

Mediyastinoskopi yapılmayan 21 akciğer kanserli olguda N2 pozitifliğinin araştırılması

Alper Gözübüyük (*), Kuthan Kavaklı (*), Hasan Çaylak (*), Sedat Gürkök (*), Orhan Yücel (*), Ersin Sapmaz (*), Mehmet Dakak (*), Onur Genç (*)

Özet

Bu çalışmadaki amacımız radyolojik evreleme dikkate alınarak cerrahi tedavi uygulanan hastalarda N2 pozitifliği oranını saptamak, literatür bilgileri ışığında mediastinal lenf nodu evrelemesinin çeşitli yönlerini tartışmak ve bir algoritma ortaya koymaya çalışmaktır. Kliniğimizde 2005 ile 2006 yılları arasında klinik olarak N2 negatif düşünülerek cerrahi tedavi uygulanan primer akciğer kanserli 21 olgu yaş, cinsiyet, tanı ve evreleme yöntemleri, klinik evre, patolojik evre, histopatolojik tip, uygulanan cerrahi tedavi ve mediastinal lenf nodu örnekleme yöntemleri açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların 19'u erkek 2'si kadın ve yaş ortalaması 62.3 (21-70) yıl olarak saptanmıştır. Histopatolojik tip olarak 11 olguda adenokarsinom, 7 olguda yassı epitel hücreli karsinom, iki olguda adenoskuamöz karsinom ve bir olguda da lenfoepitelyoma benzeri karsinom saptanmıştır. On beş olguya lobektomi, üç olguya bilobektomi, bir olguya pnömonektomi ve iki olguya solunum rezervlerinin kısıtlı olması nedeniyle "wedge" rezeksiyon uygulanmıştır. Mediastinal evreleme için 11 olguda sadece toraks tomografisi kullanılırken, 10 olguda toraks tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi tetkikleri kullanılmıştır. Klinik olarak olguların 10'u IA ve 11'i IB olarak evrelenmiştir. Patolojik evrelemede 6 olguda (%29) N2 pozitifliği saptanmıştır. N2 pozitif saptanan olgulardan 5'inin adenokarsinom ve birinin yassı epitel hücreli karsinom olduğu saptanmıştır. N2 pozitif olgulardan birine preoperatif dönemde pozitron emisyon tomografisi yapılmış ve radyoaktif madde tutulumu saptanmamıştır. Cerrahi rezeksiyon öncesi doğru mediastinal evreleme yapılmalıdır çünkü bir kaç özel durum dışında N2 pozitif olan olgularda uygulanacak cerrahi tedavi, surviyeye katkı sağlamayacağı gibi cerrahinin yol açacağı morbiditeler göz önüne alındığında olumsuz etkileri olabilir. Non-invaziv ve invaziv evreleme yöntemlerinin bir algoritma dahilinde uygulanması, N2 pozitifliğini daha doğru değerlendirmemizi sağlayacak ve

gereksiz torakotomilerin oranını azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, mediastinal lenf nodu, mediastinoskopi

Summary

The analysis of N2 positivity in 21 cases with lung cancer not evaluated with mediastinoscopy

