

Klinik Çalışma

OPERE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE VİSSERAL PLEVRAL İNVAZYONUN SÜRVIYE ETKİSİ

Mesut BAYRAKTAROĞLU¹, Birsen Pınar YILDIZ¹

ÖZET

Amaç: Opere küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) visseral plevral invazyonun sürviye etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemizde komplet tümör rezeksiyonu yapılmış primer KHDAK tanılı 148 hasta geriye dönük olarak taranarak visseral plevral invazyonunun prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 12'si (%8,1) kadın, 136'sı (%91,9) erkek olmak üzere toplam 148 hasta alındı. Olguların yaş dağılımı 36 ile 76 arasında olup ortalama yaş 57,9±8,29'dur. 148 hastanın 27'sinde visseral plevral invazyon saptandı. Çalışmamızda visseral plevral invazyonu ($p=0.042$) varlığının sağkalıma negatif olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü.

Sonuç: Opere KHDAK'nde visseral plevral invazyon varlığının sürvi üzerine negatif bir etkisi görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, sağkalım, visseral plevra

The prognostic impact of visceral pleural invasion in patients with resected non-small cell lung cancer

ABSTRACT:

Objective: The prognostic impact of visceral pleural invasion in patients with resected

non-small cell lung cancer was aimed.

Materials and methods: The records of 148 patients who were operated between September 2005-December 2009 diagnosed with NSCLC in our clinic were retrospectively analyzed and relationship between visceral pleural invasion and prognosis was investigated.

Results: Out of 148 patients, there were 12 women (%8.1) and 136 men (%91.9) aged 36 to 76 (mean 57.9 years). Visceral pleural invasion was identified in 27 patients. In our study, we found that VPI has a significant ($p=0.042$) impact on poor prognosis.

Conclusion: We found that VPI adversely affects the prognosis in resected NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer, survival, visceral pleura

GİRİŞ:

Akciğer kanserinde kullanılan TNM (T: Primer Tümör, N: Bölgesel lenf bezleri, M: Uzak metastaz) evreleme sistemi, tanı esnasında hastalığın yaygınlığını göstermede en önemli rehberdir. Bu şekilde oluşan standardizasyon, tedavi yaklaşımına, sonuçların değerlendirilmesine, prognoza ve veri transferine faydalı olmaktadır^{1,2}.

Biz bu çalışmada visseral plevral invazyonun

1. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul, Türkiye

(VPI) opere KHDAK'ndeki prognostik etkilerini göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD:

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. kliniğinde akciğer kanseri tanısı konularak 01 Kasım 2005 ve 31 Aralık 2009 tarihleri arasında komplet tümör rezeksiyonu yapılmış primer küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular prospektif olarak kayıt edilmiş ve geriye dönük olarak taranarak prognoz ile ilişkili faktörler araştırılmıştır. Çalışmanın amacı komplet rezeksiyon yapılmış KHDAK vakalarında sürvi ile ilişkili bazı faktörleri analiz etmek olduğundan, cerrahi sonrası 30 gün içinde erken dönemde kaybedilen vakalar, cerrahi başka bir hastanede yapılarak izlemimizden çıkanlar, mediastinoskopi sonrası çeşitli nedenlerle torakotomi uygulanmayanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Dahil edilme kriterleri: Primer KHDAK tanısı almış olmak, komplet rezeksiyon uygulanmış olmak, 18 yaşından büyük olmak idi. Çalışmaya dahil edilen 148 hastanın sağkalım analizleri yapıldı, demografik, patolojik, radyolojik faktörler analiz edildi.

