

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN İNKOMPLET REZEKSİYONUNDA SAĞKALIM VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Halis BAŞBAY, Ali YEĞİNSU, Akif TURNA, Altemur KARAMUSTAFAOĞLU, Adnan SAYAR, Zeki GÜNLÜOĞLU, Mehmet Ali BEDİRHAN, Atilla GÜRSES.

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

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ana prensip; tümörün çevre dokudan güvenli bir sınırla tam rezeksiyonudur. Bronş güdüğünde tümör mikroinvazyonu olmasının prognoza negatif etkisi henüz tam olarak kanıtlanmamış olsa da, komplet rezeksiyon vazgeçilmez bir öneme sahiptir.

Ocak 1993 ve Kasım 1998 tarihleri arasında opere edilen 400 olgudan; bronş güdüğünde tümör bulunduğu için inkomplet rezeksiyon kabul edilen onbeş olgu, retrospektif olarak incelendi. Hastalar ortalama 20.3 ay takip edildi. Operasyondan sonra ampiyem vakalarının yedisinde bronkoplevral fistül (BPF) gelişti. BPF oranı inkomplet rezeksiyon yapılanlarda, komplet rezeksiyon yapılanlara göre daha yüksekti (%26.6 ve %3.7). T faktörü inkomplet rezeksiyon yapılan grupta daha yüksekti. Prognoz komplet rezeksiyon yapılan grupta daha iyi bulundu. İnkomplet rezeksiyon oranı 60 yaş üzerinde daha fazlaydı. Bronş güdüğünde tümör bulunması nedeni ile inkomplet rezeksiyonun prognoza etkisi kötüdür ve ampiyem veya BPF riskini artırır. Daha iyi sonuçlar elde etmek için komplet rezeksiyon zorlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnkomplet rezeksiyon, komplet rezeksiyon, bronkoplevral fistül, ampiyem, sağkalım.

(Solunum 2002;4:219-223)

SUMMARY

The main principal in non-small cell lung cancer (NSCLC) is complete resection of tumor and its surrounding tissue with safety margin. Despite the negative prognostic effect of microinvasion at bronchial stump is not clear, complete resection is essential. Fifteen cases with incomplete resection - due to positive bronchial stump among 400 cases were reviewed admitted to our hospital between January 1993 and November 1998. Patients were followed up at a mean of 20.3 months

Bronchopleural fistula (BPF) was developed most of the patients with postoperative empyema. The incidence of BPF was higher in incomplete resection group than that of complete one (26.6% vs. 3.7%). The higher the T factor, the higher the incidence of incomplete resection. The prognosis was found to be better in complete resection group. The rate of incomplete resection was also higher in patients aged over 60.

Incomplete resection – tumor remnant in bronchial stump – adversely affects prognosis and increases the risk of either empyema or BPF. Complete resection should be forced in all cases in order to have better results.

Key Words: Incomplete resection, complete resection, bronchopleural fistula, empyema, survival

(Solunum 2002;4:219-223)

Yazışma Adresi: Dr. Altemur KARAMUSTAFAOĞLU, Havacı Feza sok. P 22 blok Daire:13 Ataköy 3. kısım, Bakırköy / İSTANBUL

