





## ■ Orjinal Makale

## Evre III küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda sekizinci evreleme sisteminin prognostik etkileri

### *The prognostic effects of new eighth staging system for stage III non-small cell lung cancer*

Gül Kanyılmaz<sup>1</sup> , Meryem Aktan<sup>1</sup> , Berrin Benli Yavuz<sup>1</sup> , Lütfi Saltuk Demir<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ve Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Ocak 2017' de akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sınıflamasının 8. versiyonu yayımlanmıştır. Bu araştırmada evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısıyla küratif kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalarda 7. ve 8. evreleme sisteminin etkilerini karşılaştırmak ve gruplar arasındaki sağkalım farkını incelemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2010 ve Ocak 2017 tarihleri arasında KHDAK tanısıyla başvuran hastalardan klinik evre III kabul edilerek küratif KRT uygulanan hasta verileri geriye dönük incelendi. 8. versiyona göre olan T-evre ve TNM evre değişimleri kaydedildi. Eski ve yeni T-evre, N-evre ve TNM evre kategorilerine göre sağkalım analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Toplam 112 evre III KHDAK'li hastanın değerlendirildiği çalışmada 33 hastanın (%30) T-evresinde değişme saptanırken, 47 (%42) hastanın TNM evresinde değişiklik olmuştur. İleri yaş, takip sırasında uzak organ metastazı gelişmesi, TNM evresi ve N-evresi sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Sekizinci TNM evreleme sınıflamasına göre tümör boyutu alt gruplara bölünerek T-evresinin yeniden sınıflandırılması lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda sağkalımı etkileyen bir parametre olarak bulunmamıştır. Evre IIIa ve IIIc hastalar arasında anlamlı, evre IIIa ve IIIb hastalar arasında anlamlılığa yakın bir sağkalım farkı bulunmasına rağmen evre IIIb ve IIIc hastalar arasında anlamlı sağkalım farkı bulunamamıştır. N3 hastalığa sahip olmak tek başına sağ kalımı öngöreceğ bağımsız prognostik bir faktör olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** küçük hücreli dışı akciğer kanseri; prognostik faktörler; radyoterapi; evreleme

Sorumlu Yazar\*: Gül Kanyılmaz, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

E-posta: drgulgun@yahoo.com

Gönderim: 11.01.2018 Kabul: 06.04.2018

ORCID: 0000-0003-2333-353X

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.377255

## Abstract

**Aim:** The eighth tumour, node and metastasis (TNM) staging system for lung cancer was published in January 2017. To compare the newly released 8th version of TNM staging system with 7th version of TNM staging system in stage III non-small cell lung cancer patients (NSCLC) treated with curative chemo-radiotherapy (CRT) and to evaluate the survival differences between the groups were the aims of this study.

**Material and Methods:** Between January 2010 and January 2017, stage III NSCLC patients who were treated with curative CRT were identified retrospectively. Changes in T-stage and TNM-stage were according to 8th staging system were recorded. Survival analysis were performed by using T-stage, N-stage and TNM stage in each staging system, respectively.

**Results:** One hundred and twelve patients were included in this study. Of these 33 patients (30%) showed change in T-stage, whereas 47 patients (42%) had change in TNM stage. Advanced age, distant organ metastasis during follow-up, TNM stage and N-stage progression was found as independent prognostic factors affecting survival.

**Conclusion:** According to 8th TNM staging system, subdivision of T-stage by tumour size did not affect the survival parameters in locally advanced NSCLC patients. On the other hand, we found significant survival difference between stage IIIa and IIIc. In regards of survival, although there was a significant difference between patients with IIIa and IIIc, and almost significance between patients with IIIa and IIIb, there was no significance between stage IIIb and IIIc patients. Having N3 nodal disease was found to be an independent prognostic factor of survival.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; prognostic factors; radiotherapy; staging

