

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında preoperatif metastatik alt mediastinal lenf nodlarının saptanmasının sağkalım üzerinde prognostik etkisi

The prognostic impact of the detection of metastatic inferior mediastinal lymph node in non-small cell lung cancer at preoperative term

Hakan Keskin¹, Abdullah Erdoğan¹, Arife Zeybek², Levent Dertsiz¹, Alpay Sarper¹, Abid Demircan¹

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda preoperatif klasik servikal mediastinoskopi ile evrelendirilemeyen inferior mediastinal lenf nodlarının diğer mediastinal lenf nodları ile karşılaştırmalı sağkalım analizi ve inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapan tümörlerin en sık hangi lokalizasyonda bulunduğunu inceledik.

Yöntemler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile küratif amaçla opere edilen 487 olgunun epikriz ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Alt mediasten lenf nodu tutulumu ile birlikte baskın tümör lokalizasyonu araştırıldı.

Bulgular: Küratif rezeksiyon uygulanan hastaların 56'sında patolojik değerlendirme sonucu mediastinal lenf nodu pozitifliği raporlandı. Bu hastaların 36'sında inferior mediastinal lenf nodu tutulumu saptandı. Inferior mediastinal lenf nodu metastazı olan hastaların, ortalama sağkalım süresi 41,72 ay 5 yıllık sağkalım %36,1 aydır. Diğer N2'lerle karşılaştırıldığında, inferior mediastinal lenf nodu tutulumu olanlarda sağkalım süresinin daha iyi olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Inferior mediastinal lenf nodlarına en sık metastaz yapan tümör lokalizasyonun alt lob lokalizasyonlu tümörler olduğu ve üst lob lokalizasyonlu tümörlerle bu açıdan karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Sonuç: Alt lob tümörlerinde preoperatif noninvaziv ve invaziv yöntemlerle inferior mediastinal lenf nodlarının belirlenmesi hastaların sağkalımı açısından daha faydalıdır. Ancak geniş vaka serileri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: NSCLC, inferior mediastinal lenf nodları, sağkalım, prognoz

ABSTRACT

Objective: In our study, we reviewed the survival of patients operated for non-small cell lung cancer (NSCLC) and had positive inferior mediastinal lymph nodes that couldn't be staged with mediastinoscopy prior to surgery in comparison to other mediastinal lymph node involvement, the localization of tumors that metastasize to inferior mediastinal lymph nodes.

Methods: 487 cases operated for NSCLC were reviewed retrospectively. The predominant localization of the tumors with inferior mediastinal lymph node involvement was investigated.

Results: Among the cases that were completely resected, 56 cases were reported to be pathologically mediastinal lymph node involvement. Among these patients, there were 36 patients with inferior mediastinal lymph node involvement, the survival of which were compared to the survival of patients with involvement in other mediastinal lymph node stations involvement. The patients with inferior mediastinal lymph node involvement had a mean survival time of 41.72 months, 5 years survival rate of 36.1%. When compared to other patients N2 involvement, survival was better in inferior mediastinal lymph node involvement, although the difference was not statistically significant. The tumor localization that metastasizes most frequently to the inferior mediastinal lymph nodes are the lower lobes. Compared to the upper lobes the difference is statistically significant.

Conclusion: In tumors of the lower lobes, there are benefits to invasive and non-invasive staging of inferior mediastinal lymph nodes in terms of patient survival. Further studies with large case series are needed. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (4): 453-456

Key words: NSCLC, inferior mediastinal lymph nodes, survival, prognosis

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi AD, Antalya, Türkiye
² Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi AD, Muğla, Türkiye

Correspondence: Arife Zeybek,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi AD, Muğla, Türkiye Email: aytenzeybek@gmail.com

Received: 16.07.2013, Accepted: 14.08.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

GİRİŞ

Akciğer kanseri, kadınlarda ve erkeklerde en çok ölüme neden olan malignitedir [1]. Akciğer kanserinin neden olduğu ölümler; meme, prostat ve kolorektal kanser nedeni ile meydana gelen ölümlerden daha fazladır [2]. Tüm diğer tümörlerde olduğu gibi, akciğer tümürlü hastalarda da sağkalımı belirleyen en önemli faktör lenf nodunun tutulumudur [3]. 1960-1970'li yıllarda N2 saptanan hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım oranının %10'nun altında olmasından dolayı N2 pozitif hastaları inoperabl kabul edilme eğilimi oluşmuştu [4-7]. İleriki yıllarda yapılan araştırmalar sonucu, bazı seçim kriterlerine göre N2 pozitif hastaların bir kısmında daha iyi sağkalım elde edildiği bildirildi [5,7-9].