The aims of this study were to investigate the rate of N2 positivity in patients treated surgically on the basis of radiological staging, to discuss the various aspects of mediastinal lymph node staging in the light of literature knowledge and to try to constitute an algorithm. Twenty one patients with primary lung cancer who were treated surgically assuming N2 negative clinically at our clinic between 2005 and 2006 were reviewed retrospectively with respect to age, gender, methods of diagnosis and staging, clinical stage, pathological stage, histopathological type, surgical treatment performed and the methods of mediastinal lymph node sampling. Nineteen and 2 of the patients were male and female, respectively, and their mean age was 62.3 (21-70) years. Histopathological types were adenocarcinoma in 11 cases, squamous cell carcinoma in 7 cases, adenocarcinoma in 2 cases and lymphoepithelioma like carcinoma in 1 case. A lobectomy was performed in 15 patients, bilobectomy in 3 patients, pneumonectomy in 1 patient and wedge resection because of low respiratory capacity in 2 patients. A computed tomography of the chest only was used in 11 patients, whereas both computed tomography of the chest and positron emission tomography were used in the other 10 patients for mediastinal staging. Clinically 10 and 11 of the patients were staged as IA and IB, respectively. In pathologic staging, the N2 positivity was found in 6 patients (29%). Out of these 6 patients, the histopathological type was adenocarcinoma in 5 patients and squamous cell carcinoma in 1 patient. Positron emission tomography scanning was performed preoperatively to one of 6 patients with N2 positivity and no activity was observed. A correct mediastinal staging should be performed before a surgical resection because surgical treatment in N2 positive cases not only contributes to survey but also may have adverse effects considering the probable morbidities caused by the surgery itself. Carrying out the invasive and non-invasive staging methods according to an algorithm will allow us to evaluate the N2 positivity more correctly and decrease the rate of unnecessary thoracotomies. **Key words:** Lung cancer, mediastinal lymph node, mediastinoscopy

*GATF Göğüs Cerrahisi AD

Ayrı basım isteği: Dr. Alper Gözübüyük, GATF Göğüs Cerrahisi AD, Etilik-06018, Ankara
E-mail: agozubuyuk@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 05.10.2007

Kabul tarihi: 30.01.2008

Giriş

Akciğer kanserinde doğru ve tam bir evrelemenin yapılması tedavinin planlanması, prognozun belirlenmesi, klinik sonuçlar ve elde edilen verilerin karşılaştırılması açısından çok önemlidir. Evrelemenin önemli ve en çok zorlanılan aşamalarından birisi mediastinal plevra içerisinde yer alan ve N2 olarak adlandırılan lenf nodlarına yayılımın değerlendirilmesidir. N2 lenf nodlarına metastaz sıklığı ve N2 pozitif olgularda rezeksiyon sonrası kötü prognoz sonuçları göz önüne alındığında non-invaziv yöntemler ile malign ve benign lenf nodu ayırımının yapılamadığı durumlarda servikal mediastinoskopi (SM) gibi invaziv yöntemlerin uygulanması gündeme gelir (1). Bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) patolojik boyutta lenfadenopati olmadığı halde, cerrahi sırasında lenf nodlarında %15 oranında mikroskopik invazyon saptandığı ve bu olguların 5 yıllık sağ kalım oranının %30 olduğu bildirilmektedir (2). Günümüzde akciğer kanserlerinin mediastinal evrelemesini sadece BT ve SM gibi evreleme yöntemlerine dayanarak değil, pozitron emisyon tomografisini (PET) de göz önünde bulundurarak yeni bir algoritim içerisinde yapmak gerekir. PET'nin yaygın olarak kullanılması SM'nin mediastinal evrelemedeki kullanım alanında değişikliklere yol açmıştır. Bu üç evreleme yönteminin etkili kullanımı ile cerrahi sonrası yapılan patolojik evrelemede N2 pozitiflik oranında belirgin azalma saptanmıştır. Biz de BT'de patolojik boyutta mediastinal lenfadenopatisi olmayan ve mediastinoskopi uygulanmadan cerrahi tedavi uygulanan olgularda N2 pozitiflik oranımızı %29 bulduk ve literatür bilgileri ışığında bir algoritim ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2005 ile 2006 yılları arasında primer akciğer kanseri nedeniyle klinik olarak Evre IA (n=10) ve Evre IB (n=11) olarak evrelenen ve cerrahi rezeksiyon uygulanan toplam 21 olgu çalışmaya alınmıştır. Ameliyat öncesi dönemde tüm olgulara tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler, akciğer grafisi, BT, solunum fonksiyon testleri, uzak organ metastaz tarama tetkikleri ve 10 hastaya da PET tetkikleri yapılmıştır. Ameliyat öncesi histopatolojik tanısı olmayan olgulara intraoperatif tanı konduktan sonra uygun cerrahi rezeksiyon yapılmıştır. Tüm olgulardan mediastinal evrelemenin tam yapılması ve sonraki tedavinin planlanması için büyük görünen lenf nodlarının dışında tümörün bulunduğu lobun drenajına uyan lenf nodlarından örnekleme yapılmıştır. Tüm hastalar BT ile patolojik boyutta N2 pozitifliği açısından değerlendirildikten