## Giriş

Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır [1]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 85'ini oluşturmaktadır ve bunların da yaklaşık üçte biri tanı anında lokal ileri evrede saptanmaktadır [2]. Lokal ileri evre hastalıkta güncel tedavi yöntemi eş zamanlı definitif kemoradyoterapidir (KRT) [3]. Hastalığın tanı anındaki evresi sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktörlerden biridir [4]. Hastalığın doğru evrelendirilmesi en uygun tedavi seçiminin belirlenmesine ve prognozun öngörülmesine yardımcı olacaktır. Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflanmasının yedinci versiyonu Ocak 2010' dan itibaren kullanılmakta idi [5]. Ocak 2017 de Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı'nın (AJCC) katılımı ile akciğer kanserinin evrelendirmesi revize edilmiş ve TNM sınıflanmasının 8. versiyonu yayımlanmıştır [6]. Yeni evreleme sisteminde tümör boyutu 5 cm'ye kadar tümörlerde, tümörün her bir cm'si için bir T evresi eklenerek T1a ( $\leq 1$  cm), T1b ( $> 1$  cm ve  $\leq 2$  cm), T1c ( $> 2$  cm ve  $\leq 3$  cm), T2a ( $> 3$  cm ve  $\leq 4$  cm) ve T2b ( $> 4$  cm ve  $\leq 5$  cm) tanımlamaları yapılmıştır. Beş cm' den büyük ancak  $\leq 7$  cm tümörler T3,  $> 7$  cm tümörler T4 sınıflanmasına alınmıştır [6]. Yedinci evreleme sisteminde ise  $\leq 2$  cm tümörler T1a,  $> 2$  cm ve  $\leq 3$  cm tümörler T1b,  $> 3$  cm ve  $\leq 5$  cm tümörler T2a,  $> 5$  cm ve  $\leq 7$  cm tümörler T2b,  $> 7$  cm tümörler T3 sınıflanmasında yer almaktaydı [5]. Ana bronş tutulumunun karınaya uzaklığına bakılmaksızın T2 kabul edilmesi, hem kısmi hem de total

atelektazinin T2 evre kabul edilmesi, diyafram tutulumunun T4 kabul edilmesi, mediastinal plevra tutulumunun T faktörünün içinden çıkarılması da yeni evreleme sisteminde kabul edilen değişikliklerdir. 8. TNM evreleme sisteminde N-evre tanımlanmasında bir değişiklik yapılmamıştır. Sekizinci evreleme sisteminin yedinci evreleme sistemi ile karşılaştırılan yayınlar yeni bildirilmektedir [7,8]. Yalnızca evre III hastalarda her iki evreleme sisteminin karşılaştırıldığı homojen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, kliniğimizde evre III KHDAK tanısıyla küratif KRT uygulanan hastalarda TNM evreleme sisteminin 7. versiyonu ile 8. versiyonlarını karşılaştırmak ve gruplar arasındaki sağkalım farkını incelemek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

### Hastalar

Çalışmada Ocak 2010 ve Ocak 2017 tarihleri arasında kliniğimize KHDAK tanısıyla başvuran hastalardan TNM evreleme sisteminin 7. versiyonu'na göre klinik evre III kabul edilerek eş zamanlı definitif KRT uygulanan hasta verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya KHDAK tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış, 18 yaş üstü, Karnofsky performans skalası  $\geq 70$  ve en az 6 aylık takip süresi olan hastalar alınmıştır. Hastalar TNM evreleme sisteminin hem 7. hem de 8. versiyonlarına göre tekrar evrelendirilmiştir. Hastaların tamamının evrelendirmesi kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT), abdomen BT, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) kullanılarak yapılmıştır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde RECIST kriterleri kullanılmıştır.

Araştırmaya başlamadan önce etik kurul onayı alınmış olup Helsinki Beyannamesi'nin son versiyonunda yer alan etik prensiplere dikkat edilmiştir.

### Tedavi ve izlem

Hastaların tamamı üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ile konvansiyonel doz şeması (günlük 1,8-2,0 Gy, haftada 5 gün) kullanılarak tedavi edilmişti. Tüm hastalara protokollere uygun olacak şekilde eş zamanlı olarak "sisplatin" (ya da karboplatin) ve eş zamanlı "etoposid" veya "paklitaksel" veya "vinorelbin" uygulanmıştı. Hastaların tedavi bitiminden yaklaşık 2-3 ay sonra BT veya PET-BT ile ilk yanıt değerlendirmeleri yapılmıştı. Daha sonraki takipleri ise ilk 2 yıl 3 ayda bir sonraki yıllarda ise 4-6 ayda bir olacak şekilde yapılmıştı.

