

Editöryal Yorum

Editorial Comment

7. evrelemeye doğru:

Yanıtlarını aldığımız sorular ve havada kalan ümitlerimiz

Toward the Seventh Staging: Answered Questions and Floating Hopes

Akif Turna

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Akciğer kanserinin tedavisini -bilgilerimiz dahilinde- en iyi şekilde yapabilmek için, karşılaştığımız bir akciğer kanserli hastanın klinik olarak hangi evrede olduğunu bilmemiz çok önemlidir. Bundan sonraki aşama ise, hastanın öngörülen her evredeki hangi tedavi sonrası ne kadar süre sağkalıma sahip olduğunun bilmesidir.

Bazı başka kanserlerde, evreleme ile sağkalım arasındaki ilişki neredeyse mükemmeldir. Örneğin tiroid ve meme tümörlerinde ilk evrede sağkalım neredeyse %90-100, son evrede ise %5'tir.^[1,2]

Son 30 yıldır yapılan altı evrelemenin ardından, uluslararası akciğer kanseri derneğinin katkısı ile 7. evrelemeye ilişkin öneriler yayınlandı. Bu öneriler, bir önceki evrelemede var olan bazı sorunları giderebilecek potansiyelde gibi gözükmeyle birlikte, başka ileri evreleme sistemlerine gerek duyulabileceğine dair sinyaller de veriyor.

Yeni evreleme önerisinin gücünün en önemli kaynağı, bir önceki evrelemeye kaynak olan hasta sayısı 5319 iken, yeni evreleme önerilerinin dünyadaki 19 ülkeden yayınlanan 46 merkezin verilerini içeriyor olmasıdır. Buna rağmen ilk başta bu merkezlerin hepsinden gelen olguların toplamı 100869 olmasına karşın, evreleme için kullanılacak verilerin, tedavi ve takibe ilişkin bilgilerin eksikliğinden dolayı, toplam 81015 olgunun değerlendirilmeye alınmış olması da bir sorundur. Bu olguların 13290'ı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olduğundan, kalan 67725 olgu cerrahi olarak en çok kullanacağımız küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) hastası olarak irdelenmiştir. Ayrıca, son evreleme önerisi, 'tekrarlayıcı ayrıştırma' (recursive

partitioning) olarak türkçeleştirilebilecek çok etkin bir istatistiksel yöntemi kullanıyor.^[3] En son sözü geçen olgu sayısı halen bir önceki evrelemeye göre çok fazla ve uluslararası nitelikte olmasına karşın, istatistiksel olarak gündeme gelebilecek şöyle bir sorunu akla getiriyor: Veri sayısı ne kadar fazla olursa olsun, başlangıç veri sayısından %10 kadarından fazla hastayı veritabanından çıkarttığımızda, geri kalan olguların, seçimden kaynaklanan bir taraflılığa (selection bias) neden olup olmadığı sorusu ortaya çıkar. Örneğin eğer veritabanından çıkarılanlar, çok yaygın olarak T₁ ya da T₄ olgular ise veri tabanındaki kalan olguların profili, çıkarılanlar nedeni ile anlamlı ölçüde değişebilir (T₁ olgular ya da T₄ olgular az olur). Bu konunun, evreleme kesin olarak ilan edilirken, son yayında açıklanması gerekir.

Yeni evreleme önerisindeki en önemli yenilik, T belirteci ile ilgili, mevcut olan parietal plevra invazyonu, ana karinaya yakınlık, mediastinal invazyon gibi kriterleri korumakla birlikte, tümör büyüklüğüne ilişkin T₁ tümörlerde iki adet (2 cm ve 3 cm), T₂ tümörlerde ise yine iki adet yeni kriter (5 cm ve 7 cm) koymuş olmasıdır. Bu konu, en az yedi yıldır yapılan birçok bilimsel çalışmada ortaya konan bir parametre olan tümör büyüklüğünün artık resmi olarak gündeme getirilmesi anlamını taşıyor. Bununla birlikte, bu konuda yanıtlanması gereken bazı sorular da ortaya çıkmaktadır: Birincisi, özellikle 5 cm'nin üzerindeki ve skuamöz hücreli tümörlerde daha sık görülmekle birlikte, her tümörde saptanabilen nekrozun ne kadar anlamlı olduğudur. Tümörün nekrozlu olan ve bazen %50-80 düzeyine ulaşan büyüklük evrelemede yer aldığına tümör biyolojisi açısından en doğru yaklaşım gösterilmiş olabilir mi? Ayrıca, özellikle göğüs duvarı invazyonu

gerçekleştiren tümörlerde, konglomere lenf nodları ile devamlılık gösteren tümörlü hastalarda tümör büyüklüğünü ölçmenin çok zor olması da ayrı bir konudur. Yine de, önerilen evreleme metodu, 'tümevarım' tekniği ile geliştirildiğinden, kaynak alınan veritabanlarında aynı sorunlar olmasına rağmen, bu tip evreleme ile sağkalım anlamlılığı bulunmuş olması önemlidir.