sonra patolojik boyutta N2 tespit edilmeyen hastalar preoperatif ve intraoperatif mediastinoskopi uygulanmadan ameliyata alınmıştır. Cerrahi tedavi uygulanan tüm olgular yaş, cinsiyet, tanı ve evreleme yöntemleri, klinik evre, patolojik evre, histopatolojik tip, uygulanan cerrahi tedavi ve mediastinal lenf nodu örnekleme yöntemleri açısından retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular

Olguların 19'u erkek, 2'si kadın ve yaş ortalaması 62.3 (21-70) yıl olarak bulunmuştur. On olguya transtorasik ince iğne biyopsisi ile, 5 olguya transbronşiyal ince iğne biyopsisi ile tanı konmuştur. Altı olguda PET'de artmış FDG tutulumu olması nedeniyle malignite düşünülmüş ve doku tanısı olmadan intraoperatif olarak histopatolojik tanı konmuştur. Histopatolojik tip olarak 11 olguda adenokarsinom, 7 olguda yassı epitel hücreli karsinom, iki olguda adenoskuamöz karsinom ve bir olguda lenfoepitelyoma benzeri karsinom saptanmıştır. On beş olguya lobektomi, 3 olguya bilobektomi, bir olguya pnömonektomi ve iki olguya solunum rezervlerinin kısıtlı olması nedeniyle "wedge" rezeksiyon uygulanmıştır.

Mediastinal evreleme için 11 olguda sadece BT kullanılırken, 10 olguda BT ve PET tetkiklerinin ikisi de kullanılmıştır. Klinik olarak olguların 10'u IA ve 11'i IB olarak evrelenmiştir. Patolojik evrelemede 6 olguda (%29) N2 pozitifliği saptanmıştır (Tablo I). N2 pozitif saptanan olgulardan 5'inin adenokarsinom ve birisinin yassı epitel hücreli karsinom olduğu saptanmıştır. N2 pozitif olgulardan birine preoperatif dönemde PET yapılmış ve FDG tutulumu saptanmamıştır.

Tablo I. Hastaların klinik özellikleri

Hasta özellikleri	
Ortalama yaş (yıl)	62.3
Cinsiyet	
Erkek	19
Kadın	2
Tanı yöntemi	
Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi	10
Transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi	5
İntraoperatif "frozen section"	6
Histopatolojik tip	
Adenokarsinom	11
Epidermoid karsinom	7
Diğer	3
Uygulanan cerrahi tedavi	
Lobektomi	15
Bilobektomi	3
Pnömonektomi	1
Sınırlı rezeksiyon	2
Klinik evreleme	
Evre IA	10
Evre IB	11
Patolojik evreleme	
İpsilateral mediastinal lenf nodu (+)	6
İpsilateral mediastinal lenf nodu (-)	15

Tartışma

Primer akciğer kanserinde klinik evrelemenin en önemli aşamalarından birisini N2 lenf nodlarına metastaz olup olmadığının belirlenmesi oluşturur. Klinik olarak akciğer kanserinden şüphelenilen olgularda akciğer grafisinin ardından ilk istenen tetkik BT'dir. Primer tümör hakkında detaylı bilgi veren BT, mediastendeki büyümüş lenf nodlarını anatomik olarak iyi gösterir, ancak benign ve malign ayırımı yapmakta yetersizdir. BT'de kısa aksının uzunluğu 1 cm ve üzerinde olan mediastinal lenf nodları patolojik olarak kabul edilir ve ileri inceleme gerektirir (3). Toloza ve ark. kısa aksının uzunluğu 1 cm'den küçük malign lenf nodlarının olabileceğini, yani BT'nin sensitivitesinin %57 olduğunu ve yine 1 cm'den büyük lenf nodlarının malign olmayabileceğini, yani spesifitesinin %82 olduğunu ve büyük lenf nodlarının malign olduğunun gösterilmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır (4).

