

KANSER GÜNDEMİ



Akciğer Kanseri

T Ü R K İ Y E
K A N S E R L E
S A V A Ş V A K F I



ONKOLOJİDE
GÜNCEL YAKLAŞIM
TOPLANTILARI

MALİGN GLİAL
TÜMÖRLER

POINT HOTEL BARBAROS
12 OCAK 2013

www.kanservakfi.org.tr



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 1/1, Ocak 2013

AKCİĞER KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

----- ∞ -----

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

----- ∞ -----

Basım Tarihi

Ocak 2013

----- ∞ -----

Basım Yeri

Ufuk Reklamcılık Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
Tel.: 0212 544 92 30 • Faks: 0212 544 92 29



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Gül Öngen

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Ersan Atahan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Şermin Börekçi

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Esra Çay

Neolife Tıp Merkezi Radyoloji Uzmanı

Dr. Ahmet Demirkaya

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Arzu Ergen

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Serdar Erturan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Kamil Kaynak

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Sedat Koca

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Benan Müsellim

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. H. Gül Öngen

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Büge Öz

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Cüneyt Tetikkurt

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Hande Turna

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Nail Yılmaz

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

----- ∞ -----

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.tksv.gen.tr • info@tksv.gen.tr

ÖNSÖZ

Otuz yılı aşkın süredir kanserle savaşta halkımızın yanında yer alan Türkiye Kanserle Savaş Vakfı misyonu doğrultusunda hizmet vermeye devam etmektedir. En önemli sorumluluklarından biri hekimlerimize kanser konusunda güncel bilgilerin aktarılmasıdır. Bu amaçla uzun yıllardır düzenli olarak Vakıf binamızda yer alan Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar Konferans Salonunda hekimlerimize yönelik bilimsel toplantılar sürdürülmüş ve sürdürülmektedir. Aynı görev doğrultusunda onkoloji dalında üç çalışmaya ödül verilmekte ve yine hekimlerimize onkoloji dalında olmak üzere karşılıksız burs imkanları sunmaktadır.

Türk Onkolojisinin öncülerinden ve Vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan değerli hocamız Doç. Dr. Metin Aran tarafından çıkartılan “Kanser Gündemi” isimli periyodik dergimizi yeniden gündeme aldık. Onun anısına bu dergiyi devam ettirmek istedik. Yeniden yapılandığımız “Kanser Gündemi”ni yılda 3 defa olmak üzere belirli bir konuyu ele alarak ayrıntıları ile hekimlerimize ulaştırmayı amaçladık.

Bu yılın ilk sayısında “Akciğer Kanseri” incelendi.

Konusunda uzman hekimlerimiz tarafından derlenen bu sayıyı sizlere sunmak istedik.

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı **Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İÇİNDEKİLER

Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Sınıflama	7
Doç. Dr. Benan Müsellim <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanseri Etiyolojisi	9
Doç. Dr. Serdar Erturan <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Küçük Hücreli Dışı Karsinomlarında Patolojinin Değişen Rolü	13
Prof. Dr. Büge ÖZ <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi ve Prognoz	24
Uz. Dr. Ersan Atahan <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanselerinde Semptom ve Bulgular	28
Uz. Dr. Şermin Börekçi <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanseri Tanısında Balgam Sitolojisi	33
Prof. Dr. Nail Yılmaz <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanselerinde Radyolojik Görüntüleme	35
Uz. Dr. Esra Çay <i>Neolife Tıp Merkezi Radyodiagnostik Uzmanı</i>	
Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavisinde Bronkoskopi	39
Prof. Dr. H. Gül Öngen <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanseri'nde Cerrahi Tedavi	42
Uz. Dr. Ahmet Demirkaya, Prof. Dr. Kamil Kaynak <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
Endobronşiyal Tedavi	52
Doç. Dr. Serdar Erturan <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanserinde Medikal Onkolojik Tedaviler	57
Doç. Dr. Hande Turna <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Akciğer Kanseri ve Radyoterapi	65
Prof. Dr. Sedat Koca, Uz. Dr. Arzu Ergen <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanseri Destek Tedavisi	72
Prof. Dr. Cüneyt Tetikkurt <i>İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	

Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Sınıflama

Dr. Benan Müsellim

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser, ölüm nedenleri arasında günümüzde ilk sırada yer almaktadır. İskemik kalp hastalığına bağlı olarak yılda toplam 7.3 milyon ölüm meydana geliyorken, tüm dünyada 12.7 milyon kişi kansere yakalanmış ve bunun 7.6 milyonunda ölüm meydana gelmiştir^{1,2}.

Günümüzde akciğer kanseri tüm kanserlerin %13'ünü (1.6 milyon) oluşturur ve kanser ölümlerinin %18'inden (1.4 milyon) sorumludur. Erkeklerdeki en sık görülen kanserdir. Kadınlarda ise meme, kolorektal ve serviks kanserinden sonra dördüncü sıradadır. Erkeklerde insidans yüzbinde 47.4, kadınlarda 18.6'dır².

Hastalığın etyolojisinde sorumlu başlıca faktör sigaradır ve akciğer kanseri olgularında sigara içme oranı %90 civarındadır³. Akciğer kanserinin insidensi, toplumların sigara alışkanlıklarına paralel olarak değişir. 20. yüzyılın başında akciğer kanseri nadir bir hastalık iken sigara kullanımının yaygınlaşması ile 1930'dan itibaren artmaya başlamıştır. 1939'da Oschsener ve De-Bakey'nin akciğer kanseri vakalarının artışı, sigaranın muhtemel bir faktör olduğuna dikkat çekmesinden sonra, 1962 ve 1964 yıllarında akciğer kanseri insidensi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki gösterilmiştir⁴.

Birçok ülkede, erkeklerde sigara kullanımı tepe noktasına ulaşmış ve 1990'lardan sonra azalmaya başlamıştır, buna bağlı olarak akciğer kanseri olguları da bu ülkelerde azalma eğilimindedir. Buna karşılık kadınlarda sigara alışkanlığı erkeklerden 2 dekad kadar sonra gelmektedir. Bu sebeple kadınlardaki akciğer kanseri olguları bazı ülkelerde plato seviyesinde seyretmekte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ise halen artış göstermektedir⁴. 1979 yılında akciğer kanserinden ölenlerin %26'sını kadınlar oluştururken, bu oran 2002 yılında %42.8'e yükselmiştir³.

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve 60 yaştan sonra pik yaptığı görülür. 2004-2008 yılları arasında ABD'deki olgular değerlendirildiğinde, ortalama tanı yaşı 71 bulunmuştur⁵. 20 yaşın altında hiç olgu saptanmamıştır. Hastaların %0.2'si 20-34 yaş arasında, %1.5'u 35-44 yaş arasında, %8.8'i 45-54 yaş arasında, %20.9'u 55-64 yaş arasındadır, %31.1'i 65-74 arasındadır, %8.3'ü 85 yaşından yaşlıdır.

Hastalık erkeklerde daha sık görülür, ancak kadınlardaki kanser oranları da giderek artmaktadır. Bu artış kadınlardaki sigara alışkanlığı oranlarının artışına bağlıdır³.

Türkiye epidemiyolojik verileri:

Türk Toraks Derneği'nin yaptığı "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi" ile ülkemizin epidemiyolojik verilerine ulaşılmıştır. Bu çalışmaya göre insidans erkeklerde 100000'de 75.8, kadınlarda ise 9.6'dır. Ülkemiz için yıllık beklenen hasta sayısı 30239 olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalaması ülkemiz olgularında 60.9 bulunmuştur. İnsidans hızı 75 yaşından sonra tepe noktaya ulaşmaktadır. Olguların %90'dan fazlası erkek olup, yine %90'dan fazlasında sigara anamnezi mevcuttur³.

Akciğer kanseri sınıflaması

Akciğer kanserlerinin 4 majör histolojik tipi mevcuttur; Epidermoid (squamöz), adeno, küçük hücreli ve büyük hücreli karsinom. Bu majör tipler dışında çok daha seyrek görülen diğer alt tipler ise adenoskuamöz karsinom, pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlarla birlikte olan karsinomlar, karsinoid tümör ve tükrük bezi gland tipi karsinomlardır⁶.

Tablo 1. Akciğer tümörleri sınıflaması (Kaynak 6'dan değiştirilerek alınmıştır).

1. Epitelyal tümörler
1.1. Benign
1.1.1. Papillomlar
1.1.2. Adenomlar
1.2. Preinvaziv lezyonlar
1.3. Malign
1.3.1. Skuamöz karsinom
1.3.2. Küçük hücreli karsinom
1.3.3. Adenokarsinom
1.3.4. Büyük hücreli karsinom
1.3.5. Adenoskuamöz karsinom
1.3.6. Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar
1.3.7. Karsinoid tümör
1.3.8. Tükruk bezi gland tipi karsinomlar
2. Yumuşak doku tümörleri
3. Mezotelyal tümörler
4. Nadir tümörler
5. Lenfoproliferatif hastalık
6. Sekonder tümörler
7. Sınıflandırılmayan tümörler
8. Tümör benzeri lezyonlar

Ortalama 5 yıllık sağkalım tüm hücre tipleri için %16'dır(4). Küçük hücreli akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı %6, küçük hücreli dışı için %17 bildirilmiştir. Tanı ve tedavideki gelişmelere karşın sağkalım oranları son iki dekada değişmeden kalmıştır. Evre ile sürvi doğrudan ilişkilidir. Lokal hastalıkta 5 yıllık sürvi %53, rejyonel hastalıkta %24 ve yaygın hastalıkta ise %4'tür. Hastaların sadece %15'i erken safhada yakalanabilir.

Türkiye verilerine göre3 ülkemizde en sık gözlenen histolojik tip epidermoid kanserdir.

Tablo 2. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesine göre ülkemizdeki kanser tiplerinin dağılımı (3)

Histolojik tip	%
Epidermoid	29.2
Adenokarsinom	16.9
Küçük hücreli	15.4
Büyük hücreli	1.4
Alt tipi belirlenememiş küçük hücreli dışı	23.3
Adenoskuamöz	0.3
Karsinoid tümör	0.5
Sarkomatoid karsinom	0.3
Sarkom	0.1
Tükruk bezi tipindeki tümörler	0.1
Histolojik tip ayrımı yapılmamış akciğer kanseri	2.3
Radyolojik olarak akciğer kanseri	10.3

Buna karşılık kadınlarda adenokarsinom daha sıktır.

Tablo 3. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesine göre cinsiyetle histolojik tip arasındaki ilişki (3)

	Epidermoid (%)	Adeno (%)	Küçük h. (%)	Büyük h. (%)
Erkek	49.3	23.9	24.6	2.2
Kadın	18.8	55.9	23.2	2.1
Toplam	46.4	36.9	24.5	2.2

Kaynaklar

- 1) WHO; *Cause specific mortality* 2008. <http://apps.who.int/ghodata/?vid=10012>
- 2) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- 3) Göksel T, Yıldız P, Altın S, Başer S, Bayız H, Görgüner M, Yurdakul AS. *Akciğer Kanseri. In: Türk Toraks Derneği. Türkiye'de temel akciğer sağlığı sorunları ve çözüm önerileri. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, 2010:55-70.*
- 4) McErlean A, Ginsberg MS. *Epidemiology of lung cancer. Semin Roentgenol* 2011;46:173-7.
- 5) Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. *Lung cancer: Epidemiology, etiology and prevention. Clin Chest Med* 2011;32:605-44.
- 6) Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. *The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J* 2001; 18:1059-68.

Akciğer Kanseri Etyolojisi

Dr. Serdar Erturan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Akciğer kanserinin nedenleri sıklıkla çevre ile ilişkilidir ve genellikle aralarında sinerjistik etkileşim vardır. Temelde etyolojik etkene maruziyet ve bu etkenlere kişisel duyarlılık söz konusudur. Sigara akciğer kanserlerinin % 90'ından, mesleki maruziyetler % 9-15, radon % 10 ve hava kirliliği % 1-2'sinden sorumludur¹.

Sigara

Sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlere göre yaklaşık 20 kat daha fazladır. Hiç sigara içmeyenler göre içip bırakanlarda akciğer kanseri gelişme riski dört, içmeye devam edenlerde 14 kat daha fazladır. Sigara içenlerde risk, günde 1-14 adet içenlerde 7.7, 15-24 adet içenlerde 13.7, 25'den fazla içenlerde ise 24.5 kat daha fazladır².

Filtreli sigara içenlerde akciğer kanseri riski filtresiz içenlere göre daha düşük bulunmuştur³. Harris JE ve ark yaptıkları çalışmada⁴ yüksek düzeyde katran içeren (≥ 22 mg) filtresiz sigara içenlerde akciğer kanseri riskini en yüksek bulmuşlardır. Filtreli sigara içenlerde akciğer kanseri riski daha düşüktür, ancak risk katran miktarıyla (≤ 7 mg, 8-14 mg, 15-21 mg) değişmemektedir.

Sigara içme parametrelerindeki (başlama yaşı, bırakma, sigaranın filtreli olup olmaması gibi) değişimler, akciğer kanserini yaklaşık 20 yıl sonra etkilemektedir⁵. Bu değişimlere bağlı olarak akciğer kanseri epidemiyolojisinde şu değişiklikler olmaktadır:

1. Kadın/erkek oranı artmaktadır⁷⁻¹¹. 1960'lerden sonra kadınlarda sigara tüketiminin giderek artması 1980'lerden sonra kadınlarda daha sık akciğer kanseri görülmesine neden olmuştur. Kadınlarda sigaranın akciğer kanseri oluşturma riski erkeklerden daha yüksektir¹².

2. Adenokarsinom oranı yıllar içinde artmaktadır⁷⁻¹¹. 1980'lerden itibaren filtreli sigaranın filtresiz sigaranın yerini almaya başlaması ile ilişkilendirilmektedir⁸.

Sigaranın bırakılması ya da daha az miktarda içilmesi akciğer kanseri riskini azaltmaktadır^{3, 13}. Ancak günde bir paketten fazla sigara içiyorken sigarayı bırakanlarda bu risk, on yıl sonunda hiç içmeyenlere göre yedi kat daha fazladır¹⁴.

Sigaranın bırakılması, başarılı bir akciğer kanseri tedavisi sonrasında ikinci primer sigara ile ilgili kanser gelişme riskini azaltmaktadır¹⁵. Sigara içmeye devam edenlerde ikinci primer akciğer kanseri riski, bırakanlardan üç kat fazla bulunmuştur¹⁶.