Standart servikal mediastinoskopi ile No:1 ve No:7 arasındaki lenf nodlarına ulaşabilirse de, inferior mediastinal lenf nodlarına mediastinoskopi ile ulaşmak mümkün değildir. İnférieur mediastinal lenf nodlarının sağkalım üzerine etkisi bu çalışma ile retrospektif olarak gözden geçirildi.

YÖNTEMLER

1997 -2011 yılları arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle küratif amaçla opere edilen 487 hastanın epikriz ve patoloji raporları retrospektif olarak gözden geçirildi. Patolojik değerlendirme sonucu 56 hastada N2 lenf nodu tutulumu raporlandı. Bunların 36'sında inferior mediastinal lenf nodu pozitifliği saptandı. N2 hastalık saptanan olgularda rezeksiyon sonrası sağkalım analizleri yapıldı. Operasyon öncesi standart servikal mediastinoskopi ile saptanamayan paraözefageal (No:8) ve inferior pulmoner ligaman (No:9) lenf nodu tutulumunun sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. İnférieur mediastinal lenf nod istasyonlarında tutulumu neden olan tumor lokalizasyonun gösterilmesi amaçlandı. Preoperatif evrelendirilmede bu lenf nodlarının sağkalıma etkisi araştırıldı.

İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 17.0 ® istatistik paket programı kullanılmıştır. Gruplar arası farkın saptanabilmesi grup sayısı 2 olduğunda t testi, grup sayısı 2 den fazla olduğu durumlarda ise tek faktörlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Varyans analizi sonucunda farkın gözlemlendiği durumlarda, Tukey HSD çoklu karşılaştırılmalı (post hoc) testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların %87,5'i erkek olup, %76,6'ı 50 yaş ve üzerinde idi. Serimiz %53,6'sı evre II, %23,2'si evre III, %14,3'ü evre I ve % 8,9'u evre IV hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %50' sine lobektomi, %28,6'sına pnömonektomi ve %21,4 'üne bilobektomi operasyonu uygulandı.

Postoperatif dönemde rezeksiyon materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonrası %53,6' sı adenokarsinom, %46,4'ü yassı hücreli karsinom olarak rapor edildi.

Tümörlerin lokalizasyon bölgeleri incelendiğinde ; %32,1'inin sağ alt lobta, %23,2'sinin sol alt lobta, %23,2'sinin sağ üst lobta ve %21,4'ünün sol üst lobta dağılım gösterdiği izlenmiştir. Tümörlerin %55,3'ü sağ hemitoraks , %44,6' sı sol hemitoraks lokalizasyonunda idi.

Mediastinal lenf nodları metastaz açısından değerlendirildiğinde; sırasıyla en sık 8 nolu, daha az oranda 7 ve 9 nolu lenf nodlarına metastaz raporlanmıştır. Metastatik tüm mediastinal lenf nodları sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında; 7 nolu lenf noduna metastazın sağkalım süresine olumsuz etkisi saptanmıştır (p= 0,037) (Tablo 1).

Tablo 1. Tümör ve lenf nod lokalizasyonlarına göre tek değişkenli analiz sonuçları

		İMLNM	5 yıllık Sağkalım	p değeri
Tümör lokalizasyonu	Üst lob	25 (%44,6)		0,022*
	Alt lob	31(%55,4)		
Üst lob lokalizasyonu	Sağ üst lob		34 ay	0,011*
	Sol üst lob		25 ay	
İMLNM			36,1 ay	0,07
SMLNM			30 ay	
Metastatik Mediastinal LAP	Subkarinal LNM		23,1 ay	0,037*
	Diğer mediastinal LNM		32 ay	

İMLNM: İnférieur Mediastinal Lenf Nod Metastazı, SMLNM:Süperior Mediastinal Lenf Nod Metastazı, LNM: Lenf Nod Metastazı

N2 saptanan hastaların %42,9'unda iki lenf nodunda, %39,2'sinde bir lenf nodunda, %17,9'unda üç lenf nodunda metastaz saptanmıştır. İnferior mediastinal lenf nodlarına en sık metastazın alt lob lokalizasyonundaki tümörlerden olduğu saptanmıştır ($p=0,022$) (Tablo 1).