### İstatistiksel analiz

Hastaların izlem süreleri yaşayan hastalar için patolojik tanı tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen süre, ölen hastalar için ise patolojik tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım (GS), tanı tarihinden ölüm tarihine geçen süre, progresyonsuz sağkalım (PS) tanı tarihinden herhangi bir bölgede uzak metastaz/progresyon gelişinceye kadar geçen süre olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13 versiyonu (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım yöntemiyle elde edildi. Prognostik faktörlerin tek değişkenli analizlerinde Log-rank testi kullanıldı. Bu analizde anlamlı ya da anlamlılık düzeyine yakın bulunan faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde kabul edildi.

### Bulgular

#### Hasta, tümör ve tedavi özellikleri

Bu çalışmada, klinik olarak operasyonu yapılamadığı (medikal inoperabl) için küratif tedavi alan evre I ve II hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya evre III KHDAK tanısı ile küratif KRT uygulanmış toplam 112 hasta dahil edildi. Hasta, tümör ve tedavi özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Hastaların AJCC 7. ve AJCC 8. versiyonlarına göre dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre, AJCC 7. versiyonda evre IIIa olan 46 hastanın yeni evreleme sisteminde 24'ü aynı evrede kalırken 22 hastanın evresinin IIIb olduğu; evre IIIb olan 66 hastanın yeni evreleme sisteminde 41'i aynı evrede kalırken 25 hastanın evresinin IIIc olduğu görülmüştür. Hastaların 65' sinin (%58) TNM evresi değişmezken 47 (%42) hastanın TNM evresinde artış saptanmıştır. Evre düşüşü hiçbir hastada saptanmamıştır. Hastalar T evre değişimlerine göre de incelenmiş ve bulgular Tablo 3' de özetlenmiştir. Sonuç olarak, 79 hastanın (%70) T-evresi değişmezken 31 hastanın (%28) T-evresinde artma ve 2 hastanın (%2) T-evresinde azalma olmuştur. Yeni evreleme

sisteminde N evresinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır. Bu çalışmada N0, N1, N2 ve N3 hastalık sırasıyla 10 (%9), 6 (%5), 61 (%55) ve 35 (%31) hastada saptanmıştır.

**Tablo 1.** Hasta, tümör ve tedavi karakteristikleri

Değişkenler	Hasta sayısı (toplam:112)	%
Yaş (yıl)		
Medyan (aralık)	62 (36-80)	
Cinsiyet		
Erkek	107	95
Kadın	5	5
Karnosky performans skalası		
Medyan (aralık)	100 (70-100)	
Kronik sigara içiciliği		
Evet	103	92
Hayır	9	8
Histopatoloji		
Skuamoz hücreli karsinom	90	80
Adenokarsinom	22	20
TNM evre (AJCC 7. versiyon)		
Evre 3a	46	41
Evre 3b	66	59
T evre (AJCC 7. versiyon)		
T1-2	30	27
T3-4	82	73
TNM evre (AJCC 8. versiyon)		
Evre 3a	24	21
Evre 3b	63	56
Evre 3c	25	23
T evre (AJCC 8. versiyon)		
T1-2	18	16
T3-4	94	84
N evre		
N0-2	78	70
N3	34	30
Neoadjuvan KT		
Evet	78	70
Hayır	34	30
Eş zamanlı KT şeması		
Sisplatin+etoposid	32	29
Karboplatin+paklitaksel	47	42
Siplatin+vinorelbin	33	29
Adjuvan KT		
Evet	55	49
Hayır	57	51
RT dozu (Gy)		
Medyan (aralık)	64 (60-68)	

Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı, KT= Kemoterapi, RT= Radyoterapi, TNM=Tümör, lenf nodu ve metastaz

**Tablo 2.** Hastaların AJCC 7. ve AJCC 8. versiyona göre dağılımları

AJCC 8. versiyon	AJCC 7. versiyon	
	Evre IIIa	Evre IIIb
Evre IIIa	24	
Evre IIIb	22	41
Evre IIIc		25

Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı.