Mesleki Maruziyetler

2000 yılında tüm dünyada akciğer kanserine bağlı ölümlerin erkeklerde % 10'undan, kadınlarda % 5'inden mesleki karsinojenlerin neden olduğu hesaplanmaktadır¹⁷.

Bindokuzyüzsekseniki yılında IARC (The International Agency for Research on Cancer) ilk karsinojenler listesini yayınlamıştır. Liste düzenli olarak güncellenmektedir. 2002 yılında listede 150 kimyasal ya da biyolojik ajan yer almaktadır. Grup 1'de karsinojen olduğu bilinenler, grup 2'de ise olası karsinojenler yer almaktadır. Bu listede mesleki maruziyet ile ilişkili akciğer kanseri ve mezotelyomaya neden olan sekiz ajan yer almaktadır.

Tablo 1. Mesleki karsinojenler.

Mesleki karsinojen	Hastalık
Arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, krom, dizel dumanı, nikel, silika	Akciğer kanseri
Asbest	Malign mezotelyoma

Asbest ile mesleki maruziyet özellikle tersane ve liman işçileri, tesisatçılar, marangozlar, elektrikçiler, dö-

kümhane çalışanları ve boru imalatında çalışanlarda olmaktadır^{18,19}. Maden ve taş ocağı işçileri radon, silika, dizel dumanı ve asbeste, su tesisatçıları asbeste, dökümhane işçileri arsenik, nikel ve krom bileşiklerine, kaynak ustaları nikel ve krom bileşiklerine, tuğla ve inşaat işçileri silika ve asbeste maruz kalmaktadırlar. Makine dairesinde çalışan denizciler asbest, poliaromatik hidrokarbon ve motor yağı buharına maruz kalma sonucunda artmış akciğer kanseri riskiyle karşı karşıyadırlar²⁰. Mezotelyomanın en sık görüldüğü mesleğin su tesisatçılığı olduğu bildirilmiştir²⁰.

Akciğer kanseri ile ilişkili endüstriler ve iş kolları arasında granit üretimi, seramik ve porselen üretimi, demir-çelik sanayi, demir dışı metalurji sanayi, otomotiv sanayi, lokomotif ve vagon üretimi, boyacılık(inşaat ve otomotiv sektörlerinde) ve asfalt işçiliği de yer almaktadır²¹. Consonni D ve ark¹⁸ yakın zamanda yaptıkları epidemiyolojik araştırmada otobüs-kamyon şoförlerinin, benzin istasyonu çalışanlarının, kuaförlerin, çamaşır fabrikası ve kuru temizlemecilerde çalışanların artmış akciğer kanseri riskine sahip olduklarını göstermişlerdir.

Adı geçen karsinojenler dışında iş yerinde sigara dumanına maruz kalmak da(pasif içicilik) akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Akciğer kanseri gelişme riski asbest maruziyeti ile 1.5, ağır metal maruziyeti ile 1.4, poliaromatik hidrokarbon maruziyeti ile 1.4 kat artarken iş yerinde sigara dumanına maruziyet bu riski 1.6 kat arttırmaktadır²². Pukkala E ve ark²⁰ akciğer kanseri riskini en fazla taşıyanların erkek garsonlar olduğunu bildirmişlerdir. Öğretmenlerde, hekimlerde, diş hekimlerinde, din adamlarında, bahçıvanlarında akciğer kanseri riskinin az olduğu bildirilmiştir¹⁹. Bu durum, mesleki karsinojenlere maruziyetin az olması yanında sigara içme oranlarının bu mesleklerdeki düşüklüğüne de bağlanmıştır.

Tekstil sektöründe çalışanlarda akciğer kanseri riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Akciğer kanserine karşı bu koruyucu etki, pamuk tozundaki Gram-negatif bakterilerin endotoksinlerine bağlanmaktadır. İpek ve sentetik iplik kullanılan tekstil kollarında ise riskin düşük olduğu gözlenmemiştir. İş yerlerinde koruyucu yöntemlerle pamuk tozunun azaltılması tekstil işçilerinde akciğer kanseri riskini arttırmaktadır²³. Ancak endotoksin maruziyetinin akciğer kanserine karşı koruyucu etkisi olmadığını bildiren ve organik toz maruziyetinin akciğer kanseri riskini arttırdığını bildiren bir çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Bu çalışmada özellikle epidermoid ve küçük hücreli akciğer kanserleri için riskin arttığı, adenokanserler için ise artmadığı saptanmıştır²⁴.

Beslenme

Sebze ve meyvenin bol tüketen kişilerde akciğer kanseri riski tüketmeyenlere göre daha düşüktür. Meyvenin koruyucu etkisi sebzelere göre daha fazladır²⁵. C vitaminin koruyucu etkisini gösteren bulgular olmasına karşın A vitamininin koruyucu etkisi gösterilememiştir.

Soya fasulyesinde bulunan fitoöstrojenler, steroid hormonların kanser oluşumundaki etkilerini engellerler. Bitkilerde bulunan glikozoidlerin metaboliti olan izotiyosiyanatlar, glutatyon S-transferaz gibi enzimleri indükleyerek karsinojenleri bloke ederler¹.

Asbest

Ülkemizde çeşitli bölgelerde doğada bulunan, ayrıca sanayide de kullanılan asbest, mezotelyomanın yanı sıra akciğer kanseri gelişme riskini de artırır. Karserojen etkisi sigara ile birlikte sinerjistik etki göstererek daha da artar²⁶.

Hava kirliliği

Havadaki partikül sayısının yüksek olduğu şehirlerde, düşük olan şehirlere göre akciğer kanseri ile ilişkili ölüm riski daha yüksek bulunmuştur²⁷. Büyük partiküllerden çok küçük (çap< 2.5 µm) partiküller (PM2.5) sorumlu bulunmuştur²⁸. Bu partiküllerin ana kaynağı fosil yakıtlardır. Bu partiküllerin yüzeyine yapışan poliaromatik hidrokarbonlar (PAH) gibi karsinojenler, solunum yollarında birikirler²⁹.

Ev içi havada bulunan radon gazı da akciğer kanseri gelişim riskini artırır³⁰.

Konağa ait faktörler

Genetik faktörler

Karsinojenlerin metabolizması ve aktivasyonu ile DNA'yı onarma kapasitesiyle ilişkili polimorfik özellikler kişide kanser gelişim riskini arttırabilir ya da azaltabilir³¹.

Sigara dumanında bulunan PAH gibi karsinojenler sitokrom p450 enziminin faz 1'i tarafından DNA hasarına neden olan reaktif ara metabolitlere dönüştürülürler. Glutatyon S-transferaz enzimi ise PAH'ın reaktif metabolitlerini inaktif hale getirir. Bu enzimlerde saptanan bazı polimorfizmler akciğer kanseri gelişme riskini artırır³².

Tümör supressör geni olan p53'deki mutasyonlar, küçük hücreli akciğer kanseri olgularının %90'dan, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının da %50'den fazlasında görülür³².

Akciğer hastalığının varlığı

Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski yüksek iken bu risk havayolu darlığı olan olgularda daha fazladır. Tockman ve ark³³ havayolu darlığı olan olgularda akciğer kanseri gelişme riskini olmayanlara göre 6.44 kat fazla bulmuşlardır.

Mukosiliyer klirensin havayolu darlığı olan sigara içicilerde olmayanlara göre daha fazla bozulmuş olması, KOAH'nda akciğer kanseri riskinin artışından sorumlu tutulmaktadır. Böylece karsinogenlere daha uzun süre maruz kalınacağı bildirilmiştir. Aynı şekilde KOAH'nda küçük partiküllerin daha santral havayollarına oturduğu iddia edilmektedir³⁴. Bu nedenle KOAH olgularında santral havayollarında daha sık görülen epidermoid karsinom, diğer küçük hücreli dışı kanserlere göre daha sık gelişmektedir³⁵.

Ancak bu tarz açıklamalar, KOAH'nın akciğer kanserinden önce gelişmiş olmasını gerektirir. Fakat her iki hastalığın yaş dağılımı benzerdir. Klinik bulguların gelişmesi için 15-20 yıl geçmesi gereklidir. Bu nedenle antioksidan kapasite gibi başka faktörler, bu iki hastalığın bir arada olmasına neden olabilir³³.

İdyopatik pulmoner fibroz (İPF) olgularında akciğer kanseri gelişme riski yüksektir³⁶. İPF tanılı hastalarda akciğer kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 7.3-14.1 kat daha fazladır. Sigara, mesleki ve çevresel maruziyetler gibi akciğer kanseri ve İPF için aynı etyolojik faktörlerin varlığı ve İPF'daki kronik enflamasyonun İPF hastalarında akciğer kanseri riskinin artmasının nedenleri olduğu düşünülmektedir³⁷.

Kaynaklar

- 1) Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. *Epidemiology of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed)*. Chest 2007; 132(suppl 3): 29s-55s.
- 2) Doll R, Peto R, Boreham J, et al. *Mortality in relation to smoking 50 years' observations on male British doctors*. BMJ 2004; 328: 1519.
- 3) Wynder EL, Mabuchi K, Beattie EJ. *The epidemiology of lung cancer. Recent trends*. JAMA 1970; 213: 2221-2228.
- 4) Harris JE, Thun MI, Mondul AM, Calle EE. *Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8*. BMJ 2004; 328: 72-79.
- 5) Zheng T, Holford TR, Boyle P, et al. *Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989*. Cancer 1994; 74: 1556-1567.
- 6) Wynder EL, Muscat JE. *The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology*. Environ Health Perspect 1995; 103(suppl 8): .
- 7) El-Torky M, El-Zeki F, Hall JC. *Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases*. Cancer 1990; 77: 2361-2367.
- 8) Zheng T, Holford TR, Boyle P, et al. *Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989*. Cancer 1994; 74: 1556-1567.
- 9) Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. *United States lung carcinoma incidence trends. Declining for most histologic types among males, increasing among females*. Cancer 1996; 77: 2464-2470.
- 10) Yaman M, Arı O, Sipahioğlu B, ve ark. *Primer bronş kanserinde son on yılda görülen değişiklikler*. Solunum 1993; 18: 737-742.
- 11) Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz S, ve ark. *Akciğer kanserli olgularda tümör tipi dağılımı ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998)*. Toraks Derg 2001; 2: 6-8.
- 12) Henschke CE, Yip R, Miettinen OS. *Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer*. JAMA 2006; 296: 180-184.
- 13) Sridhar KS, Raub WA. *Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients*. Chest 1992; 101: 19-25.
- 14) Westmas JL, Brandon TH. *Reducing risk in smokers*. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 284-288.
- 15) Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. *Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers*. Ann Intern Med 1993; 119: 383-390.
- 16) Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. *Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment*. Chest 2004; 125: 27-37.
- 17) Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. *The global burden of disease due to occupational carcinogens*. Am J Ind Med 2005; 48: 419-431.
- 18) Scarselli A, Scano P, Marinaccio A. *Occupational exposure and lung cancer in Italy: estimating the*

- number of workers potentially at risk. *Acta Biomed* 2008; 79(suppl 1): 24-33.
- 19) Consonni D, De Matteis S, Lubin JH, et al. Lung cancer and occupation in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 323-333.
 - 20) Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E, et al. Occupation and cancer-follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica* 2009; 48: 646-790.
 - 21) De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed* 2008; 79(suppl 1): 34-42.
 - 22) Fabrizio V, Paolo V, Kim O, et al. Occupational exposures, environmental tobacco smoke, and lung cancer. *Epidemiology* 2007; 18: 768-775.
 - 23) Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, et al. Epidemiologic evidence of cancer risk in textile industry workers: a review and update. *Toxicol Ind Health* 2002; 18: 171-181.
 - 24) Peters S, Kromhout H, Olsson AC, et al. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2012; 67: 111-116.
 - 25) Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107: 1001-1011.
 - 26) Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1409-1413.
 - 27) Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.
 - 28) Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-1141.
 - 29) Vineis P, Forastiere F, Hoek G, et al. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2004; 111: 647-652.
 - 30) Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330: 223.
 - 31) Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125(suppl): 86S-89S.
 - 32) Köktürk N, Öztürk C, Kirişoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum* 2003; 5 (özel sayı 1): 139-145.
 - 33) Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk of lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 512-518.
 - 34) Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-507.
 - 35) Papi A, Casoni G, Caramori G, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 679-881.
 - 36) Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 431-437.

Akciğer Küçük Hücreli Dışı Karsinomlarında Patolojinin Değişen Rolü

Dr. Büge ÖZ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Patolojide tümörlerin histomorfolojik ve immunfenotipik özelliklerine dayanan sınıflamalar, moleküler genetik bilgilerin de artması ile güncellenmektedir. Bu bilgiler ışığında tümör sınıflamaları ya desteklenerek geçerliliğini korumakta ya da değişmektedir. Son yıllarda giderek artan genetik ve farmakokinetik araştırmalar akciğer karsinomlarında hem tanısında hem de akciğer kanseri olan hastaların tedavi seçeneklerinde önemli değişikliklere yol açmıştır.

Son yıllarda gündeme gelen bu değişiklikler küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK) alanında olmuştur. Bu yazıda özetlenmeye çalışılacak olan gelişmeler üç ana başlık altında toplanmıştır.

1. Akciğer adenokarsinomlarında yeni histopatolojik sınıflama
2. Pratikte KHDAK' larında alt- tiplendirme ve klinik önemi
3. KHDAK' larında moleküler gelişmeler
4. Tedavi seçiminde patolojiye düşen görevler (Hedefe yönelik tedavi seçiminde patoloğun rolü)

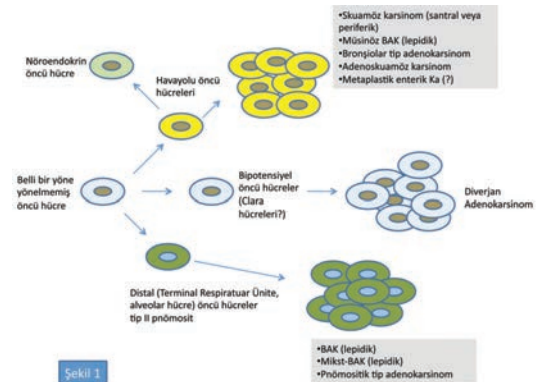
1- Akciğer Adenokarsinomlarında yeni histopatolojik sınıflama:

KHDAK ları arasında en sık görülen tip skuamöz hücreli karsinom iken, adenokarsinomlar sayı olarak artmış, hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen akciğer karsinomu alt tipi adenokarsinom olmuştur^{1,2}.