Bir önceki evrelemede var olan, Japonya'dan kaynaklanan fakat diğer ülkelerden elde edilen verilerle uyum göstermeyen ancak, son 10 yıldır evrelemede kullandığımız bir kural da, aynı ya da ayrı lobağdaki uydu nodüllerin sırası ile T_4 ve M_1 olarak kabul edilmiş olmasıdır. İşin çok ilginç olan tarafı, bu kuralın 6. evreleme çalışmayı (workshop) sırasında ardında hiçbir bilimsel dayanak noktası olmadan konulmuş olmasıdır. Altıncı evrelemenin çok fazla atıf yapılan kaynak makalesini ne kadar incelerseniz inceleyin, bu kuralın dayanağını ya da istatistiksel irdelemesini göremezsiniz.^[4] Bu kural, 5. evrelemedekine benzeyen bir şekle geri dönüştürüldü: Ayrı lobağdaki uydu nodüller T_4 'e aynı lobağdaki T_3 evrelemeye işaret eder. Bu, zaten özellikle son yıllarda çoğumuz tarafından varsayılan bir düşünce idi.

Malign plevra ve perikard efüzyonu, önceki evrelemede T_4 olarak kabul edildiği halde, iki makale halinde Japonya'dan yayınlanan küçük çalışmalar dışında kimse tarafından 'seçilmiş' hastalarda dahi cerrahiyi düşündüren bir T faktörünü işaret etmiyordu ve diğer T_4 olgulara göre daha kötü sağkalımı gösteriyordu. Son evreleme önerisi, malign plevra ve perikard efüzyonlarını ' M_1 'a' kategorisine alarak, bu hastaların sağkalımını daha iyi ifade eden bir seviyeye (evre IV) taşıdı.

Halen kullanmakta olduğumuz evreleme sisteminde yanıtını bulamadığımız bazı soruların yanıtlarının, yeni evreleme önerisinde de bulunmadığını görmekteyiz: Bunlardan biri, göğüs duvarı invazyonunun ne kadarının T_3 sayılacağı, örneğin tüm göğüs duvarı kaslarını invaze eden ya da örneğin; pektoralis majör kasını tutan bir tümörün halen T_3 sayılıp sayılmayacağıdır. Bir diğer yanıtsız kalan soru, tüm diyaframı tutan tümörlerin halen T_3 kabul edilip edilmeyeceğidir. Muhtemelen, ana veritabanının çok sayıda hasta içermesine karşın, bahsedilen invazyonu olan hastalar, her iki grupta az sayıda kaldığından bu konuda sağlıklı bir analiz yapılması mümkün olmamış olabilir.

Son evreleme önerisinde, akciğer kanserinin her türlü tedavisi ile ilgili tüm uzmanları uzun bir süredir meşgul eden bir konunun aydınlatılmadan aynen kaldığını görüyoruz: Birden fazla istasyonda N_1 (multipl N_1) ve birden fazla istasyonda N_2 (multipl N_2) bulunduran hastaların, sırası ile tek istasyonda N_1 ve tek istasyonda N_2 saptanan hastalara göre farklı değerlendirilmesinin gerekliliği. Yeni evrelemeyi öneren ekibin bu konuyu

irdelediği ve aslında tek istasyon tutulum ile birden fazla istasyonda tutulum içeren hastaların kendi içinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı sağkalımları olduğu görülüyor; (sırası ile $p=0.0090$ ve $p<0.0001$), ancak multipl N_1 hastaları ile tek N_2 hastaları arasında ve tek N_2 'li hastalar ile multipl N_2 'li hastaların sağkalımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmaması bu konuda eski evrelemenin devam edeceğini işaret ediyor.^[5] Bu konu gerçekten hayal kırıklığı yaratabilir, çünkü, Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Birliği'nin (ACCP) yayınladığı son kılavuzda IIIA hastalarının N tutulumuna göre dört gruba ayrılması önerilmektedir. (IIIA1, IIIA2, IIIA3 ve IIIA4 olarak).^[6] Bu nedenle ACCP hali hazırda böyle bir ayırım yapmış iken, yeni evrelemede buna yer verilmemesi dikkat çekicidir.

Son olarak, son yıllarda giderek artan makale, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon gibi ek histopatolojik değerlendirmeler ile VEGF, p53, EGFR, Ki-67, cyclin D1 gibi moleküler belirteçlerin, ameliyat olmuş akciğer kanserli hastaların sağkalımlarını belirlemede önemli olduğunu bildirmektedir. Buna karşın, yeni evreleme önerisinde bu parametrelerin hiçbirine yer verilmediği anlaşılmaktadır. Bunun nedeni, birçok ülkeden akciğer kanseri olgularında toplanan parametrelerin çalışılmamış olması olabilir.

Sonuç olarak, 7. evreleme önerisi, akciğer kanserinin evrelemesinde ileri bir adım gibi görünmektedir. Evrelemenin dayandığı veritabanı şu ana kadar hiç olmadığı ölçüde büyük, çok-merkezli, çok-ülke kaynaklıdır. Kullanılan istatistiksel yöntem çok daha iyi bir analize olanak tanımıştır. Ancak, halen, diğer kanserlerin evrelemelerinde ulaşılan kalitede bir tabakalandırmayı sağlamıyor gibi görünmektedir. Bu konudaki yeni çalışmalar ve özellikle tümör biyolojisi ile ilgili çalışmalar, belki 8. evrelemenin en azından diğer kanserlerin evrelemesinde olduğu kadar güvenilir olmasını sağlayabilir. Bununla beraber 7. evreleme de halen öneri aşamasındadır ve yeterince güçlü verilerle desteklendiği sürece eleştiri ve katkılara açıktır. Muhtemelen eleştiri ve katkıların yine muhtemelen yayın hayatına 2 yıl önce başlayan 'Journal of Thoracic Oncology' dergisinde yer alması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles & practices of oncology. Vol.1, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1415-77.
2. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1502-19.

3. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:281-6.
4. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
5. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:603-12.
6. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S-265S.