**Tablo 3.** Hastaların AJCC 7. ve AJCC 8. versiyonlarına göre T-evre dağılımları

AJCC 8. versiyon	AJCC 7. versiyon					
	T evre (n:112)					
T evre (n:112)	T1a (%3)	T1b (%3)	T2a (%7)	T2b (%13)	T3 (%29)	T4 (%45)
T1a (%2)	2	0	0	0	0	0
T1b (%1)	1	0	0	0	0	0
T1c (%2)	0	2	0	0	0	0
T2a (%6)	0	1	5	0	1	0
T2b (%6)	0	0	3	3	0	0
T3 (%30)	0	0	1	12	20	1
T4 (%53)	0	0	0	0	11	49

Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı, T-evre = tümör evre

**Tablo 4.** Çok değişkenli Cox regresyon analizinde genel sağkalımı etkileyen faktörler

Değişkenler	HR	95% CI	P- değeri
Yaş	1,02	1,01-1,05	0,04*
Primer hastalığın durumu			
Regrese/stabil hastalık	1		
Progrese hastalık	1,52	0,96- 2,41	0,73
Uzak organ metastaz durumu			
Yok	1		
Var	1,73	1,09- 2.74	0,02*
Evre (AJCC 8. versiyon)			
Evre IIIa	1		0,05
Evre IIIb	1,57	0,89- 2,78	0,12
Evre IIIc	2,25	1,16- 4,35	0,01*

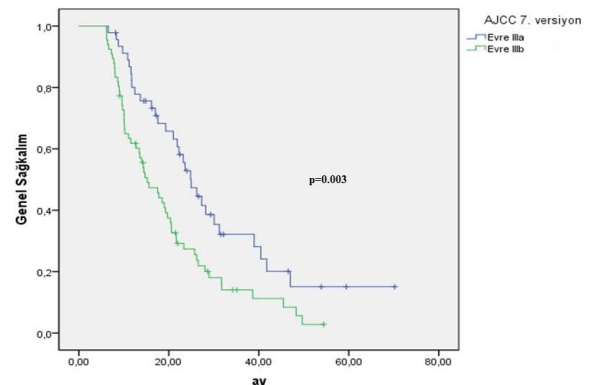
Kısaltmalar: AJCC= Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı.  
\* İstatistiksel olarak anlamlı

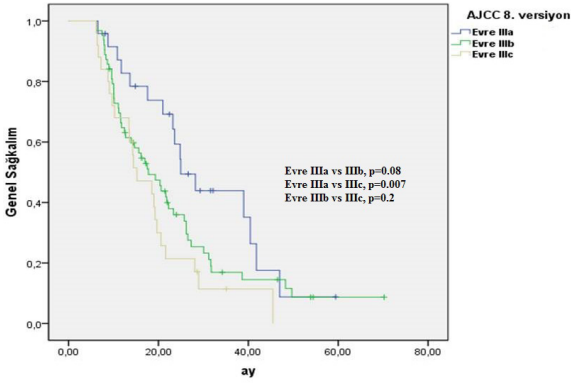
### Sağkalım analizleri

Medyan 18 ay takip süresinin olduğu bu çalışmada 15 hastada (%13) tam yanıt elde edilirken 80 hastada (%71) progresyon veya metastaz gelişmişti. On yedi hastada (%15) regresyon veya stabil hastalık saptanmıştı. Takip süresinin sonunda 24 hasta (%21) hayatta iken 88 hasta (%79) hayatını kaybetmişti. 57 hastada (%51) uzak organ metastazı saptanmıştı. Akciğer

(%24), kemik (%17), beyin (%15), karaciğer (%14) ve surrenal (%3) sırasıyla en fazla metastaz görülen organlardı.