Akciğer adenokarsinomları, histopatolojik olarak çok çeşitli paternler göstermekte olup farklı paternlerin aynı tümörde bir arada bulunabildiği alt tip olma özelliğini de korumaktadır. Moleküler temelli güncel araştırmalar adenokarsinomlardaki histo-morfolojik heterogenitenin farklı öncü hücrelerden kaynaklanmalarıyla ilişkil olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca adenokarsinomların bazı

histomorfolojiye ilişkili farklı prognoza sahip olabilecekleri ortaya konmuştur²⁻⁵.

Şekil 1'deki şema Chilosi ve ark.4 Akciğer adenokarsinomlarının tümör histogenezini özetlemektedir.



Şekil 1: (4 Nolu kaynaktan modifiye edilmiştir). Akciğer adenokarsinomları öngörülen karsinogenez şeması.

Dünya Sağlık Örgütünün son Akciğer karsinomu sınıflandırması (Adenokarsinom dahil) 2004 yılında yayınlanmıştır⁶. Bu sınıflamadaki adenokarsinom alt tipleri Tablo I' de verilmektedir.

TABLO I: DSÖ Akciğer Adenokarsinomları sınıflaması⁶

Sık görülen tipler	Varyantlar
Mikst tip adenokarsinom	Fötal Adenokarsinom
Asiner adenokarsinom	Mükünöz "kolloidal" adenokarsinom
Papiller adenokarsinom	Mükünöz kistadenokarsinom
Bronkioloalveoler karsinom (BAK)	Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
Non-mükünöz Mükünöz Mikst mükünöz ve nonmükünöz	
Solid tip mükün üreten adenokarsinom	Berrak hücreli karsinom

Bu sınıflama temel olarak rezeksiyon materyallerinde saptanan bulgulara (tümörün tamamının değerlendirilebildiği olgular) göre yapılmıştır. Oysa ülkemizde ve hatta gelişmiş ülkelerde akciğer kansinomu olgularının yaklaşık %70 'i ileri evrede yakalanmaktadır. Pratikte bu olgular için patolojik tanıya, en az invazif girişimle ulaşılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla bronkoskopik biyopsi, torasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), transbronşiyal lenf bezi aspirasyonu gibi işlemler yapılmaktadır. Bu girişimler sonucu elde edilen küçük doku örnekleri yada hücrelerden patolojik tanıya ulaşılmakta, tümör rezeksiyonu yapılmadan evreleme için gerekli tetkikler yapıp tedaviye geçilmektedir.

Tablo II'de Yeni akciğer adenokarsinomlarının sınıflaması rezeksiyon materyali yanı sıra bronkoskobik biyopsi, İİAB ve her türlü sitolojik materyal için değerlendirme önerileri ile birlikte sunulmuştur^{7,8}.

Eski sınıflama temelde Hematoksilen+Eozin kesitlerindeki bulguların yorumlanmasına dayanırken yeni sınıflamada Adenokarsinomların klinik-biyolojik, radyolojik, patolojik, immunhistokimyasal ve moleküler özelliklerinin hepsini kapsayan sınıflandırma yapmak hedeflenmiştir.

Tablo: II Yeni Akciğer Adenokarsinomlarının Sınıflaması⁷

1- Preinvazif lezyonlar*	2- İnvazif Adenokarsinom	3- Varyantlar
Atipik adenomatöz hiperplazi	Lepidik patern baskın adenokarsinom	Lepidik paternli müsinöz
İn-situ adenokarsinom (≤3mm) Müsinöz Non-müsinöz Mikst müsinöz/ nonmüsinöz	Asiner patern baskın adenokarsinom	Kolloidal karsinom
Minimal invazif adenokarsinom (≤3 cm lepidik paternli, nom ≤ 5mm invazyonlu) Müsinöz Non-müsinöz Mikst müsinöz/ non-müsinöz	Papiller patern baskın adenokarsinom	Fötal (Düşük-yüksek grade)
	Solid patern baskın adenokarsinom	Enterik tip adenokarsinom

Not: Sınıflamanın 1. Bölümünde yer alan antitelerin patolojik tanısı için hala rezeksiyon materyaline ihtiyaç vardır.

Bu değişikliğin gerekliliğini gösteren klinik nedenler şu şekilde sıralanabilir:

Akciğer adenokarsinomlarının sıklığı artmış, dünyada en sık görülen akciğer kansinomu, adenokarsinom olmuştur. 1950 yılında adenokarsinom oranı %5 iken son yıllarda bu oranın %35-50'e ulaştığı bildirilmektedir⁹.

Eski sınıflamada kötü prognozlu alt tipler ile iyi prognozlu alt tipler karışık yer almaktaydı. Örneğin 5 yıllık yaşam olasılığı %100 olan BAK ile 5 yıllık yaşam beklentisi % 5-20 olan diğer invazif adenokarsinom. Yeni sınıflamada ise sık görülen alt tipler ile nadir görülenleri ayıran, prognostik özelliklerini de gözetilen bir sınıflama yapılmıştır⁸.

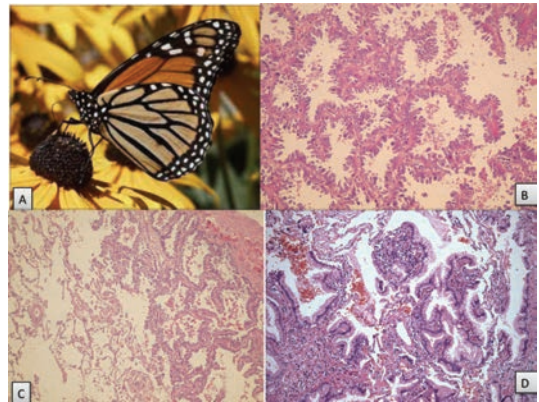
Son yıllarda akciğer kansinomlarında tedavi seçenekleri özellikle moleküler onkolojideki gelişmeler ile değişmiştir. Bu tedavilerin doğru uygulanabilmesi için tümör tiplendirmesinin doğru yapılması esastır⁹⁻¹¹.

Tümörlerin moleküler- genetik özelliklerinin farklılığı da yeni bir sınıflama gerekliliğini ortaya koymuştur.

Yeni sınıflamadaki temel değişiklikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir⁷;

1-Bronkioloalveoler kansinom isimlendirmesine son verildi, yerine lepidik patern tanımlaması getirildi.

Lepidik latince kökenli bir kelimedir. Sözlükte bakıldığında "pullu bir örtücü tabakası olan", kelebek kanatlarındaki şekiller ya da balık pulu döşenmesi anlamına gelmektedir. Patolojide . lepidik patern, tip II pnömosit ya da Klara hücrelerinden kaynaklanan tümöral epitel hücrelerinin alveol duvarlarını döşer tarzda, alveol septumları invaze olmadan yayılması anlatılmaktadır. (Resim 1)

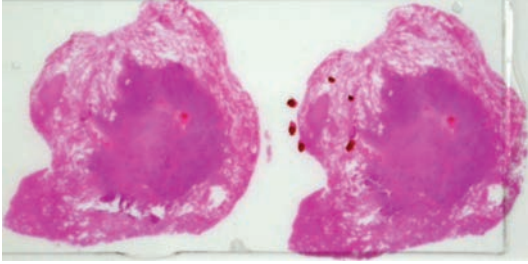


Resim 1 : (A) Lepidik patern anlaşılması için kelebek kanatlarındaki şekile benzetme yapılmaktadır. (B) Akciğer periferik alanında alveol duvarını döşeyen, alveol bazal membranını aşmamış lepidik paternli adenokarsinom (=eski non-müsinöz BAK). (H+E x 200) (C) Resmin sol yarısında normal alveol yapısı ve sağ yarısında ise lepidik paternli non-müsinöz adenokarsinom (H+E X 80). (D) Lepidik paternli müsinöz adenokarsinom (H+E x 100).

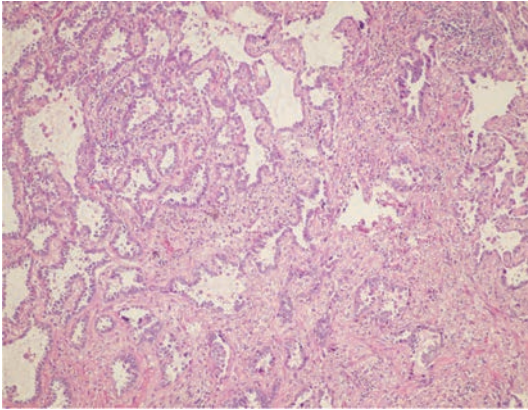
2- Bronkioloalveoler karsinomlar (BAK) 5 farklı alt gruba ayrıldı. Non-müsinöz BAK yeni sınıflamada 3 farklı yere bölündü; A) İn-situ adenokarsinom (İSA) (bunların çoğu non-müsinöz tipte olup sadece küçük bir bölümü müsinöz tipte oluyor). B) Minimal invazif adenokarsinom. C) Lepidik paternli invazif adenokarsinom.

İn-situ adenokarsinom tanısı verilirken lezyon boyutu çok önemli. Tümörlerin tamamı örneklenmeli, stromal invazyonun olmadığı kesinleştirilmelidir.

3- Minimal invazif adenokarsinom (MİA) yeni bir alt grup olarak sınıflamaya eklendi. Bu karsinom ≤ 3 cm boyutta, 5 mm'den daha az stromal invazyon alanı bulunan, lepidik paternli adenokarsinom olarak tariflendi. (Resim2A ve 2B)

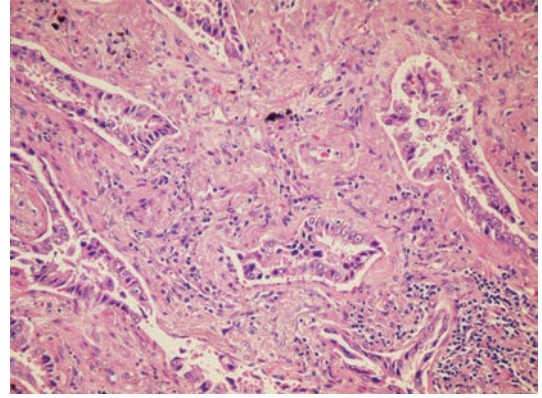


Resim 2: (A) Lepidik paternli 3cm altında boyuta sahip minimal invazif adenokarsinomun lam üzerinden makroskopik resmi, karsinomun alanı mavi çizgi ile işaretlenmiştir.



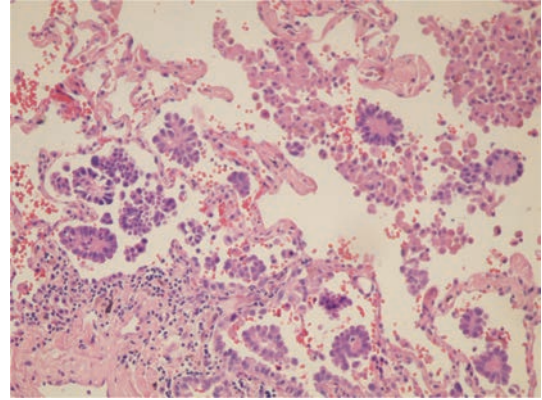
Resim 2: (B) aynı karsinomda sol-üst kısımda lepidik paternli non-invazif alan ile sağ-alt köşede stromal invazyon izlenmektedir (H+E X 100).

4- İnvazif adenokarsinomlarda mikst paternli alt grup kaldırdı. DSÖ 2004 sınıflamasına göre tüm akciğer adenokarsinomlarının %80-90'ı bu gruba girmektedir. Yeni sınıflamada tümörlerin en baskın olan patterne göre isimlendirilmesi (Resim 2 C) ve eğer başka paternler de mevcut ise bu paternlerin semikantitatif olarak saptanıp, en az %10 ise, oran verilerek sırasıyla raporda belirtilmesi önerildi. (Resim 2 C)



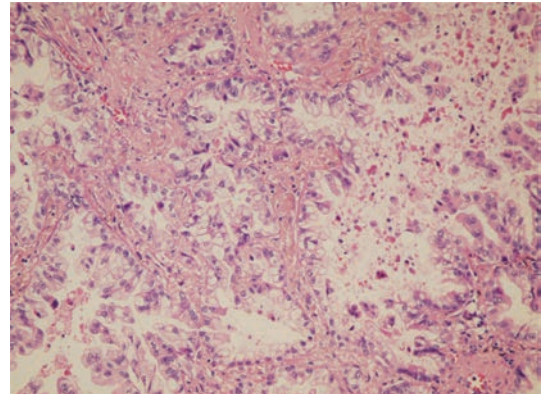
Resim 2: (C) Asiner paternli adenokarsinom (H+E x200).

6- Ortasında fibrovasküler kor bulunmadan papiller yapı oluşturan karsinomlar "Mikropapiller karsinom" olarak sınıflamaya eklendi Mikropapiller tip adenokarsinomun kötü prognoz gösteren tip olduğu vurgulanmaktadır. (Resim 2D)



Resim 2: (D) Alveol boşluğunda Mikropapiller paternli adenokarsinom yayılımı (H+E X 200).

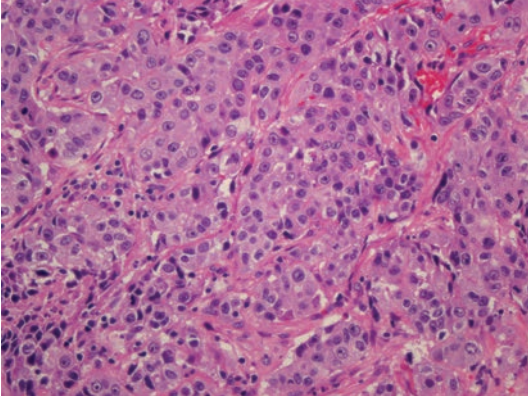
7- Müsinöz tip BAK iki gruba ayrılmış durumdadır: A) Çok nadir olan, noninvazif tümörlerden müsinöz tip İSA ve B) Varyantlar arasına yerleştirilen, lepidik paternde yayılım gösteren Müsinöz tip karsinom. (Resim 2E).



Resim 2: (E) Solid paternli adenokarsinom (H+E X 200).

