler oluşturulmuştur.

Multipl Akciğer Tümörlerinde Diagnostik Kriterler (3,4):

Senkron Multipl Primer Akciğer Kanseri (Senkron Kanser)

Akciğerde aynı anda birden çok nodül saptanan ve aşağıdaki kriterleri sağlayan olgular “senkron akciğer kanseri” olarak tanımlanır.

- a) Tüm nodüler lezyonların malign olmalı (benign, enfeksiyöz, ekstrapulmoner tümör metastaz olasılıkları ekarte edilmeli), lezyonlar birbirleriyle ilişki olmamalı (devamlılık göstermemeli) ve akciğerin farklı alanlarından kaynaklanmalıdır.
- b) Multipl lezyonların birbirinin (primer kabul edilen lezyonun) metastazı olmadığı kanıtlanmalıdır. Bunun için ikincil nodülün;
 - Farklı histolojide olduğu veya farklı bir odakta karsinoma insitudan geliştiği gösterilmelidir.
 - Aynı histolojide ancak farklı anatomik yerleşimli olan, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan (N2-N3 negatif) ve uzak metastazı olmayan tümörler senkron olarak tanımlanabilirler.
 - Aynı histolojik grupta olan ancak karşılaştırmalı patolojik bakıda farklılıkları açık olarak gösterilen tümörler;
 - Baskın alt tipin saptanması,
 - Her histolojik alt tipin oranın rölatif olarak belirlenmesi,
 - Grade, nekroz, enflamasyon gibi sitolojik özelliklerin değerlendirilmesiyle birbirinden farklı olduğu gösterilen tümörler.
 - Patolojik örneklerde biyobelirteç paternlerinin farklı olduğunun gösterildiği tümörler senkron olarak değerlendirilir(*)).

(*) DNA parmak izi (fingerprint) gibi ileri moleküler test yöntemleri ile iki tümörün ayrı primer mi yoksa birbirinin metastazı mı olduğu kolayca ayırt edilebilmektedir. Ancak bu yöntem oldukça pahalı ve rutinde kullanımı sınırlıdır. Özellikle adeno kanserlerde artık günlük rutinimize giren EGFR, ALK, ROS-1, PDL-1, Met amplifikasyonu vb. analizleri ile mutasyonel profil ile senkron/ metakron / metastatik kanser ayırımında yararlı olabilir ancak tek başına kullanılmaması diğer patolojik değerlendirmeler ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

İlk tanıda iki yada daha çok primer tümör odağı saptanan olguların değerlendirilmesi:

Bu olgularda primer metastaz ayırımı yapılması için mutlaka multidisipliner konseyler tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (patolog, radyolog, göğüs hastalıkları, medikal onkolog, nükleer tıp, göğüs cerrahisi, ...) .

Bu olguların sistemik evrelemeleri ayrıntılı ve titizlikle yapılmalı, evrelemede Beyin MRI ve PET-CT özellikle cerrahi tedavi planlanan olgularda rutin kullanımı önerilmektedir. PET-CT de mediastinal lenf nodu tutulumu (N2, N3) ve uzak metastaz taraması açısından önerilmektedir. BT ve PET-CT’de mediastinal lenf nodu tutulumu kuşkusu olan olgularda invaziv mediastinal değerlendirme (EBUS, mediastinoskopi gibi...) yapılması önerilmektedir.

Evre I KHDAK’de tedavi klavuzları BT ya da PET-CT şüpheli lenf nodu tutulumu yoksa rutin invaziv mediastinal evreleme önermemektedir. Ancak senkron tümörlerde mediastinal lenf nodu tutulumu ile ilgili yeterli veri yoktur. Özellikle cerrahi uygulanacak evre 1 olgularda mediastinal inceleme kararı tümör konseylerinin kararına göre planlanabilir .

Aynı histolojiye sahip senkron tümörlerde tanı için patolojik örneklerde ileri moleküler tetkikler / genetik incelemeler kullanılabilir .

Evrelemede senkron tümörlerin her biri ayrı ayrı evrelenmeli ve en yüksek evreye sahip tümöre göre tedavi stratejisi multidisipliner konseylerce belirlenmelidir .

Daha önceden primer akciğer kanseri tanısı ile tedavi gören olgularda, ikinci primer akciğer kanseri gelişme oranı artmıştır. Bu olguların özellikle metastatik kanser olgularından ayırımı önemlidir.

Komplet cerrahi rezeksiyon sonrası yıllık nüks KHDAK'de % 1-2 iken, bu oran başarılı tedavi olmuş KHAK'i sonrası %6 civarındadır. Toplumun yaşlanması, kanserojen maruziyetinin artışı metakron tümör gelişme sıklığını arttırmaktadır.

- a) Öncelikle yeni gelişen lezyonun; benign nodül, enfeksiyöz yada ekstrapulmoner tümör metastazı olmadığı gösterilmelidir.
- b) Tümörler farklı histolojide ise metakron olarak değerlendirilir. Aynı histolojiye sahip kanserde iki tanı arasında ≥ 4 yıl ve daha fazla süre geçmişse, eşlik eden sistemik metastaz yoksa metakron olarak kabul edilebilir.