Ortalama GS süresi 24 (21-28) ay idi. Bir, 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %70, %38 ve %8 bulundu. Tek değişkenli analizlere bakıldığında, hem AJCC 7. versiyona göre gruplandırılan T-evre (T1-2 vs T3-4; p= 0,2) hem de AJCC 8. versiyona göre gruplandırılan T-evre (T1-2 vs T3-4; p=0,8) sağkalımı etkilememiştir. Hastaların TNM evrelerine göre incelenmesinde AJCC 7. versiyona göre evre IIIa ve evre IIIb arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmış olup (Şekil 1, p=0,003) evre IIIa hastalığa sahip hastaların ortalama GS süresi 31 ay, evre IIIb hastalığa sahip hastaların ortalama GS süresi 20 ay bulunmuştur. Yeni evreleme sistemine göre evre IIIa, IIIb ve IIIc hastaların GS süreleri sırasıyla 30, 23 ve 18 ay olarak saptanmıştır (p=0,04). Bu sistemde evre IIIa ile IIIc arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunurken (p=0,007), evre IIIa ve IIIb (p=0,08) ile evre IIIb ve IIIc arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmamıştır (Şekil 2, p=0,2). AJCC 7. versiyona göre evresi IIIa olup yeni evreleme sisteminde evresi aynı kalan hastaların GS süresi 30 ay iken evresi artan hastalarda bu süre 29 ay; AJCC 7. versiyona göre evresi IIIb olup yeni evreleme sisteminde hem evresi aynı kalan hastaların GS süresi 20 ay iken evresi artan hastalarda GS süresi 18 ay olarak bulunmuştur (p=0,4). Nodal evre de sağkalımı etkileyen bir diğer prognostik faktör olarak bulundu. N0-2 olan hastaların GS süresi 27 ay iken N3 hastalarda bu süre 18 ay olarak saptandı (p=0,01). Hastanın tedaviye cevabı da sağkalımı öngörmede kullanılabilecek bir diğer prognostik faktör olarak bulundu. Takip sırasında uzak organ metastazı gelişmesi (p=0,008) veya primer hastalığın progrese hastalık olması (0,007) sağkalımı olumsuz etkileyen prognostik faktörler olarak bulundu. Bulunan risk faktörlerinin çok değişkenli analizleri Tablo 4' de özetlenmiş olup, ileri yaş, takip sırasında uzak organ metastazı gelişmesi ve TNM evresi sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.


**Şekil 1.** AJCC 7. versiyona göre evre IIIa ve IIIb arasındaki sağkalım farkı



**Şekil 2.** AJCC 8. versiyona göre evre IIIa, IIIb ve IIIc arasındaki sağkalım farkı. Ortalama PS süresi 26 (22-29) ay idi. Bir, 2 ve 5 yıllık PS oranları sırasıyla %74, %43 ve %6 olarak saptandı. Her iki evreleme sistemine göre de gruplanan T evresi yine PF'yi etkileyen prognostik faktör olarak bulunmadı. Tek değişkenli analizlerde, eski evreleme sistemine göre evre IIIa ve evre IIIb olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuş olup, evre IIIa hastalığa sahip hastaların ortalama PS süresi 31 ay, evre IIIb hastalığa sahip hastaların ortalama PS süresi 22 ay saptanmıştır ( $p=0,01$ ). Yeni evreleme sistemine göre evre IIIa, IIIb ve IIIc hastaların PS süreleri sırasıyla 30, 24 ve 20 ay olarak bulunmuştur ( $p=0,1$ ). Bu sisteme göre evre IIIa ile IIIc arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ( $p=0,02$ ), evre IIIa ve IIIb ( $p=0,1$ ) ile evre IIIb ve IIIc arasında sağkalım farkı saptanmamıştır ( $p=0,2$ ). Nodal evrenin PS'yi etkileyen bir diğer prognostik faktör olduğu görülmüştür. N0-2 evre hastalığa sahip olan hastaların PS süresi 28 ay iken bu süre N3 hastalarda 20 ay olarak bulunmuştur ( $p=0,04$ ). Eski ve yeni evreleme sistemine göre gruplandırılmış değişkenler ayrı ayrı çoklu analizlerde değerlendirildiğinde, eski evreleme sisteminin PS'yi öngörmeye daha anlamlı olduğu görülmüştür ( $HR=1,75 [1,11-2,77]$ ;  $p=0,01$ ).

## Tartışma

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanserlerden biri olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerde ilk sıradadır [1]. Kanser tarama programları ile erken evre hastaların tespit edilebilmesi ve hedefe yönelik tedaviler ile ileri evre hastalıkta gösterilen yararlar rağmen prognoz hala kötüdür [9,10]. Hastalığın doğru evrelendirilmesi prognozu öngörmeye ve evreye özgü tedavi seçiminde çok önemlidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı (AJCC) son 20 yılda akciğer kanseri evrelemesini 3 kez revize etmiş olup en son Ocak 2017'de TNM sınıflamasının 8. versiyonu yayımlanmıştır [6].