8- Eski sınıflamada varyant kategorisinde yer alan müsinöz kistadenokarsinom ve koloidal karsinom tek isimde birleştirilmiştir. Lepidik büyüme patterni gösteren müsinöz tümörler KRAS mutasyonu gösteren ve daha sık multisentrik olabilen tümörlerdir.

9- Berrak hücreli adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom sınıflamada yer almamaktadır. Neden olarak bu tür histomorfolojik değişikliklerin birçok adenokarsinom tipinde (asiner, papiller ve solid tip (Resim 2F) fokal olarak görülebilmesi ve bu morfolojik özelliğin pür olduğu adenokarsinomların son derece nadir olması gösterilmektedir. Ancak fokal de olsa bu değişikliğin saptandığı tümörlerde bunun raporda belirtilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. (Resim 2F)



Resim 2: (F) Müsinöz asiner paterli adenokarsinom (H+E x200).

10- Morfolojik, immun-fenotipik (CK20+, CDX2+, TTF1-) olarak kolonik adenokarsinomlarla aynı özelliklere sahip adenokarsinomlar Enterik tip adenokarsinom olarak sınıflamaya eklenmiştir. Akciğerde nadir görülen bir karsinom tipidir; bu tip karsinom tanısı verilirken kolonda adenokarsinom bulunmadığının verifiye edilmesi gerekmektedir.

2- Pratikte KHDAK' larında alt- tiplendirme ve önemi:

Dünya Sağlık Örgütü 2004 Akciğer karsinomları sınıflaması daha önce de belirtildiği gibi rezeksiyon materyallerinde tümörün bütün halinde değerlendirilmesi ile yapılabilecek bir sınıflamadır. Ancak pratikte olguların patolojik tanısı küçük doku örnekleri ile konmaktadır. Bu nedenle son yıllara kadar küçük örneklerde tanıya gidilirken 'küçük hücreli karsinom' ve 'küçük hücreli dışı karsinom' ayrımını yapmak yeterli sayılıyordu. Ancak son yıllarda akciğer karsinomlarının tedavisindeki gelişmeler KHDAK' larının alt

tiplendirmesinin mümkün olduğunca doğru bir şekilde yapılmasını gerektirmektedir⁸⁻¹⁰.

Örneğin, platin bazlı tedavilerden Karboplatin'in adenokarsinomlarda, Sisplatin'in ise skuamöz hücreli karsinomlarda daha etkin olduğunun gösterilmiş olması alt tip tayininin önemini gösteren nedenlerden biridir^{10,12,13}.

Ayrıca vasküler büyüme faktörü reseptörü inhibitörü olan Bevacizumab teavisi alan skuamöz hücreli karsinom olgularında masif kanama ile ölümlerin görüldüğünün bildirilmesi alt tiplendirme yapılmasının gerekliliğini gösteren çarpıcı bir diğer örnek olarak verilebilir¹²⁻¹³.

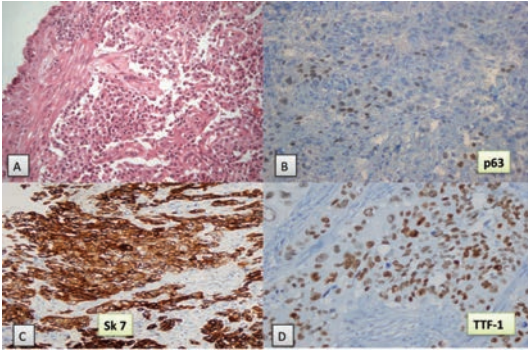
Literatürde küçük biyopsi örneklerinde ya da sitolojik materyallerde kesin tanı vermenin zor olduğu bilinen bir gerçektir. Sadece Hematoksilen-Eozin boyası ile kesin tip tayininin adenokarsinomlar için gland formasyonu ve/veya intrasitoplazmik müsin varlığı, skuamöz hücreli karsinom için ise intrasitoplazmik keratin ve intersellüler köprü (desmozom) gibi histo-morfolojik özelliklerin seçilebildiğinde doğru olacağı vurgulanmaktadır⁷. Bunların izlenemediği olgularda tip tayini için konvansiyonel histokimya (PAS, D-PAS ve Müsin boya) ve immünohistokimyasal boya yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir^{7-10,14}.

İmmünohistokimyasal yöntemlere başvurulması gerektiğinde immün-boya panel şeklinde uygulanması önerilmektedir. Panelde skuamöz hücreli karsinomlar için, en sık kullanılan belirleyiciler: sitokeratin 5-6, p63, desmokolon, yüksek molekül ağırlıklı keratin, 34beta E12 ve desmokolon tür. Adenokarsinom için ise Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1) ve Napsin A, Sürfaktan protein, Sitokeratin 7 ve Karsino-embriyonik antijen (CEA) en fazla önerilen primer antikorlardır¹⁵⁻²³.

Biyopside ya da sitolojik materyalde, tümör hücre oranı düşük materyalde daha sonrasında moleküler çalışma için de saklayabilmek amacıyla 2' li immünohistokimyasal panel uygulanması önerilmektedir. Bu panel için öncelikli seçilecek antikorlar nükleer pozitif olanlar; TTF-1 (adenokarsinom için) ve p63 (skuamöz hücreli karsinom için) olmalıdır^{7,16,18}. Sonuçlar tatminkar değil ise daha sonra 2 ya da fazla primer antikor eklenebilir.

Az diferansiye bir karsinomda tümör örneği daha büyük ise ve zaman kaybını önlemek amacıyla baştan 4'lü panel uygulanacak ise, nükleer boyanma gösteren TTF-1 ve p63 yanı sıra sitoplazmik boyanan Napsin A veya CEA (Adenokarsinom için) ve sitokeratin 5-6 (Skuamöz hücreli karsinom için) immüno belirleyicilerinin seçilmesi önerilerin başında gelmektedir^{24,25}. Resim 3 de bronkos-

kobik biyopside, az diferansiye bir karsinomda immun-histokimyasal inceleme ile tanıya gidişin örneği verilmiştir (Resim 3 A,B,C,D).



Resim 3: (A) Bronş duvarında supepitelyal az diferansiye küçük hücreli dışı karsinom infiltrasyonu (H+E x 80). (B) tümör hücrelerinde seyrek nükleer p63 pozitifliği (Ipx x 200). (C) tümör hücre sitoplazmalarında kuvvetli ve yaygın sitokeratin 7 pozitifliği (IPX X 200). (D) Tümör hücrelerinde yaygın intranükleer TTF-1 pozitifliği (Ipx Dako x 200).

Patolojik incelemede p63 ile pozitifliği değerlendirirken dikkatli olunmalıdır; p63 myoepitel hücrelerini de boyamaktadır, adenokarsinomlarda da az miktarda hücrede pozitif boyanma saptanabilir. Bu nedenle sadece fokal bir boyanma elde edilmiş ise bunu skuamöz hücreli karsinom tanısı vermek için yeterli kabul etmek gerekir. Ayrıca tüm akciğer kaynaklı adenokarsinomlar TTF-1 pozitif değildir; bu primer antikor ile negatif boyanma elde edilmesinin akciğer kaynaklı adenokarsinom olasılığını kesin keza ekarte etmediği unutulmamalıdır^{26,27}. Literatürde akciğer kaynaklı adenokarsinomlarının yaklaşık %90'ı TTF-1 ve/veya NapsinA pozitif bulunmuştur²⁸.

Son yayınlarda p63'ün özel bir klonu olan Δp63'ün skuamöz hücreli epitel belirleyicisi olarak oldukça spesifik olduğu bildirilmektedir³⁰.

Sitolojik materyallerde immunhistokimya uygulayabilmek için hücre bloğuna ihtiyaç vardır. Bu nedenle sitolojik materyal ile tanıya gidilmesi durumunda hücre bloğu oluşturabilecek kadar materyal elde edilmesini sağlamaya çalışılmalıdır.

Tüm çabalara rağmen bazı olgularda patolojik tanıda küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) NOS tanısından ileri gidilemeyebileceği de akılda tutulmalıdır⁷⁻¹⁰.

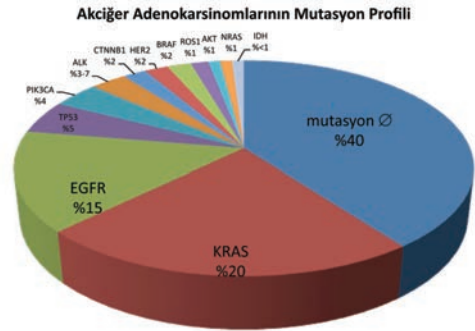
Materyal miktarının önemine moleküler gelişmeler ve uygulamalar konusuna gelindiğinde yeniden değinilecektir.

3- KHDAK' larında moleküler gelişmeler ve KHDAK hastalarının tedavi seçiminde patoloğa düşen görevler:

Son 10 yılda hedefe yönelik tedavilerin pratik hayata girmesi ile bir çok kanserde kişiye özgü tedavi seçeneklerinde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır. Hedefe yönelik tedavide kullanılan bu ajanlar konvansiyonel onkolojik ajanlara oranla çok daha etkili ve daha az toksik etkiye sahiptir³⁰⁻³².

KHDAK' larında bu alandaki ilk gelişme Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR) genindeki bazı mutasyonların, seçici Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKI) için hedef olduğu, bu mutasyonlara sahip olgularda küçük moleküllü TKI olan Erlotinib ve Gefitinib isimli ajanlara yanıt verdiği gösterilmiştir³³⁻³⁶.

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık yarısında (%40-55'inde) birbirini dışlayan tek bir yönlendirici mutasyon olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır³⁰⁻³². KRAS ve EGFR mutasyonları en eski bilinen, birbirini dışlayan mutasyonlardır. Diğer birbirlerini dışlayan mutasyonlar ALK, HER2, PIK3CA, BRAF, ROS-1, AKT1 mutasyonlarıdır. Ancak adenokarsinomların %40-45' indeki yönlendirici genetik değişikliği bilmemekteyiz. Bilinen mutasyonlar ve yaklaşık oranları Şekil 2'de özetlenmiştir.

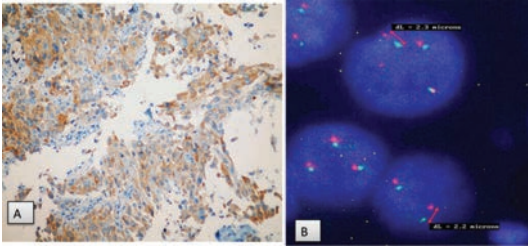


Şekil 2: Akciğer adenokarsinomlarında saptanan birbirini dışlayan mutasyon profili.

Akciğer adenokarsinomlarında en fazla saptanan mutasyon, KRAS mutasyonudur. Değişik serilerde akciğer adenokarsinomunda %20-25 oranında KRAS mutasyonu saptanmıştır. KRAS mutasyonu, sigara içen kişilerde, Batı toplumlarında ve histopatolojik olarak müsünöz adenokarsinomlarda sık görülür. KHDAK' larında 2. kromozomda Egzon 12-13'de en sıkır³⁰.

Pratikte mutant K-RAS genetik yapısına sahip adenokarsinomlar için henüz hedefe yönelik tedavi yoktur. Ancak KRAS mutasyonu pozitifliği TKI' lerine dirençli, kötü prognoz gösteren hastalık anlamına gelmektedir. Bu nedenlerle KHDAK' lu hastalarda tedavi planlanır-

fomalar arasında ALK'nın adını aldığı Anaplastik büyük hücreli lenfoma olgularında ya da İnflamatuar myofibroblastik tümör olgularında olduğu gibi uygun, duyarlı bir primer antikor ile, immunhistokimyasal yöntemle göstermek olasıdır. Ancak günümüzde akciğer karsinomlarında izlenen tüm ALK mutasyonlarını sağlıklı bir şekilde pozitif olarak saptayan primer bir antikorun ticari satışı henüz yoktur⁵¹. Bu konuda çalışmaların devam ettiği bilinmektedir. Yeni primer antikor arayışı yanı sıra immunhistokimya ve FISH sonuçlarını körele eden ve skorlama sistemi kullanarak uygulama önerisi vardır⁵². Bugün için hastaların seçiminde immunhistokimya yeterince duyarlı olmadığından FDA, zahmetli ve teknik problemler çıkarabilen FISH yöntemi ile ALK değerlendirmesini altın standart olarak vermektedir^{30,48}. Resim 5 de CTF Patoloji Anabilim Dalında ALK mutasyonu pozitif bir hastaya ait immunhistokimyasal pozitiflik (Resim 5A) ve aynı hastanın Break-apart şeklindeki ALK mutasyonunu gösteren FISH sonucuna ait fotoğraf (Resim 5B) yer almaktadır.



Resim 5: (A) ALK mutasyonu gösteren olguda immunhistokimyasal sitoplazmik ALK pozitifliği (İPX Novacastra 5A4 X 200) (B) FISH metoduyla aynı olguda saptanan ALK mutasyonu (Abbott-Vysis)

İnsülin reseptör ailesinden olan ROS1 diğer bir TKI'dür. Akciğer adenokarsinomlarında çok düşük oranda, %1-2 oranında ROS1 mutasyonu bildirilmektedir⁵³. ALK mutasyonlarında olduğu gibi ROS1 için de Akciğer adenokarsinomlarında değişik gen bölgeleri ile (en sık CD74-ROS1 ve SLC34A2-ROS1 partnerleriyle) füzyon oluşturarak mutant hale gelir ve yine en kolay FISH yöntemi ile tetkik edilebilir^{53,54}. ROS1 füzyon mutasyonu genç hastalarda ve sigara içmemiş ya da az içmiş hasta popülasyonunda daha sıktır⁵³. Preklinik çalışmalarda ROS1 mutasyonu olan olguların da tıpkı ALK mutant olanlar gibi Crizotinip tedavisinden yanıt alabildikleri bildirilmektedir^{53,54}.

TKI ile tedavi edilen hastalarda ya baştan (=primer) yada önce etkin olan TKI tedavisinin 6-12 aylarında gelişen (=sekonder) direnç görülebilir. Primer direnç ile ilişkili olduğu bildirilen genetik değişiklikler daha önce de vurgulandığı gibi KRAS mutasyonu, farklı EGFR mutasyon tipi (öz. Exon 20'de insersiyon), BRAF mu-

tasyonudur^{30,55}. Sekonder direnç ise sıklıkla ikincil EGFR mutasyonları (Ekson 18'de T790M) ya da MET amplifikasyonu ile birlikte görülebilmektedir^{30,55}.