Telefon: (0 212) 559 88 55

E-Mail: altemurk@hotmail.com

9-13 Nisan 2000 tarihleri arasında Belek/Antalya 'da yapılan Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri cerrahi tedavisinde ana prensip ; tümörün, çevresinde güvenli bir sınırla birlikte tamamen çıkartılmasıdır (komplet rezeksiyon). Komplet rezeksiyon tanımı T ve N durumuna göre iki bölümde değerlendirilir. T Faktörüne göre komplet rezeksiyon; cerrahi sınırdaki makroskopik ve mikroskopik tümör olmamasıdır (1). Bronş sınırındaki mikroinvazyonun sürviye olumsuz etkisi olmadığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen, tümörün çevresinde sağlam bir alan bırakılarak çıkartılması esastır (2,3). Esas sorun N durumunun içerdiği bölümdedir. Genelde kabul gören majör lenfatik drenaj bölgesindeki, en uçtaki lenf ganglionunun mikroskopik olarak tümörsüz olması gerektiğidir (1,4). Ayrıca herhangi bir istasyonda ektranodal tutulum varsa bu durumda da rezeksiyon inkomplettir (4). 1989'da T.Shields'in tarifinde ise; rezeksiyon sınırında histolojik olarak tümör bırakıldığında rezeksiyon inkomplet olarak kabul edilmiştir (5). Japonya'dan bildirilen çalışmalarda komplet rezeksiyon, tümörün ulaşabileceği tüm metastatik ganglionların çıkarılması şeklinde tanımlanmaktadır (5). Çoğu kez cerrahi sınırdaki tümör olup olmadığı bronşun ayrılıp, mikroskopik patolojisi yapılmadan belirlenemez. Bronş cerrahi sınırının pozitif olmasına göre tümörler üçe ayrılır: Birincisi; mikroskopi ile doğrulanan makroskopik tümör, ikincisi; makroskopik olarak normal görünümde, mikroskopik olarak tümör mevcut, üçüncüsü; makroskopik olarak normal mikroskopik mukozal ya da submukozal tutulum. Birincide, sağkalım oranları kötü; ikincide ise hemen hemen komplet rezeksiyon yapılanlarla aynı bulunmuştur. Beraberinde N2 olanlarda ise rezeksiyon artı bir yarar getirmemektedir (6,7). Sadece mukozal, submukozal tutulum olanlarda tedavi olmadan %25 sağkalım vardır (6,7). Çalışmamızın amacı; KHDAK olgularında pozitif cerrahi sınırın sağkalıma ve komplikasyona etkisini ve bunların yaşa, cinsiyete ve evrelere göre dağılımının incelenmesidir.

MATERYAL ve METOD

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi 1.2.3. cerrahi kliniklerinde Ocak 1993-Kasım 1998 arasında KHDAK nedeni ile opere edilen 400 hastadan, inkomplet rezeksiyon yapıldığı patolojik tetkiklerle ortaya çıkan ve takipleri yapılan 15 olgu ile kontrol sağkalım analizi yapılan 80 komplet rezeksiyonlu olgunun klinik parametreleri ve sağkalım süreleri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Olguların tümüne PA akciğer ve lateral grafi, bilgisayarlı tomografi, gerektiğinde MRI çekildi. Şüphelenilen lezyonlara sırasıyla; balgam sitolojisi, T.T.İ.A.B., bronkoskopik lavaj ve postbronkoskopik balgamın sitolojik incelemesi ve biyopsi ile tanı konuldu. Preop patolojik tanı konulamayan lezyonlara eksploratris torakotomi ile tanı konuldu. Tanı konulan hastalara evreleme amaçlı mediastinoskopi, daha az olmak üzere sol üst lob tümörlerinde paraaortik ve anterior mediastinal lenf nodu varsa mediastinotomi yapıldı. Bu olgularda operasyon şekli, lenf nodu disseksiyonunun yapıp yapılmadığı, postoperatif komplikasyonlar, nüks ve ortaya çıkan metastaz varlığı kaydedildi.

Akciğer kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılan 400 hastanın içinde pozitif cerrahi sınır rezeksiyonu yapılan 15 hasta çalışma grubuna alındı. Diğer inkomplet rezeksiyonlar (göğüs duvarı, perikard, diafragma, vertebra, büyük damar) çalışmaya dahil edilmedi. İnkomplet bronş cerrahi sınır rezeksiyonu yapılan hastaların sürvileri ile postop bronkoplevral fistül ve ampiyem oranları komplet rezeksiyon yapılan hastalar içinde kontrol grubu kullanılarak karşılaştırıldı. Kontrol grubu olarak Ocak 1993-Kasım 1998 tarihleri arasında 3. cerrahi kliniğinde opere edilen ve postop takipleri yapılan 80 komplet rezeksiyon yapılan hasta kullanıldı. Çalışma grubunu oluşturan 15 hastanın sadece 5'ine önceden bronkoskopi ile cerrahi sınır bakılmış, bu olguların hepsi negatif bulunmasına rağmen postoperatif 4 hastada tümör invazyonu, 1 hastada submukozal tümör tesbit edilmiştir. İstatistiksel analiz için, kansere spesifik sürvi verileri ve sürelerini kapsayan Kaplan-Meier sürvi analiz metodu kullanıldı. Kaydedilen parametrelerin, sağkalıma etkisini incelemek için Kaplan-Meier sürvi verileri (Pearson tipi) Logrank Testi kullanıldı. Sürvi söz konusu olmaksızın gruplar arasında karşılaştırmalar chi-kare testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık kuvveti $p=0.05$, güvenilirlik düzeyi %95 alındı.