Tümörlerin lokalizasyonlarına göre sağkalım ortalama süreleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak tümörü sol üst lobta lokalize olan hastaların sağkalım süreleri sağ üst lobta lokalize olanlardan daha kısadır ($p=0,011$) (Tablo 1).

Metastatik inferior mediastinal lenf nodları ile metastatik süperior mediastinal lenf nodları arasında sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; 5 yıllık sağkalım süresi inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz olan hastalarda daha uzun fakat istatistiksel olarak farklılık anlamsızdır.

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, mediastinal lenf nodu metastazının varlığı önemli bir negatif prognostik faktördür. Bu olgularda cerrahi uygulanması hala tartışmalara neden olmaktadır [5-7,9,11,12]. 1960- 1970 yılları arasında, tüm N2 saptanan hastalar öncelikle opere edildiği için, sağkalım oranları %10'nun altında idi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda belirlenen bazı hasta seçim kriterlerine uyulduğunda, daha iyi sağkalım oranları elde edilebildiği görülmüştür [9,12-14]. N2 saptanan olgularda belirlenen bu iyi prognostik faktörler; komplet rezeksiyon, tek N2 varlığı, preoperatif N2 olmaması, metastazın intranodal olması, T1 veya T2 olması, subkarinal mediastinal lenf nodu istasyonu haricindeki lenf nodu istasyon pozitifliği olarak kabul edilmiştir. Bu seçilmiş olgularda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım hızı, bu faktörlere bağlı olarak %19.2 ile % 30 arasında değişmektedir [7,12,15].

İyi prognostik gösterge olarak kabul edilen preoperatif N2'nin saptanmaması ile ilgili literatürde birçok veriye rastlanmaktadır. Suzuki ve ark.(11) klinik N2 saptanan olgularda 5 yıllık sağkalım oranını %7, diğer olgularda ise %43 olarak bildirmişlerdir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %19 ila %45 arasında bildirilmektedir [16-18].

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak preoperatif N0 olarak evrelendirilip, rezeksiyon sonrasında patolojik N2 saptanan hastalarda 5 yıllık sağkalım %33,9 olarak hesaplanmıştır.

Bu hastalarda diğer iyi bir prognostik faktör; subkarinal lenf nodu dışındaki mediastinal lenf nodu

tutulumdur. Tutulan lenf nodu lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma vardır. Özellikle üst paratrakeal lenf nodu tutulumunu kötü sağkalım ile ilişkilendiren bir çok çalışmanın yanısıra etkisinin az olduğunu bildiren çalışmalar da vardır [3,4,7,12]. Watanabe (19), anterior paratrakeal lenf nodu tutulumunun, özellikle kötü sağkalım ile ilgili olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle N3 kabul edilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Serimizde paratrakeal lenf nodu tutulumu kötü sağkalımla ilişkilendirilmemiştir.

Sol üst lob lokalizasyonlu tümörlerde 5 ve 6 nolu lenf nodu istasyonlarının tutulumunun sağkalım üzerine olumsuz etkisinin olmaması, Mountain ve ark.[20] tarafından en iyi sağkalıma sahip mediastinal lenf nodu tutulumu olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise en iyi sağkalım inferior mediastinal lenf nod tutulumunda izlenmiştir. Bunun nedeni; vakalarımızın çoğunun alt lob yerleşimli tümörler olması nedeniyle inferior mediastinal lenf nod tutulumu loba spesifik lenf nodu drenajı üzerinde yer almasıyla açıklanabilir.

Subkarinal lenf nodu tutulumunu kötü sağkalımla ilişkilendiren birçok çalışma vardır [8,21]. Literatür verilerine paralel olarak çalışmamızda da en kötü sağkalım hızı 7 nolu mediastinal lenf nodu tutulumunda saptanmıştır.