MET (Mezenkimal Epidermal Transisyon Faktörü) TK aktivitesinde onkoprotein olarak rol oynayan bir transmembran reseptördür. RAS/RAF/MEK ve PI3K/AKT/mTOR yolağının aktivasyonunda "downregülasyon" rolü vardır^{55,56}. MET amplifikasyonu sekonder TKI direncinde rol oynar, kötü prognoz göstergesidir^{30,56}. MET amplifikasyonu tümör dokusunda FISH yöntemi ile saptanabilir. Seçilmemiş KHDAK popülasyonunda %1-7 oranında görülebildiği bildirilmektedir. Anlaşılacağı gibi somatik EGFR mutasyonu ve MET amplifikasyonu diğerlerinden farklı olarak birbirini dışlayan değil, bir arada görülebilen mutasyonlardır³⁰.

BRAF mutasyonu KHDAK'larında %1-3 oranında görülen mutasyondur⁵⁷. Sigara içen hastalarda saptanır⁵⁹. Malign melanomda olduğu gibi tirozin kinaz domain egzon 15 de (V600E) ve egzon 11de mutasyon gösterilmiştir^{57,58}. Mutant BRAF kinaz aktivitesinin artışına ve in-vitro transformasyonuna neden olur^{60,61}. Bunun sonucunda TKI' lerine yanıt azalacaktır. BRAF mutasyonu daha çok papiller tip adenokarsinom ile birlikte görülmektedir⁶³. ve bu genetik mutasyonun araştırılması istendiğinde tümör dokusundan DNA bazlı genetik incelemeler ile araştırılmalıdır.

HER2 mutasyonu KHDAK'larında %2-4 oranında saptanan mutasyondur⁶³. En sık egzon 20'de in-frame insersiyon tarzında somatik mutasyon izlenir. DNA bazlı genetik incelemelerle ortaya konulabilir. En sık lepidik paternle birlitlik gösterir⁶³. HER2 mutasyonu sigara içmemiş, kadın hastalarda daha sıktır⁶⁴.

Günümüz uygulamasında non-skuamöz KHDAK için hedefe yönelik tedavi planlamasında rutine girmiş 2 moleküler araştırma vardır. Bunlar EGFR mutasyon durumu ve ALK gen değişikliği saptanmasıdır. EGFR için standart, tümör DNA'sından moleküler çalışma ve ALK için de öncelikle FISH uygulamasıdır. Her iki araştırma da taze ya da parafin takipli rezeksiyon materyalleri, bronkoskobik biyopsi, metastatik odaklardan biyopsi, hücre bloğu oluşturulabilmiş İİAB ve diğer sitolojik materyellerinden yapılabilir. Ön önemli faktör DNAsı iyi korunabilmiş yeterli tümör içeren örnekler olmasıdır. DNA elde edilmesi daha önce işlem görmüş (kesit alınıp boyanmış) lamlardan bile yapılabilir. Ancak FISH metodunu uygulayabilmek için parafin bloğa, ya da boya uygulanmamış tümör içeren yayma preparatlara ihtiyaç vardır. Nekrotik alanlar içeren, daha önce asid muamelesi görmüş doku ya da aşırı inflamasyonlu do-

kulardan işlem yapmaktan kaçınılmalıdır. Avrupa akciğer patolojisi çalışma grubu ve ABD'den birçok kanser merkezi bu işlemlerin patolojik denetiminde moleküler patoloji laboratuvarlarında yapılması önerisinde birleşmektedir^{30,55,56,65,66}.

Buraya kadar anlatılan, hastaların hedefe yönelik tedavi seçiminde bu gün uygulanan ve gelecek vadeden moleküler çalışmalar Akciğer adenokarsinomları dahil, non-skumöz tipte KHDAK için idi.

Ancak henüz uygulamaya geçmemiş olmakla birlikte yakın gelecekte skumöz hücreli karsinom olguları için de hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin olduğunu gösteren moleküler çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır^{67,68}. Bunlardan FGFR1, DDR2, EGFRvIII ve IGF gen değişiklikleri öne çıkanlardır⁶⁸. Henüz bu genetik değişikliklerin yönlendirdiği hedefe yönelik tedavi ajanları araştırma aşamasındadır.

Yukarıda akciğer karsinomlarının tanı ve tedavisinde devrim olarak nitelendirilebilecek değişiklikler ve rutin uygulamalar özetlenmiştir. Patologların, özellikle Akciğer patoloğlarının bu değişikliklerden haberdar olması gereklidir ve geleceğin "kişiye özel tedavi" uygulamasında medikal ekibin içinde yerini almalıdır. Hastaların durumuna göre tanı sırasında özellikle küçük doku örneklerinden tanı konuyorsa dokuyu ekonomik kullanmalı, bu dokuların tedavi aşamasında yapılacak genetik çalışmaların yapılabilmesi için gerekli olduğu unutulmalıdır. Tümör dokularından yapılacak genetik çalışmalar patolojik önderliğinde planlanıp uygulanmalıdır.

Kaynaklar:

- 1) Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005;117:294-299.
- 2) Motoi N, Szoke J, Riely GJ, et al. Lung Adenocarcinoma: Modification of WHO Mixed subtype to include the major histologic subtype suggest correlation between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutation and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:810-827.
- 3) Noguchi M, Morikawa A, et al. Small Adenocarcinoma of the Lung. *Cancer* 1995;75:2844-52.
- 4) Chilos M, Murer B. Mixed adenocarcinomas of the lung: place in new proposals in classification, mandatory for target therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(1):55-65.
- 5) Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology*. 2009;54, 12-27.
- 6) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. *Pathology & Genetics. Classification of Tumours of the lung, pleura thymus and heart*. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- 7) Travis WD, Brambilla E, et al. State of Art: concise review. *International Association for the study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma*. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244-285.
- 8) Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer Based on Small Biopsies and Cytology. A paradigm shift (editorial) *J Thorac Oncol*. 2010;5: 411-414.
- 9) Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LR, Laucirica R, Ro JY, Kerr KM. Revolution in lung cancer: New challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:110-116.
- 10) Kerr, K. M. Personalized medicine for lung cancer: new challenges for pathology. *Histopathology*, 2012;60: 531-546. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03854.x
- 11) Hirsh F, Spreafico A, et al. Prognostic and predictive role of histology in advanced Non-small cell Lung Carceni A literature Review. *J Thoracic Oncology*. 2008; 3:1468-81.
- 12) Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22: 2184-2191.
- 13) Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 2542-2550.
- 14) Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J. Thorac. Oncol*. 2010; 5: 442-447.
- 15) Kaufmann O, Fietze E, Mengs J et al. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. *Am. J. Clin. Pathol*. 2001; 116: 823-830.

- 16) Wu M, Wang B, Gil J et al. p63 and TTF-1 immunostaining. A useful marker panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 119: 696–702.
- 17) Au NHC, Gown AM, Cheang M et al. p63 expression in lung carcinoma. A tissue microarray study of 408 cases. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2004; 12: 240–247.
- 18) Shtilbans V, Szporn AH, Wu M et al. P63 immunostaining in destained bronchoscopic cytological specimens. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32: 198–203.
- 19) Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK5/6 and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2007; 15: 415–420.
- 20) Khayyata S, Yun S, Pasha T et al. Value of p63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn. Cytopathol.* 2009; 37: 178–183.
- 21) Rossi G, Marchioni A, Milani M et al. TTF-1, cytokeratin 7, 34 β E12 and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 122: 884–893.
- 22) Monica V, Ceppi P, Righi L et al. Desmocollin-3: a new marker of squamous differentiation in undifferentiated large-cell carcinoma of the lung. *Mod. Pathol.* 2009; 22: 709–717.
- 23) Conde E, Angulo B, Redondo P et al. The use of p63 immunohistochemistry for the identification of squamous cell carcinoma of the lung. *PLoS ONE* 2010; 5: e12209.
- 24) Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15-25.
- 25) Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ et al. Evaluation of Napsin A, Citokeratin 5/6, and thyroid Transcription Factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:155-162.
- 26) Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:384-396.
- 27) Comperat E, Zhang F, Perrotin C et al. Variable sensitivity and specificity of TTF-1 antibodies in lung metastatic adenocarcinoma of colorectal origin. *Modern Pathol* 2005;18:1371-1376.
- 28) Turner BM, Cagle PT, Sainz IM et al. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than Thyroid Transcription Factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:163-171.
- 29) Romano R-A, Ort K, Birkaya B et al. An active role of the Δn isoform of p63 in regulating basal keratin genes K5 and K14 directing epidermal cell fate. *PLoS ONE* 4(5):e5623.
- 30) Dacic S. Molecular diagnostics of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:623-829.
- 31) Hirsch FR, Wines MW, Gandara DR, Bunn PA Jr. The tissue is the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Oct 15;16:4909-11.
- 32) Cheng H, Xu X, Costa DB, Powell CA, Halmos B. Molecular testing in lung cancer: the time is now. *Curr Oncol Rep.* 2010 Sep;12:335-48.
- 33) Dacic S, Shuai Y, et al. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern Pathology* 2010; 23:159-168.
- 34) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung Cancer: Correlation with clinical response to Gefitinip therapy. *Science* 2004;304:
- 35) Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Otori P, Nikiforova M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2010 Feb;23:159-68.
- 36) Lynch, T. J. , D. W. Bell , R. Sordella , et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004. 350:2129–2139.
- 37) Pao, W. , V. Miller , M. Zakowski , et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004. 101:13306–13311.
- 38) Vazquez M, Carter D. et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: Histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer* 2009; 64: 148–154.

- 39) Blons H, Côté J-F, Le Corre D , et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1309–1315.
- 40) Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T . EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:633–639.
- 41) Zakowski MF, Hussain S, Pao W , et al. Morphologic features of adenocarcinoma of the lung predictive of response to the epidermal growth factor receptor kinase inhibitors erlotinib and gefitinib. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:470–477.
- 42) Dacic S, Shuai Y, Yousem SA, Ohori NP, Nikiforova MN . Clinico-pathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2010;23:159–168.
- 43) Motoi N, Szoke J, Riely GJ , et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:810–827.
- 44) Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K , et al. Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer.* 2009;63:235–240.
- 45) Shim HS, Lee DH, Park EJ, Kim SH . Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the upcoming International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Adenocarcinoma Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:1329–1334.
- 46) Dacic S. Lung Carcinoma morphology or mutational profile. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 12421243.
- 47) Febbo P, Ladanyi M, Aldape DK et al. NCCN task force Report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *JNCCN* 2011;9 (supp5):1-33.
- 48) Pirker, R. , F. J. Herth , K. M. Kerr , et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol* 2010. 5:1706–1713.
- 49) Soda, M. , Y. L. Choi , M. Enomoto , et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007. 448 (7153):561–566.
- 50) Rodig, S. J. , M. Mino-Kenudson, S. Dacic, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009. 15:5216–5223.
- 51) Mino-Kenudson, M. , L. R. Chirieac , K. Law , et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1561–1571.
- 52) Yi ES, Boland J Maleszewski JJ et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma *J Thorac Onc* 2011;6:459-465.
- 53) Bergethon K, Shaw At, Ou Sh, et al. ROS1 rearrangement define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.*2012;30:863-70.
- 54) Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in Non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-4579.
- 55) Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB et al. Novel therapeutic targets in non-small cell lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1601-1612.
- 56) Cagle PT, Chirieac LR. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med*2012;136:504-509; doi:10.5858/arpa.2011-0618-RA.
- 57) Brose MS, Volpe p, Feldman M et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma.
- 58) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human Cancer. *Nature* 2002;27;417(6892)949-54. Epub 2002 Jun 9.
- 59) Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.*2011;29:2046-51. Epub 2011 Apr 11.
- 60) Gandhi J, Zhang J, Xie Y, et al. Alterations in genes of the EGFR signaling pathway and their relation to EGFR tyrosine kinase inhibitor sensitivity in lung cancer cell lines. *PLoS One* 2009;4(2):e4576. Epub 2009 Feb 24.
- 61) Pratilas CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008;68:9375-9383.

- 62) Yousem AS, Nikiforava M, Nikiforov Y. Histopathology of BRAF-V600E-mutated lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*;2008;52:1317-1321.
- 63) Buttitta F, Barasi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinoma with bronhioloalveolar features. *Int J Cancer* 2006; dec 1;119:2586-2591..
- 64) Tomizava k, Soda k, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancer. *Lung Cancer*; 2011;74:139-44.
- 65) Pirker R, Herth FJ, Kerr Km et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer- results from European workshop. *J Thorac Onc* 2010;5:1706-1713.
- 66) Mock H, Blank PR, Dietel M, et al. Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch* 2012;460:3-8.
- 67) Ohashi K, Pao W. A new target for therapy in squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Discovery* 2011;1:23-24
- 68) Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discovery* 2011;1:78-89.

Akciğer Kanseriinde TNM Evrelemesi ve Prognoz

Dr. Ersan Atahan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Akciğer kanseri mortalitesi yüksek ve tüm maligniteler arasında en sık görülen bir hastalıktır. Akciğer kanserinin tedavisinde ilk adım hastalığın evrelemesinin doğru yapılmasıdır. Tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sistemi küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, hastalığın evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul edilmiş bir sistemdir. Hastalığın evrelendirilmesi yanı sıra, tedavi biçimini ve sağkalımı belirlemek için önemli ve gereklidir. TNM evreleme sisteminde T tümörün boyutunu ve yerleşimini, N bölgesel olan ve olmayan lenf nodu tutulumunu ve M ise metastazı tanımlamaktadır.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Örgütü (IASCL), 1997 yılında tanımladığı kılavuzun, yeni kanıtlar doğrultusunda eksiklerini ve yetersizliklerini gidermek amacıyla 2002 yılında güncellenmiştir. 1990-2000 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı konularak takip ve tedavisi yapılan 20 ülkeden 100.869 hasta verisi incelenerek oluşturulan 7. TNM evreleme sistemi 2009 yılında yeniden güncellenmiştir.^{1, 2, 3.}

Tümör (T) özelliklerine göre evreleme

Tümör boyutunun hastanın sağ kalımına etkisi açısından yapılan incelemelere göre farklı boyutlardaki tümörün farklı sağkalıma sahip olduğu görülmüştür. Primer tümör boyutunun 2, 3, 5 ve 7 cm boyutlarında olmasının, istatistiksel olarak farklı sağkalım sürelerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tümör evrelemesinde boyutlar dikkate alınmış ve ≤ 3 cm olanlar T1, 3 ile 7 cm arındakiler T2 ve >7 cm olanlar ise T3 olarak sınıflandırılmıştır⁴.