Cerrahi aday olguların tümüne tanı ve evreleme amacı ile bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) çektilirdi. Preoperatif laboratuvar tetkikleri, oda havasında arter kan gazları (AKG) bakıldı ve elektrokardiyogramları (EKG) çekildi, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve bronkoskopi gibi standart preoperatif değerlendirme yöntemleri her hasta için uygulandı. Toraks BT operabilitenin temel değerlendirme faktörü olarak kullanıldı. Beyin metastazı taraması amacı ile çoğunlukla kranial MRI (n=119), bazı hastalarda ise kranial BT (n=29) çekildi. PET/BT olguların 118'ine çektilirdi. Gerek duyulan hastalarda toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi de kullanıldı. Tüm olgular anestezi uzmanı tarafından preoperatif dönemde konsülte edildi. Fizik muayene ve tetkiklerinde anormal bulgu olan olgular, ilgili uzmanlık dalı tarafından konsülte edildi.

Preoperatif değerlendirme amacı ile operasyon öncesi hastalara hemogram ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. T faktörü radyolojik görüntüleme ve/veya bronkoskopi

ile değerlendirildi. Radyolojik değerlendirme için rutin olarak Toraks BT kullanıldı, çekimin mümkün olduğu hastalarda PET/BT ve gerekli hastalarda toraks MR çekildi. N faktörü için toraks BT'de patolojik boyutta lenf nodu ve/veya PET'de tutulum olanlara, PET çekilmemiş olanlarınsa tümüne mediastinoskopi yapılmıştır.

Fonksiyonel durum SFT ve AKG ile değerlendirildi. 1. saniye zorlu ekspirum volümü (FEV1) lobektomi adayları için 1600 ml'nin üzerinde, pnömonektomi adayları için ise 2000 mm'nin üzerinde ve AKG'da anormallik yoksa ek inceleme yapılmadı. FEV1 ve DLCO değeri düşük ve/veya AKG'nda hipoksi bulunanlar için ek solunumsal araştırmalar uygulandı. Ek solunumsal incelemeler olarak, 6 dakika yürüme testi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve kardiyopulmoner egzersiz testini içermektedir.

Patoloji raporları değerlendirilerek T faktörü için komplet rezeksiyonlar belirlendi. Hastanemizde Downey'in³ sonuçlarıyla paralel olarak, göğüs duvarı invazyonu olan akciğer tümörlerinde, göğüs duvarı rezeksiyonu yapılırken tümör dışında 4 cm'lik tümörsüz doku rezeksiyonu ve invaze kostaların dışında tümörsüz bir üst ve bir alt kostaların da en blok rezeksiyonu yapılmaktadır. Patoloji raporları Mountain'in 1997 evreleme sistemine göre ve 2009 da yayınlanan yeni evreleme sistemine göre ayrı ayrı yorumlandı. Histolojik alt tipler adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve hücre tipi tanımlanamayan KHDAK olarak gruplandırıldı.

Postoperatif mortalite değerlendirilirken operasyon sonrası 30 gün içinde ölenlerle, hastaneden taburcu olmadan ölenler, operasyona bağlı ölüm kabul edildi ve çalışmaya alınmadı. Hastaların Takibi postoperatif dönemde ilk yıl genellikle 3 ayda bir, sonraki yıllarda 6 aylık aralarla kontrol edilmektedir. Kontrollerde fizik muayene, PA akciğer grafi, toraks BT rutin olarak yapılmaktadır. Uzak metastaz taraması, semptomu olan olgular için yapılmıştır.

Sağkalım, nüks veya metastaz tespiti için, poliklinik kayıtları ve yüzyüze görüşmeler esas alındı. Sağkalımın başlangıç tarihi olarak operasyon günü kabul edildi. Sağkalım analizleri, ortalama sağkalım ve nüks saptanana kadar geçen zaman ayrı ayrı alınarak

yapıldı.