Okada ve ark. [24], torakotomi esnasında saptanan inferior mediastinal lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını % 49, üst mediastinal lenf nod tutulumu olan hastalarda ise sağkalım hızının %8'lere gerilediğini raporlamıştır. Bu klinik araştırmada da inferior mediastinal lenf nodlarında metastaz saptanmış olgularda, ortalama sağkalım süresi 41,7 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %36,1 olarak saptanmıştır. Diğer N2 grubu ile karşılaştırıldığında ise sağkalım oranı daha iyi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Goldstraw ve ark. alt lob lokalizasyonlu tümörlerin subkarinal, paraözefageal ve inferior pulmoner ligaman yerleşimli lenf nodlarına metastaz yaptığı ve alt lob yerleşimli tümörlerde, sağkalımı daha iyi belirlemek için torakotomide mutlaka 7,8,9 nolu lenf nodu istasyonlarının örneklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

En sık alt lob yerleşimli tümörler inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmaktadır [22,23].

Bu klinik araştırmada da alt lob yerleşimli tümörlerin en sık inferior mediastinal lenf nodlarına metastaz yaptığı ve diğer N2 lenf nodu tutulumu ile karşılaştırıldığında ise aradaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. İnferior mediastinal lenf nodu pozitifliği saptanan hastaların

tümörlerinin lokalizasyonları daha çok alt lob lokalizasyonlu olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızın sonucunda; diğer N2 lenf nodu istasyonları ile inferior mediastinal lenf nodu istasyonlarının tutulumu sağkalım yönünden karşılaştırıldığında inferior mediastinal lenf nodu tutulumunda sağkalım oranlarının daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak fark anlamlı değildir. Bu nedenle; özellikle rezektabl alt lob tümörlerinde, inferior mediastinal lenf nodları preoperatif invaziv ve noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmelidir. Inferior mediastinal lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, neoadjuvan kemoterapi uygulanarak rezeksiyon yapılması daha uygun bir yaklaşım olabilir.

Not: Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniğinde yapılmıştır. Dr Hakan Keskinin tezinden üretilmiş olup, tez sahibinin onayı alınmıştır. Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur. VII. Ulusal Göğüs Cerrahi Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156.
- Rusch VR, Crowley JJ, Giroux D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-612.
- Maggi G, Casadio C, Cianci R, et al. Results of surgical resection of stage IIIa (N2) nonsmall cell lung cancer, according to the site of the mediastinal metastases. *Int Surg* 1993;78:213-217.
- Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeek J, Goldstraw P. IASLC International Staging Project. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease as expressed by the 6th edition of the TNM Classification of Malignant Tumours and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol* 2008;3:457-466.
- Shields TW: Surgical treatment of nonsmall cell bronchial carcinoma: General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields; 1995: 89
- Martini N, Flehinger BT, Zaman MB, E J Beattie, Jr. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Thorac Surg* 1983;198:386-397.
- Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan D, Michail Pet . Surgical management of nonsmall cell lung cancer with ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:19-27.
- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-1723.
- Tsubota N, Yoshimura M. Skip metastasis and hidden N2 disease in lung cancer: How successful is mediastinal dissection. *Surg Today* 1996;26:169-172.
- Shields TW. Lymphatics of the lungs. *General Thoracic Surgery*, Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields, 1995:91-103.
- Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al. Aggressive surgical intervention in N2 nonsmall cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1991;51:253-261.
- Shields TW: Presentation, diagnosis and staging of bronchial carcinoma and of the asymptomatic solitary pulmonary nodule. *General Thoracic Surgery*. Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, ed: TW Shields, 1995:91-98.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R. The importance of surgery to non- small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603-610.
- Watanabe Y, Hayashi H, Shimizu J, et al. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of nonsmall cell lung cancer. *Chest* 1991;100:423-428
- Figlin RA, Holmes EC, Turrisi AT. Non-small cell lung cancer. In: Haskell CM, et al. eds. *Cancer Treatment*, Philadelphia: W B Saunders Company, 1995:385.
- Martini N, Flehinger BT, Zaman MB, Beattie EJ . Prospective study 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:390-399.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery to nonsmall cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603-610.
- Scott C, Sause WT, Byhardt R, et al. Recursive partitioning analysis of 1592 patients on four radiation therapy oncology group studies inoperable nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:59-74.
- Thomas PH, Piantadosi S, Mountain CF. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with nonsmall cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;46:603-610.
- Takizawa T, Terashimo M, Koike T, et al. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:248-251.
- Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al . Lymph node sampling in lung cancer. How should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:17-24.
- GCCB-S. Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma. *Arch Bronchopneumology* 2001;37:495-503.
- Okada M, Tsubota N, Miyamoto Y, et al. Prognosis of completely resected pN2 non-small cell lung carcinomas: What is the significant node that affects survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:270-275.