Tümör boyutu dışında, tümörün bronş sisteminde lokalizasyonu ve ana karinaya yakınlığı, plevrayla ilişkisi, toraks içi diğer anatomik yapılarla ilişkisi ve uydu (sa-

www.tksv.gov.tr

tellit) nodüllerinin varlığı da T evrelemede göz önüne alınmıştır. Buna göre;

Tx : Primer tümörün değerlendirilememesi , ya da balgam sitolojisinde veya bronş lavajında malign hücreler saptanmasına karşın görüntüleme yöntemleriyle ve bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

T0 : Primer tümör belirtisi yok

Tis : Karsinoma in situ

T1 : En geniş çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronştan tutulum yok)

T1a : En geniş çapı ≤ 2 cm olan tümör

T1b : En geniş çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm olan tümör

T2 : Tümörün en geniş çapı > 3 cm fakat 7 cm'den küçük veya

• Karinaya 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulumu

• Visseral plevra invazyonu

• Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a : En geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm olan tümör

T2b : En geniş çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm olan tümör

T3 : En geniş çapı > 7 cm veya

• Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma , frenik sinir , mediastinal plevra , paryetal perikard invazyonu

• Tümör ana bronştan karinayı tutmadan 2 cm' den daha yakın mesafede

• Tümörle aynı lobda uydu nodül

• Tüm akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör

T4 : Tümör herhangi büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi, karina gibi yapılardan birini invaze etmesi veya

- Aynı akciğer farklı lobda uydu nodül

Tablo 1.Yeni TNM sistemine göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri evreleri

Kanser evresi	Tümör (T)	Lenf bezi (N)	Metastaz (M)
Gizli karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
	T1a, b	N1	M0
Evre IIA	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T1a, b	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
Evre IIIA	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1a, b

Daha önce T4 olarak değerlendirilen aynı lob içinde uydu tümörlerin yaşam sürelerinin diğer nedenlerle T4 olarak sınıflandırılan gruplardan daha iyi olması ve T3 sınıftaki gruplarla benzer sağkalım göstermesi nedeniyle T3 olarak değerlendirilmesi kararlaştırılmıştır⁴. Aynı tarafta farklı loblarda uyd tümörler T4 olarak değerlendirilirken daha önceki evreleme kılavuzunda T4 olarak kabul edilen malign plevra sıvısı varlığının sağkalımı anlamlı olarak azalttığı görülerek metastaz M1a olarak değerlendirilmesi kararlaştırılmıştır⁴.

Son TNM evreleme kılavuzu olmayan frenik sinir tutulumu T3, rekürren larengeal sinir tutulumu ise T4 olarak kabul edilmiştir.

Bölgesel lenf bezi (N) tutulumuna göre evreleme

Lenf bezi tutulumu tanımlamasında dünya genelinde iki farklı lenf bezi haritası kullanılmaktadır. ATS, Mountain-Dresler (MD-ATS) haritalama sistemini önermektedir. Japonya ekolü ise Naruke lenf haritasını kullanmaktadır. MD-ATS lenf bezi haritası radyolojik referansları temel alırken Naruke ise cerrahi referansları temel alır. Bu iki harita arasında en önemli fark subkarinal alanda yer alan lenf bezlerinin değerlendirilmesidir. MD-ATS subkarinal lenf bezini N2 olarak kabul etmektedir ancak Naruke bu lenf nodunu 10. istasyon N1 olarak tanımlamaktadır. Yeni TNM sistemi hazırlanırken bu iki lenf bezi değerlendirmesini birleştirilerek tüm

dünyada kullanılacak ortak bir haritalama sistemi oluşturulmuştur^{5,6,7}.

Yeni haritalama sisteminde lenf bezlerinin istasyonlar tanımı altında gruplandırılmış ve 6 zona (bölge) ayrılarak değerlendirilmiştir:

1.Üst zon:

1. istasyon -> Alt servikal, supraklavikular ve sternal çentik lenf bezleri

2. istasyon -> Üst paratrakeal lenf bezleri

3. istasyon -> Prevasküler ve retrotrakeal lenf bezleri

4. istasyon -> Alt paratrakeal lenf bezleri

2. Aortikopulmoner zon:

5. istasyon -> Subaortik lenf bezleri (Aortikopulmoner pencere)

6. istasyon -> Paraaortik lenf bezleri (asendan aorta veya frenik)

3. Subkarinal zon:

7. istasyon -> Subkarinal lenf bezleri

4. Alt zon:

8. istasyon -> Paraözefageal lenf bezleri

9. istasyon -> Pulmoner ligaman lenf bezleri

N1 lenf bezleri

5. Hiler zon:

10. istasyon -> Hiler lenf bezleri

11. istasyon -> İnterlobar lenf bezleri

6. Periferik zon:

12. istasyon -> Lober lenf bezleri

13. istasyon -> Segmental lenf bezleri

14. istasyon -> Subsegmental lenf bezleri

Tutulan lenf bezlerinin lokalizasyonu ve sayısının sağkalım üzerine etkisi olduğundan lenf bezleri bu açıdan (N1,N2 ve N3) gruplandırılmıştır. Örneğin tek N1 olan olgular ile multipl N1 olan olgular sağkalım açısından karşılaştırıldığında tek zonda N1 olanların yaşam sürelerinin daha iyidir. Multipl zonda N1 olanlar ile tek zon N2 olanlar arasında sağkalım farkı olmadığı görülmüştür⁶. Ancak oluşturulacak yeni sınıflamada lenf bezlerinin evrelemesi için karşılaştırılabilir yeterli sayıda hasta içeren gruplar olmadığı için şimdilik 6. TNM evrelemesi değiştirilmemiş, aynen eski evreleme sisteminin kullanılmaya devam edilmesi önerilmiştir.

N0 : Lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraf peribronşiyal/hiler lenf nodu metastazı veya primer tümörün direkt invazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu

N2 : Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı

N3 : Karşı taraf mediastinal veya hiler

Aynı veya karşı taraf supraklaviküler

Skalen lenf nodu metastazı

Metastaza (M) göre evreleme

Yapılan değerlendirmeler sonucunda malign plevra sıvısı olan ve başka bir organ metastazı olmayan olguların yaşam sürelerinin karşı taraf akciğerde nodül olan olgularla benzerlik gösterdiği ve sağ kalımın diğer metastatik olgulardan daha iyi olduğu görülmüştür⁸. Buna göre yeni TNM sisteminde M1, 1a ve 1b olarak ayrılır.

M0 : Metastaz yok

M1a : Plevra ya da perikartda malign sıvı veya nodül

Karşı akciğerdeki metastatik nodüller

M1b : Akciğer ve plevra dışındaki uzak metastazlar

Yeni TNM evrelemesinin kullanılmaya başlamasından sonra yapılan çalışmalarda; T4 ve M tanımlamalarında yapılan değişikliklerin sağ kalımı belirlemede daha iyi sonuçlar verdiği⁹, satellit tümör nodülü ile ilgili yapılan değişikliklerin sağ kalımı belirlemede daha doğru göstergeler olduğu da gösterilmiştir^{10,11}. Yedinci TNM evreleme sisteminde bir önceki evreleme sisteminde göre, yapılan tüm revizyonların sürviyi daha iyi yansıttığı ve üstünlükleri olduğu ortaya konulmuştur^{12,13,14}. Ancak yeni evreleme sisteminin sadece anatomik değerlendirmelerle sağ kalımı belirlemeye çalışması, gastrointestinal tümörlerde olduğu gibi tümör hücrelerinde mitoz aktivite oranı vs. gibi non-anatomik değerlendirmelerle birlikte ele alınmaması, bu sistemin zayıf yönlerinden biridir¹⁵.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesi, klinik pratikte hastalığın bir hemitoraksa sınırlı olup olmamasına göre yapılmaktadır. Tümör bir hemitoraks içinde, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf nodu metastazı; aynı taraf plevra sıvısı (sitoloji +/-) ise sınırlı hastalık, bunun dışındaki durumlar ise yaygın hastalık olarak ele alınmaktadır. Sınırlı hastalık TNM I,II,III evreleri ile, yaygın hastalık ise TNM IV evresi ile benzerlik gösterse de bu hastalarda cerrahi tedavi içe-

ren multimodal tedaviler uygulanmadığından TNM evrelemesi sık kullanılmamaktadır. KHAK olgularının %5 ten azını oluşturan ve cerrahi tedavi şansı olan çok sınırlı olgularda TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır¹⁶.

Kaynaklar

- 1) Groome PA, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASCL lung cancer staging Project: Validation of the proposals for the revision of the T,N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 8:694-705.
- 2) Scuilier JP. Staging of lung cancer. In: Spiro Sg, Huber RM, Janes SM (eds). *Lung Cancer*. *Eur Respir Mon* 2009;150-68.
- 3) Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-271.
- 4) Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;7:593-601.
- 5) Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7
- 6) Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, 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;7:603-12.
- 7) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for a new international lymph node map in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;4:568-77.
- 8) Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;8:686-93.
- 9) Ou SHI, Zell JA. Validation study of the proposed IASLC staging revisions of the T4 and M non-small cell lung cancer descriptors using data from 23,583 patients in California Cancer Registry. *J Thorac Oncol* 2008;3:216-227
- 10) Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-

- apraisal for the next TNM staging system. Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:438-43.
- 11) Lee JG, Lee CY, Kim DJ, et al. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastasis: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:480-484.
- 12) Suzuki M, Yoshida S, Tamura H, et al. Applicability of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small cell lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:1031-36
- 13) Ruffini E, Filosso PL, Bruna MC, et al. Recommended changes for T and N descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer- Lung Cancer Staging Project: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:1037-44
- 14) Yano T, Morodomi Y, Ito K, et al. Verification of the newly proposed T category (seventh edition of the tumor, node, metastasis classification) from a clinicopathological viewpoint in non-small cell lung cancer- Special reference to tumor size. *J Thorac Oncol* 2010;5:45-48
- 15) Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer. Rami-Porta R, Goldstraw P. *Eur Respir J* 2010;36:237-39
- 16) Shepherd FA, Crowley J, Houtte PV, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.

Akciğer Kanserlerinde Semptom ve Bulgular

Dr. Şermin Börekçi

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Akciğer ve bronş sisteminin ağrı duyusu içermemesi ve en sık yakınmalardan biri olan öksürüğün sigara içenler tarafından önemsenmemesi nedeniyle akciğer kanserli hastalar çoğunlukla tanı anında operasyon şansını kaybetmiş ileri evre olgular olarak karşımıza çıkarlar. Akciğer kanserli olguların %90'dan fazlası tanı döneminde primer tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiklerdir¹. Hastalar sıklıkla yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren yakınmaları nedeniyle hekime başvurulur^{2, 3}. En sık yakınma öksürük olmakla birlikte, diğer semptom ve bulgular sıklık sırasına göre Tablo 1'de özetlenmiştir⁴.

Tablo 1. Akciğer kanserinin başlangıç semptom ve bulguları⁴

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı %
• Öksürük	8-75
• Kilo Kaybı	0-68
• Nefes Darlığı	3-60
• Göğüs Ağrısı	20-49
• Hemoptizi	6-35
• Kemik Ağrısı	6-25
• Çomak Parmak	0-20
• Ateş	0-20
• Kuvvetsizlik	0-10
• Superior vena kava sendromu	0-4
• Disfaji	0-2
• Wheezing, stridor	0-2

Akciğer kanserli hastalarda görülebilecek semptom ve bulgular genel olarak aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir^{1, 2, 5};

I) Primer tümöre ve lokal büyümesine bağlı semptom ve bulgular

II) Primer tümörün toraks içi yayılımına bağlı semptom ve bulgular

III) Primer tümörün toraks dışı yayılımına bağlı semptom ve bulgular

IV) Paraneoplastik sendromlar

I) Primer tümöre ve lokal büyümesine bağlı semptom ve bulgular:

Akciğer kanserli hastalarda tümöral kitlenin kendisine (hücre tipine) veya büyümesine bağlı; öksürük, hemoptizi, hava yollarının daralması veya tıkanması sonucu stridor, lokalize ronküs, atelektaziler, tekrarlayan pnömoniler, kitlenin nekrozu sonucu gelişen abseler görülebilir.

Öksürük, en sık rastlanan yakınmadır, yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi daha önceden var olan öksürüğün şiddetinin değişmesi veya başka yakınmaların eklenmesi kişiyi yada hekimi akciğer kanseri açısından uyarmalıdır^{1, 2, 4-7}.

Ağızdan kan gelmesi hastaları en çok korkutan ve hekime başvurmalarına neden olan yakınmalardan biridir. Radyolojik değerlendirmesi normal olan, 40 yaşın üzerinde, sigara içisi bir hastada hemoptizinin varlığı bazen tek başına akciğer kanseri bulgusu olabilir, bu nedenle ileri tetkikler ve bronkoskopik değerlendirme yapılmalı, hasta sigara kullanımını bırakmaya teşvik edilmelidir.

Hastaların %60'e yakınında bulunabilen nefes darlığı, artan öksürük ve balgama bağlı olabilir, tümör hava yollarında darlığa neden oluyor ise, nefes darlığına lokalize weezing eşlik edebilir¹.

II) Primer tümörün toraks içi yayılımına bağlı semptom ve bulgular:

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla, sinir, organ, diyafragma ve göğüs duvarı tutulumuna ve bu tutulumlara bağlı semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır^{1, 2, 5}.

Reküren larengeal sinir felci, %2-18 sıklıkta bildirilmiştir; sol reküren larengeal sinirin aort arkını çevreleyen yerleşimi nedeniyle, sol taraf tümörlerinde daha sık görülür ve ses kısıklığı ile bulgu verir, azalmış öksürük refleksine bağlı sekresyonların yeterince çıkarılmaması, artmış aspirasyon ve enfeksiyon riski doğurur¹.

Frenik sinir felcinde, göğüs radyolojisinde, diyafram elevasyonu saptanabilir; mevcut akciğer rahatsızlığı nedeniyle nefes darlığı olan hastalarda nefes darlığında artışına neden olabilir.