8. Evrelemede Senkron ve Metastatik Tümör Ayırımında Klinik Kriter

Önerileri (3):

Senkron tümörler için:

- Kesin farklı tümör histolojisi (squamöz ve adeno ca vb),
- Farklı radyolojik patern ya da metabolik tutulum
- Farklı büyüme paterni
- Nodal ve sistemik metastaz yokluğu

Metastatik tümörler için:

- Benzer radyolojik görünüm, büyüme paterni,
- Aynı histoloji ve biyobelirteç paterni
- Nodal ve sistemik metastaz

8. Evrelemede Senkron ve Metastatik Tümör Ayrımında Patolojik Kriter

Önerileri (3)

Senkron tümörler için:

- Kesin farklı tümör histolojisi
- Karşılaştırmalı histolojik değerlendirmede net farklılık saptanması
- Karsinoma insitudan gelişen squamöz hücreli kanser tespiti
- Farklı biyobelirteç paterni (klinik bulgular eşliğinde) senkron tümör tanısı konulabilir.

Metastatik tümörler için:

- Karşılaştırmalı genetik hibridizasyonda net eşleşen yapı
- Karşılaştırmalı histolojik değerlendirmede eşleşme
- Aynı biyobelirteç paterni
- Sistemik ve nodal metastaz varlığı ile metastatik tümör tanısı konulabilir.

8.TNM Evrelemede Multipl Tümöral Nodüller için 4 farklı patern tanımlanmıştır (4):

- 1) **İkinci primer akciğer kanseri:** Dermografik, karakteristik özellikleri, sonuçları ve rekürrens paternleri; aynı evre histolojik tipte benzer olan “tipik akciğer kanserleri”dir. Her bir nodül için ayrı bir T, N, M tanımlanmalıdır.
- 2) **Ayrı tümör nodülleri:** Bazı hastalarda ise tek bir primer kanser ve etrafında aynı histolojide bir yada birden çok solid nodül vardır (patoloğlar tarafından intrapulmoner metastaz olarak tanımlanırlar). Bu tümör nodüllerinin davranışı da primer tümöre benzerdir ancak prognozları primer tümörden biraz daha kötüdür.
Nodüller aynı lobdaysa **T3**, aynı taraf farklı lobdaysa **T4**, farklı akciğerde ise **M1a** olarak tanımlanır, hepsi için ortak N ve M belirtilir.

- 3) **Multipl buzlu cam ya da lepidik nodüller:** Baskın lezyonların buzlu cam ya da lepidik formda nodüllerden oluştuğu olgulardır. Bu grubun dermografik özellikleri çok iyi prognoz ve ekstrapulmoner metastaz ile nükslerdir. Evrelemede T en yüksek lezyona göre T tanımlanır, ortak N, M belirlenir (#/m) ile multipl lezyon olduğu belirtilir. (Ancak çok küçük (<5mm) lezyonlar dikkate alınmamalı, radyolojik olarak belirgin gross lezyonlar ve patolojik preparatlarda rapor edilen lezyonlar evrelemede dikkate alınmalıdır.)
- 4) **Difüz pnömonik tip:** Pnömoniye benzer radyolojiyle seyreden “pnömonik tip akciğer kanser” nadir ekstrapulmoner metastazlarla seyretmesine rağmen prognozu buzlu cam/lepidik formdan kötüdür.
- Nodüller aynı lobdaysa **T3**, aynı taraf farklı lobdaysa **T4**, farklı akciğerde ise **M1a** olarak tanımlanır, hepsi için ortak N ve M belirtilir.

8. TNM Evrelemesinde Multipl Primer Akciğer Kanseri Evrenmesi

Önerileri (4)

- Her ikinci primer akciğer kanseri için ayrı TNM tanımlanmalıdır
- Aynı histolojide (kanıtlanmış ya da kuşku) nodüller aynı lobdaysa **T3**, aynı akciğer farklı lobdaysa **T4**, karşı akciğerdeyse **M1a** olarak tanımlanır.
- Buzlu cam / lepidik formda akciğer nodüllerinde en büyük lezyonun boyutuna göre **T(#/m)** ve ortak **N, M** belirtilir. Nodüller aynı lobda, farklı lobda ya da karşı akciğerde olsada **T(#/m)** tanımı değişmez.
- Difüz pnömonik tipte tutulumun boyutuna göre bir lobda ise **T3**, aynı taraf farklı loblarda **T4** ve her iki akciğerde ise de **M1a** olarak raporlanır.
- Belirtilen kriterlere göre senkron olarak tanımlanan tümörlerin her biri ayrı ayrı evrenmeli ve en yüksek evreye sahip tümöre göre tedavi stratejisi multidisipliner konseylerce belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Homer RJ. Pathologists' staging of multiple foci of lung cancer: poor concordance in absence of dramatic histologic or molecular differences. *Am J Clin Pathol* 2015; 143:701.
2. Stinchcombe TE, Carr S, Loo BW Jr. Multiple primary lung cancers. www.uptodate.com.2016
3. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:651-665.
4. Detterbeck F, Nicholson A, Wilbua A, et al. IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, Multiple Pulmonary Sites Workgroup. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 5: 639-650.
5. Martini N, Melamed MR.. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606–612.
6. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, et al. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 863–866
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8:381.
8. Jiang L, He J, Shi X, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2015; 87:303.