BULGULAR

Olgularımızın cinsiyet, yaş ve postop patolojik inceleme ile kesinleşen tümör patolojileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 1,2,3,4).

Tablo 1: Olguların yaş ve cinse göre dağılımları.

Yaş (yıl):	55.63 (30-75)
Cins (K/E):	7/88

Tablo II: Olguların hücre tiplerine göre dağılımları.

Hücre tipi	Sayı	Yüzde
Epidermoid Ca	57	%60
Adeno Ca	34	%35.8
Büyük hücreli Ca	4	%4.2
Toplam	95	%100

Tablo III: Takip süreleri.

Ortalama takip	20.35 ay
En kısa	1 ay
En uzun	116 ay

Tablo IV: Takip edilen hasta sayısı ve oranları.

Takip edilen	79	%83.1
Takipsiz	16	%16.9

Hastaların evrelendirilmesi preop bulgularla postop piyes ve mediastinal lenf nodu değerlendirmesi ile yapıldı. Postoperatif bronkoplevral fistüllü (BPF) hastaların tamamı ampiyemle birlikte idi. Olguların son evrelendirilmesi postop piyesin ve çıkarılan mediastinal nodlarının patolojik tetkikleri gözönüne alınarak son olarak revize edilen TNM sınıflamasına göre yapıldı (8).

Komplet ve inkomplet hastalarda evrelere göre ve bronkoplevral fistül oranları Tablo V'deki gibidir:

Tablo V: Komplet, inkomplet rezeksiyon, bronkoplevral fistül ve p değerleri.

Evreler	İnkomplet Rezeksiyon	Komplet Rezeksiyon	P değeri
T2N0	2	25	>0.05
T3 N0	5	13	>0.05
T3N1	5	2	>0.05
T3N2	3	29	>0.05
Evre I B	2	23	
Evre II B	5	18	
Evre III A	8	13	
N0	7	47	
N1-N2	8	19	
Bronkoplevral fistül+Ampiyem	4	3	

T faktörüne göre pozitif bronşiyal sınırlı hastaların oranı, T büyüdükçe artmaktadır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.015). T faktörüne göre vakaların dağılımı tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: Pozitif cerrahi sınır T faktörü büyüdükçe artmaktadır.

T Faktörü	Pozitif cerrahi sınır	Komplet Rezeksiyon	Toplam
T1	(-)	6	6
T2	2	43	45
T3	13	25	38
T4	(-)	6	6

Evre IB hastalarda komplet rezeksiyonda; ortalama sağkalım 81 ay olarak hesaplandı. Pozitif bronşiyal sınırlı hasta sayısı evre IB'de yetersiz olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı.

Evre IIB hastalarda pozitif bronşiyal sınırlı vakalarla, komplet rezeksiyon arasında ortalama yaşam süreleri bakımından fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Pozitif bronşiyal sınırlı hastalarda ortalama sağkalım 38.5 (35-41) ay olarak hesaplanırken, komplet rezeksiyonlarda 61 (49-73) ay olarak bulundu (p=0.7074).

Evre IIIA hastalarda da pozitif bronşiyal sınırlı rezeksiyonla, komplet rezeksiyon arasında ortalama yaşam süreleri bakımından fark olmasına rağmen; istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bronşiyal sınırı pozitif hastalarda ortalama sağkalım 23.6 (15-31) ay, komplet rezeksiyonlarda 14 (10-18) ay olarak bulundu (p=0.1322). Bunların tablo halinde ifadesi tablo VII'de gösterilmiştir:

Tablo VII: Evrelere göre ortalama sağkalım aşağıdaki şekilde ifade edilmiştir.

Evre	İnkomplet rezeksiyon	Komplet rezeksiyon
Evre 1B	Yetersiz vaka sayısı	81 ay
Evre 2B	38.5 ay	61 ay
Evre 3A	23.6 ay	14 ay

N0 olgularda pozitif cerrahi sınırlı olan olgularla, komplet rezeksiyon yapılan olgular arasında ortalama sağkalım açısından fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.72). N1-N2 olgularda ise her iki grupta da sürvi ortalama 23 ay

bulunmuştur. Yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.21$).