İstatistiksel analiz; Sağkalımlar, torakotomi yapılan gün 0. gün sayılarak Kaplan Meier sağkalım analizi sistemine göre belirlendi. Her bir değişkenin sağkalıma etkisi Log Rank testi ile incelendi. 0.05'in altındaki "p" değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmamıza 12'si (%8,1) kadın, 136'si (%91,9) erkek olmak üzere toplam 148 hasta alındı. Olguların yaş dağılımı 36 ile 76 arasında olup ortalama yaş 57,9±8,29 di. N2 varlığının operasyon öncesi tespiti için mediastinoskopi 108 hastaya yapıldı, PET 118 hastada çekilmiş olup, bunların 81'ine mediastinoskopi yapıldı. Olguların eski ve yeni evreleme sistemlerine göre ve histopatolojik

tiplere göre dağılımları tablolarda verilmiştir.

Postoperatif mortalite

Postoperatif erken dönem mortalite 11 hastada oldu (%7.3). Bu olgular analize dahil edilmedi. Lobektomi olan 105 hastanın 7'si (%6,6), pnömonektomi olan 51 hastanın 4'ü (%7,8) erken postoperatif dönemde kaybedilmiştir.

Sağkalım sonuçları

Küratif cerrahi uygulanan 148 hastanın sağkalım analizinde; 24'ü ölü, 124'ünün halen hayatta olduğu görülmüştür. Hayatta olanların 106'sının hastaliksiz, 15'inin hastalık ile yaşar durumda olduğu görülmüştür. İzlem süresi minimum 1,7 ay maksimum 42,4 ay ve ortalama 21,9 ay idi. 63 hasta cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi, 5 hasta nüks nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi almıştı. 20

Tablo 1: Vakaların 1997 ve 2009 evreleme sistemlerine göre evreleme dağılımı

	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3a	Evre 3b
1997 evreleme	50 (% 33.7)	64 (% 43.2)	28 (% 18.9)	6 (% 4.05)
	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3a	EVRE 3b
2009 evreleme	38 (%.25.6)	76 (% 51.3)	34 (% 22.9)	0 (% 0)

Tablo 2: Olguların cerrahi sonrası histopatolojilerine göre dağılımı:

	Squamöz	Adenokanser	KHDAK	Toplam
Vaka sayısı	91 (%61.4)	49 (%33.1)	8 (%5.4)	148

Tablo 3: Vakaların visseral plevra invazyonu mevcudiyeti durumlarına göre dağılımı

	Yaşıyor		EX		Toplam	
	N	%	N	%		
Visseral plevra invazyonu						
Var	21	17,5	6	27,3	27	19,0
Yok	99	82,5	16	72,7	115	81,0

Tablo 4: Visseral plevra invazyonu varlığının ortalama ve hastaliksız sağkalım ile ilişkisi

İnvazyon durumu	Ortalama	SE	P	İnvazyon durumu	Hastaliksız	SE
	a				z	
	Sağkalım				sağkalım	
Visseral plevra invazyonu				Visseral plevra invazyonu		
Var	32,75	4,08		Var	28	5
Yok	53,07	2,09	0,042	Yok	41	2

hastanın lokal nüks ve/veya metastaz nedeniyle öldüğü, 2 hastanın kalp krizi nedeniyle öldüğü belirlendi. 2 hastanın ölüm nedeni tam olarak tespit edilemedi.

Cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, sigara içme, son 3 ayda kilo kaybı, ailede veya hastanın kendisinde kanser hikayesi gibi özelliklerin dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiş olup bu parametreler sağkalımla ilişkili bulunmadı. Visseral plevra invazyonu dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Visseral plevra invazyonu varlığının sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü. (p=0.042).