BT'nin akciğer kanserinin klinik evrelemedeki yerinin sınırlı olması, konuyla ilgili çelişki içeren farklı verilerin bulunması, mediastinoskopinin rutin mi, yoksa seçilmiş olgularda kullanılması gereken bir yöntem mi olması gerektiği tartışmasını doğurur. SM'nin klasik endikasyonları arasında santral yerleşimli tümörler, bilinen adenokarsinom histolojik tip, pnömonektomi yapılması gereken durumlar, BT'de büyük N1 lenf nodu varlığı ve süperiyor sulkus tümörleri yer alır. Gdeedo ve ark. endikasyon gözetmeksizin akciğer kanserli 100 hastaya BT ve ardından mediastinoskopi yapmışlar, BT'nin sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %63 ve %57, SM'nin sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %89 ve %100 olarak, BT ve SM'nin doğruluk oranını ise sırasıyla %59 ve %97 olarak bildirmişlerdir (5).

Son zamanlarda PET'nin kullanımının yaygınlaşmasıyla mediastinal evrelemede de kullanılmaya başlanmış ve invaziv yöntemler ile non-invaziv yöntemler arasındaki tanı doğruluğu farkını azaltmıştır. Graeter ve ark. mediastinal evreleme için 102 hastaya PET ve SM yapmışlar, toplam 469 lenf nodu istasyonu incelemişler, PET için 5 yalancı negatiflik ve 81 yalancı pozitiflik tespit etmişler ve PET'in negatif tahmini değerini %98.4 ve pozitif tahmini değerini ise %49 olarak bildirmişlerdir (6). Mediastinal evrelemede PET, BT'den daha üstün bir yöntemdir (7). Ancak PET eksiklikleri olan bir tetkiktir. Tümöral yapının çapının küçülmesiyle PET'in rezolüsyonu azalır (5-7 mm sınır değeri) ve yalancı negatif sonuçlar olabilir. Antrosilikozis ve inflamatuvar hastalıklar ise yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir (8). Ancak Gupta ve ark. 1 cm'den küçük ve 3 cm'den büyük malign lenf nodlarının ayırımında PET'nin eşit güvenilirlikte olduğunu

bildirmişlerdir (9).

PET ve BT'nin mediastinal evrelemedeki değerini ortaya koymaya yönelik Gould ve ark. bir metaanaliz çalışması yapmışlardır. BT'de büyük lenf nodu olup PET negatif olan hastalarda N2 lenf nodu metastazı oranını %17 olarak bildirmişlerdir (10). Langen ve ark. mediastinal lenf nodu boyutu ile metastatik tutulum arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik yaptıkları başka bir metaanaliz çalışmasında PET negatif ve BT'de çapı 10-15 mm arasında lenf nodu olan hastalarda N2 tutulumunu %5, PET negatif ve BT'de çapı 15 mm'den büyük lenf nodu olan hastalarda ise %21 olarak bildirmişlerdir (11).