Aynı evredeki olgular eşleştirildiğinde, inkomplet rezeksiyon yapılan olguların, sağkalımlarının komplet rezeksiyon yapılanlara göre biraz kötü olduğu; ancak bunun, istatistiksel bir anlamlılık göstermediği saptanmıştır .

Rezeksiyonun komplet olup olmamasına göre postop morbidite oranları anlamlı ölçüde değişmektedir. Bu Tablo VIII'de görülmektedir.

Tablo VIII: Rezeksiyon tipine göre morbidite oranları.

Ampiyem olgular	Pozitif bronş sınırları	Komplet rezeksiyon	Toplam
Bronkoplevral Fistülsüz	11 (%73)	77 (%96)	88 (%92)
Bronkoplevral Fistüllü	4 (%27)	3 (%4)	7 (%8)
Toplam	15 (%100)	80 (%100)	95 (%100)

Buna göre, inkomplet rezeksiyon, bronkoplevral fistül oluşumu için bir risk faktörüdür. Çalışmamızda komplet rezeksiyonlardan sonra bronkoplevral fistül oranı % 3.75, inkomplet rezeksiyonlardan sonra ise %26.6'dır. Ayrıca çalışmamızda yaş da, inkomplet rezeksiyonlarda önemli bir faktör olarak bulunmuştur. Altmış yaş altı rezeksiyon yapılan hastalarda pozitif cerrahi sınır oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.039$). Bu dağılım Tablo IX'da görülmektedir.

Tablo IX: Yaşlara göre inkomplet ve komplet rezeksiyon dağılımı.

Yaş	Pozitif cerrahi sınır	Komplet rezeksiyon	Toplam
Yaş < 60	13	48	61
Yaş > 60	2	32	34
Toplam	15	80	95

TARTIŞMA

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde komplet (tam rezeksiyon), tümörün tamamen ve çıkarılan piyesin cerrahi sınırında patolojik inceleme ile tümör bulunmadığının saptanması ile teyid edilir. Bunun gerçekleşmediği durumlarda (inkomplet ya da tam olmayan rezeksiyon) sağkalım oranlarının düşebileceği ve postop morbidite oranlarının (özellikle bronkoplevral fistül ve ampiyem) artabileceği ve nüksün arttığı

bildirilmiştir (2,3,6,7).

Çalışmamızda, 400 hastanın retrospektif incelenmesinde, 15 (%3.25) bronş cerrahi sınır pozitifliğinden kaynaklanan inkomplet rezeksiyon vakası saptandı. Bu oran daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. İnkomplet rezeksiyon oranlarını, Law ve arkadaşları (9) çalışmalarında %6.4, Shields (10) %2.3, Kaiser ve arkadaşları (6) %1.6, Liewald ve arkadaşları (7) % 2.9, Gebitekin ve arkadaşları (2) %5.4 bildirmişlerdir. İnkomplet rezeksiyonlarımızda 1 yıllık sağkalım %88.3, 3 yıllık sağkalım %38 olarak; komplet rezeksiyonlarda ise 1 yıllık sağkalım %79, 3 yıllık sağkalım %55 olarak bulunmuştur. Law ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inkomplet bronş rezeksiyonlarında 5 yıllık sağkalımı % 25, komplet rezeksiyonlarda %42 bildirmişlerdir (9). Gebitekin ve arkadaşlarının çalışmalarında ise; 5 yıllık sağkalım inkomplet rezeksiyonlarda %21.6, komplet rezeksiyonlarda ise %32 bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda da diğer literatürdeki çalışmalara yakın değerler bulunmuştur. Snijder ve arkadaşlarının 1998 yılında bronş cerrahi sınırında rezidüel tümörü olan evre I hastalarda yapılan çalışmada 834 evre I hastanın 23 tanesine inkomplet rezeksiyon yapmışlardır (11).

Snijder, bu çalışmada komplet rezeksiyonlar için 5 yıllık sağkalımı %54, cerrahi sınırda invaze tümörü olanlarda % 27.3, submukozal yayılımında ise % 58 olarak bulmuştur. Bu çalışma submukozal tutulumu olanlarla, invaziv tutulumu olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($p=0.003$). Bizim çalışmamızda da hastalar bronş tutulumuna göre makroskopik invazyon, mikroskopik ve submukozal tutulum olarak gruplandırılmasına rağmen her gruptaki hasta sayısı bu grupların sağkalımlarının kendi aralarında karşılaştırılması için yetersizdi. Bu yüzden istatistiksel analiz yapılamadı.