TARTIŞMA:

Evreleme sistemlerindeki tüm gelişmelere rağmen yeni biyolojik ve histopatolojik pa-

rametreler bulma arayışı devam etmektedir⁴. VPI, komplet rezeksiyon uygulanmış KHDAK hastalarında önemli bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir^{5,6,7}. Tümörün visseral plevrayı invaze etmesi durumunda T2 olarak sınıflanmaktadır. Çalışmamızda komplet rezeksiyon uygulanmış KHDAK olgularında VPI'nin sürvi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Subplevral yerleşimli akciğer kanserinde prognozun kötü olduğu bildirilmiş ve plevral tutulumun kötü prognostik faktör olduğu 1977 yılında Brewer tarafından ileri sürülmüştür⁸. VPI'nin daha fazla mediastinal lenf nodu tutumluyla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{9,10}. Evre 1 tümörlerde VPI'nin sürvi ile ilişkisi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar^{11,12} VPI'nin evre 1 hastalarda sürviyi etkilemediğini söylerken bazı araştırmacılar aksini sa-

sunmaktadırlar^{5,6,13}.

Olgularımızın 27'sinde VPI saptanmıştır ve bu da tüm olguların %19'unu oluşturmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada olguların %26,8 inde visseral plevra invazyonu saptanmıştır.⁷ Bu oran bizim çalışmamızın (%19) ve Manac ve ark.⁵ (%19.1) sonuçlarına göre daha yüksek görünmektedir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde visseral plevra invazyonu varlığının sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü. (p=0.042). Shimizu ve ark.⁷ sonuçlarına benzer şekilde, visseral plevra tutulumunun nodal metastatik tutulumdan bağımsız olarak kötü sağkalımla ilişkili olduğunu saptadık. Visseral plevra invazyonu saptananlarda hastaliksiz sağkalım daha kısa olma eğiliminde olmasına karşın hastaliksiz sağkalım üzerine etkisi anlamlılık düzeyine ulaşmamıştı. Visseral plevra dışında parietal plevra invazyonu mevcut olgularda ortalama sürvi daha kısa olma eğiliminde görülmüş fakat parietal plevra invazyonu ile sağkalım ilişkisi anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda visseral plevra tutulumu varlığında sağkalımın anlamlı derecede daha kötü olduğu görülmüştür. Visseral plevra invazyonu saptananlarda hastaliksiz sağkalım daha kısa olma eğilimindedir. Sonuçlarımız histopatolojik değerlendirmelerle ilgili daha fazla çalışma yapılması sonucunda, plevra invazyonunun değerlendirilmesi konusunda gelecekte evreleme sisteminde farklılıklar olabileceğini düşündürmüştür.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Naruke T, Tsuchiya R et al. Implications of staging in lung cancer. *Chest*. 1997 Oct;112(4 Suppl):242S-248S
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1710-7
3. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, et al. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:188-193
4. A. Yılmaz et al. Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 40 (2011) 664-670
5. Manac'h, D., Riquet, M., Medioni, J., Le Pimpec-Barthes, F., Dujon, A., and Danel, C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer (an underrated bad prognostic factor) . *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1088-1093
6. Ichinose, Y., Yano, T., Asoh, H., Yokoyama, H., Yoshino, I., and Katsuda, Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small cell lung cancer (an analysis in each pathologic stage) . *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 110: 601-605
7. Shimizu, K., Yoshida, J., Nagai, K., Nishimura, M., Yokose, T., Ishii, G. et al. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer (a proposal on the basis of outcome assessment) . *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 1574-1578
8. Brewer L.A. Patterns of survival in lung cancer. *Chest* 1977;71:644-50
9. Tsuneyo Takizawa, MDa, Masanori Terashima, MDa, Teruaki Koike, MDa et al. Lymph Node Metastasis In Small Peripheral Adenocarcinoma Of The Lung *J Thorac Cardiovasc Surg*1998;116:276-280
10. Jeong-Han Kang, Kil Dong Kim, Kyung Young Chung. Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer 2003
11. Padulla J, Calvo V, Penalver JC, et al. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:324
12. Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. Survival after resection of stage II nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:460
13. Fujimoto T, Cassivi SD, Yang P, Barnes SA, Nichols FC, Deschamps C, Allen MS, Pairolero PC. Completely resected N1 non-small cell lung cancer: factors affecting recurrence and long-term survival. Registry from 1989 to 2003. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1532-41.