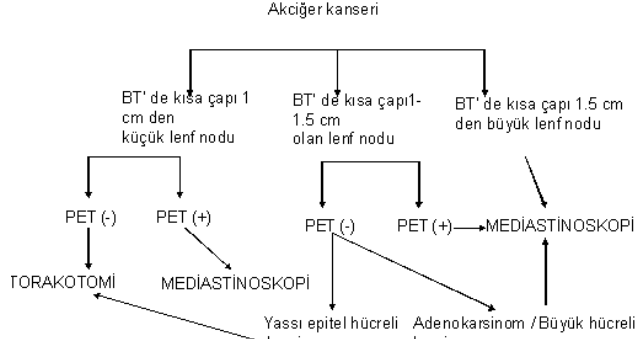
Primer tümörün çapı ve histolojik tipi mediastinal lenf nodu metastazı sıklığını etkileyen önemli iki faktördür. Ishide ve ark. primer tümörün çapı 3 cm'den küçük 221 olguyu incelemişler, 1 cm'nin altındaki olgularda lenf nodu metastazı olmadığını, 1.1-2 cm arasındaki olgularda %12 olduğunu ve 2.1-3 cm arasındaki olgularda ise %25 oranında lenf nodu metastazı olduğunu bildirmişlerdir (12). Histolojik tip olarak ise skuamöz hücreli karsinom en az lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Vallieres ve Vanders büyük hücreli karsinomda %33, adenokarsinomda %17 ve skuamöz hücreli karsinomda %10 sıklıkta lenf nodu metastazı olduğunu bildirmişlerdir (13).

Asamura ve ark. ise mediastinal lenf nodu istasyon tutulumunun her lob için neredeyse sabit olduğunu bildirmişlerdir (14). Bu lenf nodları sentinel lenf nodu olarak isimlendirilmiştir. Belirtilen sentinel lenf nodları genellikle SM ile örnekleme yapılan lenf nodu istasyonlarını (2, 4 ve 7 no.lu lenf nodu istasyonları) içermektedir. Sol üst lob tümörlerinin sentinel lenf nodu olarak belirtilen 5 ve 6 nolu lenf nodu istasyonlarından ise extended mediastinoskopi veya anteriyor mediastinotomi ile örnekleme yapılabilir. (14).

SM'nin akciğer kanserinin mediastinal evrelemedeki yerinin yukarıda sayılan klasik endikasyonlarının dışında, PET gibi non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı da göz önüne alınarak, yeni bir algoritim dahilinde uygulanmasına ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili olarak metaanaliz çalışmaları ve klinik tecrübelerimize dayanarak mediastinal evreleme için bir algoritim oluşturduk (Şekil 1). Oluşturulan bu algoritimde non-invazivden invazive doğru bir gidiş izlenirken, primer tümörün histolojik tipi ile mediastinal lenf nodunun çapı göz önünde bulundurulmuştur (10-13).

Sonuç olarak, cerrahi rezeksiyon öncesi doğru mediastinal evreleme yapılmalıdır çünkü N2 pozitif olan olgularda uygulanacak cerrahi tedavi surviye katkı

sağlamayacağı gibi cerrahinin yol açacağı morbiditeler göz önüne alındığında olumsuz etkileri olabilir. Cerrahi tedavi uyguladığımız 21 olguda N2 pozitiflik oranımızı literatür verilerinin biraz üzerinde ve %29 olarak saptadık. Non-invaziv ve invaziv evreleme yöntemlerinin bir algoritim dahilinde uygulanması, N2 pozitifliğini daha doğru değerlendirmemizi sağlayacak ve gereksiz torakotomilerin oranını azaltacaktır.



Şekil 1. Mediastinal lenf nodu evrelemesine yönelik önerilen algoritim

Kaynaklar

1. Goldstraw P, Manam GC, Kaplan D, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 19-27.
2. Shield TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in nonsmall cell lung cancer lung carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 48-53.
3. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 261-265.
4. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S-146S.
5. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F,

6. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 231-235.
7. Halter G, Buck AK, Schirrmeyer H, et al. Lymph node staging in lung cancer using [18F]FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 96-101.
8. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration* 2003; 70: 500-506.
9. Gupta NC, Greaber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with flourodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117: 773-778.
10. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, 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: 879-892.
11. Langen 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: 26-29.
12. Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Mediastinal nodal metastases in lung cancer. *Chest* 1990; 97: 1059-1065.
13. Vallieres E, Waters PF. Incidence of mediastinal node involvement in clinical T1 bronchogenic carcinoma. *Can J Surg* 1987; 30: 341-342.
14. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small-cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1102-1111.