Postoperatif komplikasyon olarak en fazla bronkoplevral fistül ve ampiyem görülmüştür. Bu oran, diğer çalışmalarda bildirilen oranlara da yakınlık göstermektedir.

Bu çalışmaların bazılarında tümörün lokorejyonel (bölgesel) nüks oranlarının da arttığı bildirilmiştir. Ancak biz, çalışmamızda nüks oranlarını araştırmadık. İnkomplet rezeksiyonun sağkalım oranlarını etkileyip etkilemediğini tam olarak ortaya çıkarabilmek için daha geniş hasta serilerine ve çok merkezli standartizasyona ihtiyaç vardır.

T3N1 hastalarımızda; pozitif bronş sınırlı rezeksiyon için ortalama yaşam süresi 18 ay, komplet rezeksiyon için ortalama yaşam süresi 13 aydı. Bu sonuç çelişkili gibi gözükse de bizim inkomplet hastalarımızdaki T3 lerin sadece bronş tutulumundan dolayı meydana geldiği, oysa

komplet rezeksiyon yapılan hastalarımızın tamamının diyafragma, göğüs duvarı, mediastinal plevra ya da perikard invazyonundan dolayı T3 olduğunu hasta dosyalarının incelenmesiyle tespit ettik. Bu durum hastaların diyafragma, göğüs duvarı ya da perikard tutulumunda komplet rezeksiyon yapılsa bile sağkalım sürelerinin çok iyi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte hasta sayımızın azlığı nedeniyle tam aydınlatamadığımız bu durumun ileride hasta sayısının artmasıyla yapılacak başka bir çalışma ile aydınlatılacağı kanaatindeyiz.

İnkomplet bronş rezeksiyonu yapılan hastalarda; postoperatif bronkoplevral fistül insidansımız komplet rezeksiyona göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti. Pozitif bronşial sınırlı inkomplet rezeksiyon sonrası 4, komplet rezeksiyon sonrası 3 vakamızda bronkoplevral fistülle birlikte ampiyem gelişti. Bronkoplevral fistül etyolojisinde değişik etyolojik faktörler olmasına rağmen bronş inkomplet rezeksiyonu bizim bronkoplevral fistüllerde primer nedendir. Genel olarak komplet rezeksiyonda bronkoplevral fistül oranı %1-4 olmasına rağmen inkomplet rezeksiyonlu vakalarımızda bu oran %26.6'ıydı. Bu yüksek oran bronş sınırında tümör artığı kalmasının bronş iyileşmesini kötü yönde etkilediğini göstermektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada KHDAK olgularında pozitif cerrahi sınırın bronkoplevral fistül oranını artırdığı, ayrıca pozitif bronşial sınırlı hastaların sağkalım oranlarının , komplet rezeksiyon yapılanlara göre azaldığını görmekteyiz. Bu nedenle, KHDAK olgularda, komplet rezeksiyon amacıyla cerrahi uygulanmalıdır. Komplet rezeksiyon tanımında tüm bölgesel lenf nodlarının çıkarılması ise hala tartışılan bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Ladt, Rubinstein L, Sadeghi A, for The Lung Cancer Study Group, The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1998;6:9-17.
2. Gebitekin C, Gupta NK, Satur CM, et al. Rate of patients with tumor at the bronchial margin. Eur J Cardiothoracic Surg 1994;8:339-342.
3. Laccase Y, Bucher HC, Wong E, et al. Incomplete resection "in nonsmall cell lung cancer: need for a new definition. Ann Thorac Surg 1998;65:220-226.
4. Mountain CF. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer Survival in stage 3a disease. Chest 1990;97:1045-1051.
5. The Japan Lung Cancer Society. General rule for clinical and pathological records of lung cancer 4. Ed. Tokyo, Kanehara Publishing Comp 1995;81.
6. Kaiser LR. Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial margin. Ann Thorac Surg 1989;47:265.
7. Liewald F. Importance of microscopic residual disease at the bronchial margin after resection of non small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:408.
8. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1997;111:1710-1717.
9. Law MR, Hodson ME, Lennox SC. Implication of histologically reported residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchial carcinoma. Thorax 1982;492-495.
10. Shields TW. The incomplect resection. Ann Thorac Surg 1989;47:487-488.
11. Repke J Snijder MD. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial margin. Ann Thorac Surg 1998;65:212-216.