Pankost tümörü yada diğer bir ifade ile superior sulcus tümörleri, üst lob apeksinin brakial pleksusa yakın arka bölümünde yerleşir ve sıklıkla sekizinci servikal, birinci ve ikinci torakal sinir köklerini infiltrate eder. Sinir kökünün uyarısının dağıldığı bölgelerde, ağrı, cilt ısısında değişiklik, kas atrofisi görülebilir¹. Radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu saptanabilir. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrı ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır².

Horner sendromu, satellite ganglion ve sempatik zincirin tutulumuna bağlı; tek taraflı enoftalmi, miyozis, piptozis ve aynı taraflı yüz ve üst ekstremitelerde terleme azlığı veya kaybı (anhidrozis) ile karakterize bir sendromdur¹.

Göğüs duvarı tutulumuna bağlı ağrı sık karşılaşılan yakınmalardandır. Hastaların %50'ye yakını hastalık süreçlerinin bir döneminde göğüs ağrısından yakınır. Ağrı sıklıkla, künt, sürekli, iyi lokalize edilemeyen, öksürük ve nefes almakla değişmeyen karakterdedir. Masif hiler ve mediastinal nodal tutulumla bağlı retrosternal ağrı görülebilir. Şiddetli ve iyi lokalize olan göğüs ağrıları, sıklıkla plevra ya da göğüs duvarının direkt invazyonuna ya da kaburgalara metastazlara bağlıdır. Tutulan kaburga üzerinde hassasiyet mevcuttur ve çok nadiren ele gelen yumuşak doku kitlesi palpe edilebilir.

Plevra tutulumu akciğer kanserli olguların %8-15'e yakınında mevcuttur¹. Plevral sıvı tümörün direkt plevrayı invaze etmesine, mediastinal nodal tutulumla veya lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak oluşabilir, sıklıkla hemorajiktir, nefes darlığı yakınmasına neden olabilir, plevral sıvı varlığı kötü prognoz göstergesidir². Plöretik göğüs ağrısı, plevral invazyonun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve plevral sıvı oluşumu ile kaybolabilir.

Süperior vena kava obstrüksiyonunun etyolojisinden %46-75 akciğer kanserleri, özellikle küçük hücreli histolojik alt tipi sorumludur^{1, 8, 9}. Obstrüksiyon tümörün direkt invazyonu veya genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodlarına bağlı olarak gelişir. Hastalarda; yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, göğüsün üst bölümlerinde, bo-

yun, omuz ve kollarda kolleteral venlerde dilatasyon saptanır^{1, 2, 8, 9}. Başağrısı, özellikle öne doğru eğilme sırasında baş dönmesi, uyuşukluk, öksürük, yutma güçlüğü ve çift görme yakınmaları bulunabilir.

Perikard ve miyokard tutulumu bulunan olgularda, ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı gelişebilir. Hiler ve mediastinal lenf nodlarının masif büyümeleri durumunda, özefagus basısı nedeniyle yutma güçlüğü ortaya çıkabilir.

III) Primer tümörün toraks dışı yayılımına bağlı semptom ve bulgular:

Akcığer kanserli hastaların, yaklaşık üçte birinde başvuru anında uzak metastazlara bağlı semptom ve bulgular mevcuttur, en sık uzak metastaz yapılan bölgeler kemik, karaciğer ve adrenal bezler ve santral sinir sistemi, kalp, perikard, böbrek, plevra, gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak dokulardır (Tablo-2)^{1, 2, 10}.

Akcığer kanseri tüm kemiklere metastaz yapabilmekle birlikte aksial kemikler ve proksimal uzun kemikler en çok tutulan kemiklerdir. Kemik tutulumunda ilk ve en sık bulgu ağrıdır, kosta tutulumunda plöretik ağrı eşlik edebilir.

Karaciğer metastazları sık olmakla birlikte, büyük ve çok sayıda metastaz varlığı dışında karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları mevcuttur. Karaciğer metastazı varlığı kötü prognoz göstergesidir¹.

Tablo 2. Akciğer kanserlerinde uzak metastaz bölgeleri^{1, 2, 10}

Bölge	Görülme sıklığı %
• Kemik	25
• Karaciğer	1-35
• Adrenal Bezler	2-22
• Santralsinir Sistemi	0-20
• Kalp-Perikard	20
• Böbrek	10-15
• Plevra	8-15
• Gastrointestinal Sistem	12
• Deri ve Yumuşak Dokular	1-3

Adrenal bezlere metastaz küçük hücreli akciğer kanserlerinde daha sıktır, adrenal yetmezlik gelişimi nadir görülür.

Intrakranial metastazlar başvuru anında akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur, spinal kord metastazları daha nadirdir ve serebral metastazlarda birlikte bulunma eğilimindedir¹. Hastalarda, beyin metastazlarına bağlı, başağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptom ve bulgular, nöbet geçirme, konfüzyon, kişilik değişiklikleri görülebilir. Semptomatik beyin metastazlarının yaklaşık %50-60'ı akciğer kaynaklıdır^{11, 12}.

Supraklaviküler fossa en sık metastaz yapılan ekstraparavasküler lenf nodu bölgesidir. Tanı ve evreleme aşamasında büyümüş lenf nodlarının ya da subkutan nodüllerin tespiti çok önemlidir. Bu lezyonlardan, ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi daha az invaziv işlemlerle tanı ve evreleme yapılabilir. Bu nedenle, skalen, supraklaviküler, aksiler lenf nodları dikkatli muayene edilmeli, subkutan nodül varlığı atlanmamalıdır.

Akciğer kanserli olgularda ekstraparavasküler metastaz taraması yapılması önerilen durumlar Tablo 3'de özetlenmiştir¹.

Tablo 3. Akciğer kanserli olgularda sistemik metastaz araştırılması önerilen durumlar¹

Semptom	Bulgu	Labaratuvar Testleri
<ul style="list-style-type: none"> Sistemik yakınmalar, kilo kaybı > 5 kg Kas-iskelet sisteminde lokalize ağrı Baş ağrısı, bayılma, nöbet geçirme, yeni oluşan mental durum değişikliği, ekstremitelerde güçsüzlük 	<ul style="list-style-type: none"> Lenfadenopati (> 1 cm) ses kısıklığı, Vena kava süperior sendromu Kemik hassasiyeti Hepatomegali (> 13 cm) Fokal nörolojik bulgular, papilödem Yumuşak doku kitlesi 	<ul style="list-style-type: none"> Hematokrit <%40, erkeklerde Hematokrit <%35, kadınlarda Yüksek serum alkalin fosfat, transaminaz, glutamyltransferaz düzeyleri

IV) Paraneoplastik sendromlar:

Paraneoplastik sendromlar, malign hastalıklara bağlı olarak gelişen ancak primer ya da metastatik tümörün direkt etkileri ile ilişkili olmayan semptom ve bulgular grubudur. Ana mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, tüm bronkojenik kanserli olguların %10'unda paraneoplastik sendrom görülmektedir¹. Paraneoplastik sendromlar, tümör boyutu ile ilişkili değildir. İlk başvuru yakınmaları paraneoplastik sendroma bağlı olabileceği gibi, hastalığın ileri evrelerinde ya da nükslerle beraber de ortaya çıkabilir. Paraneoplastik sendromların, tümörün kendisi tarafından veya tümör yanıtı olarak salgılanan biyolojik olarak aktif maddeler (polipeptit hormonlar, hormone-benzeri peptitler, antikor ya da immune kompleksler, prostaglandinler veya sitokinler) nedeniyle ortaya çıkabilir. Akciğer kanserli olgularda sık görülen paraneoplastik sendromlar Tablo 4'de özetlenmiştir^{1,2}.

Tablo 4. Akciğer kanserli olgularda görülen paraneoplastik sendromlar^{1,2}

Endokrin	Hematolojik
<ul style="list-style-type: none"> Uyumsuz ADH Sendromu Nonmetastatik hiperkalsemi Cushing sendromu Jinekomasti Hiperkalseyonemi Yüksek LSH, FSH Hipoglisemi Hipertiroidi Karsinoid sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> Anemi Lökositoz Eozinofili Lökoid reaksiyon Trombositoz Trombositopenik purpura
<p>Nörolojik</p> <ul style="list-style-type: none"> Subakut duyu nöropatisi Mononöritis multipleks İntestinal pseudo-obstrüksiyon Lambert-Eaton sendromu Ensefalomyelit Nekrotizan myelopati Kanser ilişkili retinopati 	<p>Koagülopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> Dissemine İntravasküler koagülasyon Tromboflebit Trombotik non-bakteriyel endokardit
<p>İskelet sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertrofik osteoartriti Çomak parmak (clubbing) 	<p>Metabolik</p> <ul style="list-style-type: none"> Laktik asidoz Hiperürisemi Hiperamilazemi
<p>Böbrek</p> <ul style="list-style-type: none"> Glomerulonefrit Nefrotik sendrom 	<p>Kollajen-vasküler</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatomyozit Polimiyozit SLE Vaskülit
	<p>Sistemik</p> <ul style="list-style-type: none"> Ateş Anoreksi Kaşeksi Ortostatik hipotansiyon Hipertansiyon

Uyumsuz ADH sendromu: Antidiüretik hormon hipotalamusta sentezlenir, pitüiter bezin posterior lobundan salgılanır serbest su miktarını azaltarak ekstraselüler sıvı komparmanının dengesinin sağlanmasından sorumludur. Akciğer kanserli hastaların %70'inde fazla miktarda ADH üretimi saptanır, ancak uyumsuz ADH sendromu sadece %1-5 hastada görülür. Uyumsuz ADH sendromuna bağlı hiponatremisi bulunan hastaların hepsinde yüksek serum ADH düzeyi bulunur^{13,14}.

Atrial natriüretik peptid (ANP), ektojik olarak akciğer kanser hücreleri tarafından üretilen, böbrek tuz ve su tutulumunu etkileyen diğer bir hormondur. Artmış ANP düzeyleri, natriürezis ile hiponatremiye neden olabilir^{1,14}. Uyumsuz ADH sendromu, sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserli olgularda, daha nadir olarak da diğer akciğer kanserlerinde saptanır^{1,15}. Belirtileri, konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, bilinç bulanıklığı ve komadır. Biyokimyasal olarak, azalmış serum sodyum düzeyi, azalmış plazma osmolalitesi, artmış idrar osmolalitesi ile birlikte devam eden idrar sodyum atılımı saptanır. Uyumsuz ADH sendromlu küçük hücreli akciğer kanserli olguların %80'inde sitotoksik kemoterapi baş-

lanması sonrası üç-dört haftadan daha kısa sürede düzelme gözlenir, ancak tümör progresyonu ile tekrar ortaya çıkabilir^{15,16}. Son yıllarda kemoterapi sonrası ortaya çıkan uygunsuz ADH sendromu vakaları bildirilmiştir^{17,18}.

Nonmetastatik hiperkalsemi: Hiperkalsemi sıklıkla kemik metastazlarına sekonder olarak yada çeşitli tümör hücrelerinin parathormon-ilişkili peptid üretmesi nedeniyle oluşur^{19,20}. En sık skuamöz hücreli karsinomlarda görülür ve hastaların yaklaşık %15'inde hiperkalsemi mevcuttur. Hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, poliüri, susuzluk, dehidratasyon, konfüzyon ve sinirlilik bulunabilir¹.

Cushing Sendromu: Adrenokortikotropik hormon (ACTH) akciğer kanserli olgularda en sık üretilen ekto-pik hormondur. Akciğer kanserli hastaların %50'sinde serum ACTH düzeyleri yüksek olmakla birlikte, cushing sendromu çok az bir kısmında görülür. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların %1-5'inde cushing sendromu saptanmıştır. En sık halsizlik, kas güçsüzlüğü, uyuşukluk, konfüzyon, psikoz, lokalize ödem, hipokalemi alkaloz ve hiperkalsemi klinik bulguları görülür¹.

Çomak Parmak ve Hipertrofik Osteoartropati: Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropatinin kesin mekanizması bilinmemektedir; nörojenik, hormonal ve vasküler mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır^{21,22}. Tüm akciğer kanser tiplerinde görülebilir, skuamöz ve adenokarsinom da daha sık, küçük hücreli karsinomda daha nadir görülürler. Çomak parmak, hipertrofik artropatiye kıyasla daha sıktır. Y apılan bir çalışmada; akciğer kanserli 111 olgunun %29'unda çomak parmak tespit edilmiş, kadınlarda daha sık görüldüğü (kadın=%40; erkek=%19) ve en sık küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ile (küçük hücreli dışı=%35; küçük hücreli=%4) birliktelik gösterdiği belirtilmiştir²³. Hipertrofik osteoartropati küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların %5'inden azında görülür; sıklıkla dirsek, diz ve bilekte ağrılı artropati, artrit ve uzun kemiklerin distal bölgelerinde yeni kemik formasyonu ile karakterizedir^{24, 25}. Clubbing ve hipertrofik artropati bulguları primer tümörün tedavisi ile geriler¹.

Nörolojik Sendromlar: Akciğer kanserli olgularda çok çeşitli nörolojik sendromlar görülebilir. Nörolojik paraneoplastik sendrom tanısı, elektrolit dengesizliği, metastatik hastalık, serebral ve spinal vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç toksisteleri gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra koyulabilir¹. Küçük hücreli karsinom otoimmün paraneoplastik nörolojik sendromların en sık görüldüğü akciğer kanseridir. Lambert-Eaton miyastenik sendromu, periferik nöropati, kortikal serebellar de-

jenerasyon ve diğer birçok santral sinir sistemi sendromu, bu başlık altında sayılabilir^{26,27}. Bu sendromların bazılarında serum yada beyin-omurilik sıvısında antikor varlığı saptanmıştır, paraneoplastik nörolojik sendromların erken tanınması primer tümörün erken tanı ve tedavisine yardımcı olabilir²⁸.