Bu çalışmada 79 hastanın (%70) T evresi değişmezken 31 hastanın (%28) T evresinde artma ve 2 hastanın (%2) T evresinde

azalma olmuştur. TNM 7. versiyona göre 46 hasta (%41) evre IIIa, 66 hasta (%59) evre IIIb iken; TNM 8. versiyonda 24 hasta (%21) evre IIIa, 63 hasta (%56) evre IIIb ve 25 hasta (%23) evre IIIc olmuştur. Yedinci ve 8. TNM evreleme sistemini karşılaştıran 858.909 hastanın dahil edildiği Kuzey Amerika serisinde 9941 evre III hasta değerlendirilmiş ve başlangıçta evre IIIa olan 6660 hastanın 4955'inin (%74) evresi değişmezken 1655 hastanın (%25) evresinde artma 50 hastanın (%0.07) evresinde azalma; evre IIIb olan 2481 hastanın 1820'sinin (%73) evresi değişmezken 661'inin (%27) evresinde artma bildirilmiştir [8]. Chen ve ark. [7]'nin cerrahi olarak rezeke ettikleri 2043 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise başlangıçta 330 hasta (%16,2) evre IIIa, 17 hasta (%0,8) evre IIIb iken yeni evreleme ile 318 hasta evre IIIa (15,6), 71 hasta (%3,5) evre IIIb ve 2 hasta (%0,1) evre IIIc olarak evrelendirilmiştir. Choi ve ark. [11]'nin küratif KRT ile tedavi edilen 64 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ise 38 hastanın (%59,4) T-evresinde değişiklik saptanırken 22 hastanın (%34,4) TNM evresinde değişiklik olmuştur. Bu çalışmada 7. evreleme sistemine göre 29 hasta (%45,3) evre IIIa ve 30 hasta (%46,9) evre IIIb iken 8. evreleme sisteminde 20 hasta (%31,3) evre IIIa, 32 hasta (%50) evre IIIb ve 8 (%12,5) hasta evre IIIc olmuştur. Bir hastanın (%1,5) evresinde gerileme saptanmıştır. Çalışmaya evre I veya evre II olup opere edilemeyen 4 hasta dahil edilmiş olup yazarlar bu hastaların grubun homojenitesini bozduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hepsi küratif KRT ile tedavi edilmiş 112 evre III hastanın eski evreleme sistemine göre evre IIIa olan 46'sının yeni evreleme sisteminde 24'ü (%52) aynı evrede kalırken, 22'sinin (%48) evresi IIIb olmuş; evre IIIb olan 66'sının yeni evreleme sisteminde 41'i (%62) aynı evrede kalırken 25'inin evresinin IIIc (%38) olduğu görülmüştür. Hastaların 65'sinin (%58) evresi değişmezken 47 (%42) hastanın evresinde artış saptanmıştır. Evre düşüşü hiçbir hastada bulunmamıştır. Sağkalıma etki eden parametreler açısından bakıldığında hem eski hem de yeni evreleme sistemine göre gruplandırılan T-evresinin sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır. IASLC özellikle küçük tümörlerde tümör boyutunun prognoza çok etkili olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle 7. evreleme sistemi ile kıyaslandığında 8. evreleme sisteminde T1 ve T2 daha fazla alt gruba ayrılmıştır. Benzer şekilde Okada ve ark. [12] cerrahi uygulanan hastalarda tümör boyutundaki çok küçük değişikliklerin bile sağkalıma etki ettiğini bildirmişlerdir. Bunun aksine David ve ark. [13] tümör boyutu 3 cm. ve civarında olan hastalarda sağkalım farkı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak

küratif RT uygulanan hastalarda sağkalıma etkisinin olduğu bilinen bir tümör boyutu bulunmamaktadır. Choi ve ark. [11]'nin küratif KRT ile tedavi edilen 64 hastanın dahil olduğu 7. ve 8. TNM evresini karşılaştıran çalışmalarında T-evresinin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da evre III hastalarda tümör boyutunun sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bu veriler doğrultusunda, T-evresinin alt gruplara ayrılmasının küratif KRT uygulanan lokal ileri evre hastalarda cerrahi uygulanan hastalar kadar prognostik öneme sahip olmayabileceği sonucuna varılmıştır.

Bilinen en önemli prognostik faktörlerden birisi hastalığın TNM evresidir [4,14]. Sculier ve ark. [14]'nin 2008 yılında 12.428 hastanın dahil edildiği 6. ve 7. TNM evreleme sistemini karşılaştıran çalışmada, TNM evresi sağkalımı belirleyen bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuş olup evre IIIa ve IIIb hastalar arasında belirgin bir sağkalım farkı olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, 7. TNM evreleme sistemine göre yapılan evrelemede evre IIIa ve IIIb hastalar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır ( $p=0,003$ ). Yeni evreleme sistemine göre, evre IIIa, IIIb ve IIIc hastaların GS süreleri sırasıyla 30, 23 ve 18 ay olarak bulunmuş olup sadece evre IIIa ve IIIc hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı bulunmuştur ( $p=0,007$ ). Evre IIIa ve IIIb hastalar arasında ise istatistiksel anlamlılığa yakın bir fark saptanmasına rağmen ( $p=0,08$ ) evre IIIb ve IIIc hastalar arasında anlamlı bir sağkalım farkı bulunmamıştır ( $p=0,2$ ). Eski evreleme sisteminde tüm N3 hastalar evre IIIb olarak evrelendirilmekteydi ancak yeni evreleme sisteminde T3N3 ve T4N3 hastalığa sahip hastalar evre IIIc olarak sınıflandırılırken, T1a-cN3, T2a-bN3 hastalığa sahip hastalar evre IIIb olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda N3 hastalığa sahip olmak tek başına sağ kalımı öngörecektir prognostik bir faktör olarak bulunmuştur. N3 hastalığa sahip hastalarda ölüm riski diğer tüm N evrelerine kıyasla 1,73 kat yüksek bulunmuştur ( $HR=1,73$  [1,10-2,72],  $p=0,01$ ). Bu sonuca göre, 8. evreleme sisteminde evre IIIb sınıfında N3 hastalığa sahip bir grubun olması evre IIIb ve IIIc arasında istatistiksel bir farklılık bulunamamasını açıklayabilir.

Bu araştırmanın retrospektif olması ve nispeten az sayıda hasta sayısına sahip olması çalışmanın zayıf yönleridir. Tek merkezden ve homojen bir hasta grubunda yapılması ise çalışmanın güçlü yönleridir.

## Sonuç

Yeni 8. TNM evreleme sistemine göre 5 cm'ye kadar olan tümörlerde tümörün her bir cm' si için bir T evresi eklenmesi, 5 cm'den büyük tümörlerin T3, 7 cm'den büyük tümörlerin T4 kabul edilmesi lokal ileri evre KHDAK' li hastalarda sağkalımı etkileyen bir parametre olarak bulunmamıştır. Evre IIIa ve IIIc hastalar arasında anlamlı, evre IIIa ve IIIb hastalar arasında anlamlılığa yakın bir sağkalım farkı bulunmasına rağmen evre IIIb ve IIIc hastalar arasında sağkalım farkı bulunmamıştır. N3 hastalığa sahip olmak tek başına sağ kalımı öngörecektir prognostik bir faktör olarak saptanmış olup evre IIIb ve IIIc arasında anlamlı bir sağkalım bulunmaması da "evre IIIb sınıfında N3 hastalığa sahip bir grubun olması" şeklinde yorumlanmıştır. Bu hasta grubunda sağkalımı etkileyecek parametrelerin netleşmesi amacıyla prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar

1. Global Cancer Observatory, <https://gco.iarc.fr>. Last accessed on 7 November 2017
2. Howlader N, Noone A.M, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA.
3. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. On behalf of the metaanalysis of cisplatin/carboplatin based concomitant chemotherapy in non-small cell lung cancer (MAC3-LC) group: concomitant radiochemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a metaanalysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473–83.
4. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3: 127-38.
5. Detterbeck F, Tanoue L, Boffa DJ. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260-71.
6. Golshaw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.



7. Chen K, Chen H, Yang F, Sui X, Li X, Wang J. Validation of the eighth edition of the TNM staging system for lung cancer in 2043 surgically treated patients with none small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 457-66.
8. Yang L, Wang S, Zhou Y et al. Evaluation of the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *oncotarget* 2017 24; 8:66784-95.
9. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 205-11.
10. Lv Y, Jin Y, Xu D et al. Assessment of 64-slice spiral computed tomography with perfusion weighted imaging in the early diagnosis of ground-glass opacity lung cancer. *J BUON* 2016; 21: 954-57.
11. Choi HS, Jeong BK, Jeong H et al. Application of the new 8th TNM staging system for non-small cell lung cancer: treated with curative concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2017; 12: 122.
12. Okada M, Nishio W, Sakamoto T et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
13. Ball D, Mitchell A, Giroux D, Rami-Porta R, Committee IS, Participating I. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 315-21.
14. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 457-66.