Kaynaklar

- 1) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):97S-104S.
- 2) TTD Rehber. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi 2006.
- 3) Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004;24:898-904.
- 4) Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 ;132(3 Suppl):149S-160S.
- 5) Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007 ;75:56-63.
- 6) Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005;60:1059-65.
- 7) Köktürk N, Çiftçi UT, Yeğin D ve ark. Akciğer kanserli olgularımızda semptomatolojik, radyolojik ve endoskopik bulguların histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*, 2004;5:143-7
- 8) Abner A. Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. *Chest* 1993;103(4 Suppl):394S-397S.
- 9) Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care*. 2011;56:653-66. Epub 2011 Jan 27.
- 10) Ökten F, Özcan A, Önal M, Şimşek C. İkiyüzsekiz akciğer kanseri olgusunda uzak metastazların değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2005;16:60-65.
- 11) Agazzi S, Pampallona S, Pica A, et al. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed

- primary tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146:153-7. Epub 2004 Jan 22.
- 12) Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:247-55.
 - 13) Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, Venzon D, Richardson GE. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1669-78.
 - 14) Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clin Cancer Res*. 2006 ;12(3 Pt 1):888-96
 - 15) Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53:211-5. Epub 2006 Jun 19.
 - 16) List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4:1191-8.
 - 17) Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Ann Oncol*. 2000;11:1061-5.
 - 18) Saintigny P, Chouahnia K, Cohen R, Pailler MC, Brechot JM, Morere JF, Breau JL. Tumor lysis associated with sudden onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Lung Cancer*. 2007;8:282-4.
 - 19) Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein: biochemistry and molecular biology. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1991;26:377-95.
 - 20) Rabbani SA. Molecular mechanism of action of parathyroid hormone related peptide in hypercalcemia of malignancy: therapeutic strategies (review). *Int J Oncol*. 2000 ;16:197-206.
 - 21) Silveri F, Carlino G, Cervini C. The "endothelium/platelet unit" in hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 ;10 Suppl 7:61-6.
 - 22) Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, et al. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18:57-62.
 - 23) Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest*. 1998 ;114:1535-7.
 - 24) Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H, Abe K, Nakanishi Y. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology*. 2010 ;15:809-12. Epub 2010 May 20.
 - 25) Ito T, Goto K, Yoh K, Niho S, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 976-80.
 - 26) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 1997; 120 (Pt 8):1279-300.
 - 27) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet*. 1999; 353(9147):117-8.
 - 28) Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci*. 2010; 340: 301-8.

Akciğer Kanseri Tanısında Balgam Sitolojisi

Dr. Nail Yılmaz

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Balgam sitolojisi, başta akciğer kanseri olmak üzere bazı akciğer hastalıklarının tanısında yaklaşık 70 yıldır kullanılan bir tanı yöntemidir.

Hücre ilk kez Leeuwenhook tarafından(1674) tanımlanmıştır. Tıpta ve akciğer hastalıklarında Erasmus Betschart (1895) pulmoner hastalıkların tanısındaki önemini belirtmiştir. Papanicolaou (1944) vaginal smear incelemelerinde kendi adıyla kullanılan boyama tekniğini geliştirmiştir. Son 50 yılımıza ise Russel(1963) ve Koss(1964) önemli bilgiler bırakmışlardır. Hücrenin tüm organellerinin de incelenmesi son 10 yılda geliştirilen immünohistokimyasal incelemeler ile zirveye ulaşmış tanının yanı sıra prognoz ve tedavi yanıtının izlenmesi amacı ile de kullanılmaya başlanmıştır.

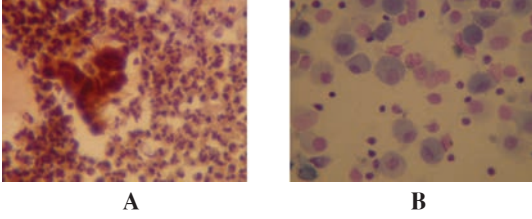
Balgam akciğerden spontan olarak çıkan bir materyaldir. Akciğer patolojilerinin aynasıdır diye tanımladığımız balgamı, sitolojik olarak inceleyerek pek çok hastalık hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Her sağlıklı kişi de 24 saatte yaklaşık 50 cc balgam çıkarır. Hava yollarının pek çok fizyolojik ve metabolik aktivitesi ile trakeaya kadar taşınır ve bir öksürük refleksi ile ağızdan çıkarılır. Uygun bir kaba alınarak incelemeye gönderilir. Sabah ilk çıkartılan ve temiz bir kabın içinde kısa sürede laboratuara ulaştırılan balgam, sitolojik tanı için en uygun balgamdır. Balgam kendiliğinden çıkarılmıyorsa İndükleme yöntemi ile de elde edilebilir. Bu da çözüm olmazsa bronkoskop ile bronş lavaj ve fırçalama yapılabilir. Daha periferik hava yollarından alınan bronkoalveoler lavaj(BAL) sıvısı da sitolojik olarak incelenebilir. Transbronşik ya da transtorasik alınmış ince iğne aspirasyonu (İAB) materyalinin sitolojik olarak incelenmesi, akciğer kanseri tanısı konulmasında yararlanan yöntemlerdir.

Balgam incelenmesine makroskopik inceleme ile başlanır. Rengi, kokusu, kıvamı ve miktarı değerlendirilerek birçok sorun çözülebilir. Alınan materyal lamlara yayılır. Açık havada veya eşit miktarlarda saf alkol+eter karışımında en az yarım saat tespit edilir. Tanı amacına göre, farklı tespit ve boya yöntemleri kullanılabilir. Papanicolaou boyama yöntemi en çok kullanılan yöntemdir. Hematolojik preparatlar, plevra, periton, asit sıvı materyalleri ile nasal smear preparatları farklı hücreleri tanımlamak adına ilave boyalar, Giemsa gibi nötral boyalar kullanılır. Materyal balgam, lavaj, fırça veya İAB ise ve hedef hücre morfolojisini tanımlamaksa Papanicolaou boyama uygun yöntemdir. Materyalden materyale boyalar arası avantajlar vardır. O zaman tercih o yönde kullanılır.

Tüm sitolojik çalışmalarda olduğu gibi, mikrostrüktürleri inceleme araçları (mikroskop) da farklı olabilir. Hatta bu konu da özel mikroskoplar geliştirildiği gibi sitolojik incelemelerde yararı oranın da yeni yöntemlerde geliştirilmiştir. Bunlar: DNA analizleri, İmmünohistokimyasal incelemeler, Elektron mikroskop tetkikleri, Tümör belirteçleri sadece bazılarıdır.

Solumun sistemi hücre florası ışık mikroskop ile incelemelerde 11 farklı hücre seçilebilir. Elektron mikroskop ile bu miktar daha da artar. Ayrıca hastalıklara göre akciğere gelen misafir hücre olarak tanımlayacağımız inflamatuvar hücreler görülür. Bunlar: Polimorf Nüveli lökositler, Eosinofiller, Lenfositler çok sıklıkla gözlemlediğimiz hücrelerdir. Akciğer infeksiyonlarında ve bunların ayrımında; Bakteriel, viral, alerjik, mantar vs olgularında bu hücreleri çok sık görürüz (Resim1).

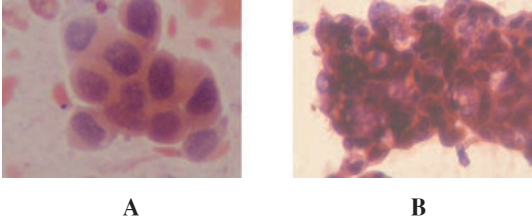
Bronşiyal sistemin normal hücreleri kanser olana dek belirli değişimler geçirir. Bu değişimler, displazik, atipik veya öncü karsinom hücreleri şeklinde tanımlanır. Bu aşamadaki balgam sitolojisi bulguları ile hastalar uyarılmakta ve kanserojen etkiden (özellikle sigara bıraktıkları) uzaklaşmakla bazen hayatları kurtulmaktadır.



Resim 1. A. Bakteriel infeksiyon. Polimorf nüveli lökositler ve ortasında bronş epitel hücreleri. B. Sarkoidoz: lenfosit infiltrasyonu ve alveoler makrofajlar.

Solunum sisteminin her normal hücresi, zorlayan şartlara paralel olarak atipik bir form kazanabilir. Kanser erken tanısı bu hücrelerin saptanması ile konulabilir. Bu hücreleri, kendi aralarında az, orta ve ileri derecede atipik olarak sınıflandırılır (Resim 2).

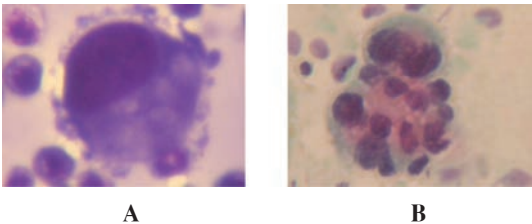
Sitolojik inceleme kanser tanısı ve kanser tip tayini dışında pek çok başka amaç için de kullanılır. Bunlar, kansere eşlik eden infeksiyonun saptanması, kanser ve infeksiyon tedavisine alınan yanıtın izlenmesi, prognozu takibidir. Ender de olsa bazı hastalarda ilk kanser bulgusu balgama dökülen kanser hücreleri olabilmektedir. Bu evredeki bir akciğer kanseri yeni TNM sınıflamasında Tx olarak tanımlanır.



Resim 2. A. Atipik-metaplazik hücreler B. Karsinom düşündürden ağır atipik hücreler

Balgam Sitolojisi ile tanısı daha kolay konulan akciğer kanseri histopatolojik tipleri epidermoid ve adenokarsinomlardır. Daha sonra küçük hücreli karsinomlar ile bazı araştırmacıların adeno karsinomun bir alt grubu olan bronkoalveoler karsinomlar ve metastaz kanser formları gelir.

Kanser hücrelerinin genel bir tanımlama kriterleri vardır. Hücreler; balgam, lavaj ve İİA materyallerinde minimal farklılıklar gösterebilirler. Sitologlar tararken dikkat etmesi gerekir. Kanser hücrelerini tanıma kriterleri üç ana grupta toplanır (Resim 3):



Resim 3. A. Sitoplasmik özelliklerin öne çıktığı, sitoplasmada vakuoller ve psödopod yapılar. B. Küme yapma özelliğinin öne çıktığı adenokarsinom hücreleri.

1. Nüve Ağırlıklı kriterler
2. Nüve/Sitoplasma oranları
3. Sitoplasma ağırlıklı kriterler

Nüve Ağırlıklı Kriterler: Nukleusun genişlemesi ve büyümesi, nukleusta hiperkromatizm, heterojen kromatin kümeleri, nukleer kenar düzensizliği, nukleus ve nukleolus sayı ve çapında artma, anormal mitozlar, sex kromatininde anormallik, anizokaryozis.

Sitoplasma Ağırlıklı Kriterler: Pleomorfizm, stoplasma çapında değişiklikler, stoplasmada vakuolleşme, stoplasmada inklüzyonlar, psödopod oluşumu, nekroze stoplasma artıkları (Resim 3 A).

En önemli bir diğer özellik Nüve/iStoplasma oranının nüve lehine bozulmasıdır. Organizmanın lenfositler hariç tüm hücrelerinde nüve stoplasmadan küçüktür. Kanser hücrelerinde bu tersine dönme eğilimindedir.

Diğer önemli sitolojik bulgular kanser hücrelerinin nüve ve stoplasmasının her türlü şekle girebilmeleri, birbirlerini fagosite edebilmeleri (cannibalizm) ve keratinizasyon gösterebilmeleridir.

Lenfoma, sarkom, meme, over, kolon gibi akciğere sıkça metataz yapabilen tümörlerin tanısı da balgam sitolojisi ile konulabilir. Çoğu köken aldıkları hücre morfolojisini gösterdiklerinden tanı kolaylaşır. Örneğin; kolon kolumnar hücre figürlerini, meme duktal kanal yapısını, troid'in stoplasmasında troksin sekresyonunu, over de küçük spesifik katlanmış hücre figürlerine tanı koymak kolaylaşır. İlave boyalar ile de detaylar daha kolay anlaşılır.

Kaynaklar:

- 1) Yılmaz N: Solunum Hastalıklarında sitolojik bulguların tanı değeri. 2011, Nobel Tıp Kitabevleri.
- 2) Edmund S. Cibas, Barbara SD. Ducatman: Cytology. Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Saunders, 2009. Third Edition, Morgantown, West Virginia.
- 3) Leopold G, Koss and Myron R. Melamed: Koss' Diagnostic Cytology and Histopathologic bases. Fifth Edition. Volüm I and II. 2006, Bronx, New York.
- 4) Andrerw A. Renshaw: Aspiration Cytology. A Pattern Recognition Approach, 2005 Miami-Florida.
- 5) Gordon Canti: A Colour Atlas of Sputum Cytology. The Early Diagnosis of Lung Cancer. 1988, Ipswich, England.

Akciğer Kanserlerinde Radyolojik Görüntüleme

Dr. Esra Çay

Neolife Tıp Merkezi Radyodiagnostik Uzmanı

Akciğer kanseri, hızlı ilerleyen kanser türleri arasında erkeklerde birinci, kadınlarda ise ikinci sıklıkta görülmektedir. Kanser nedenli ölümlerde ise ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri hastalarında beş yıllık sağ kalım oranı %15 gibi son derece düşük oranlarda rapor edilmektedir.

Akciğer kanserlerinde radyolojik görüntüleme; hastalığı erken evrede saptamak için tarama amacıyla, primer hastalığın saptanmasında ve evrenmesinde, uzak metastazların tespitinde, hastalığın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde ve tedaviye bağlı komplikasyonların saptanmasında önemli rol oynamaktadır.

Akciğer kanserinin erken tanısında radyolojik tarama

Akciğer kanserinin oluşumunda kişisel ve çevresel faktörler etkili olmaktadır. Kanser oluşumunda % 80 etkili olan çevresel faktörler arasında sigara içimi en önemli yeri tutarken genetik yatkınlık ise kişisel faktörlerde ön planda yer almaktadır. Çevresel faktörlerde sigaranın yanı sıra sanayi gelişmesine bağlı olarak kullanımı artan asbest, benzen, krom, nikel, kadmiyum gibi metaller, vinil klorür, arsenik, radon, ultraviyole ışınları etkili olabilmektedir. Akciğer kanserin çevresel nedenleri arasında en önemlisi şüphesiz sigara içilmesidir. Sigara içenlerde başta akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser türü gelişiminin arttığı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda sigara içilen ve içmeyen kişiler yıllar boyunca izlenmiş ve bu kişilerde akciğer kanseri gelişme sıklığı ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Yapılan pek çok çalışmada akciğer kanserlerinin % 85-90 nedeninin sigara olduğu ve sigaranın akciğer kanser riskini 5 kat ile 15 kat arasında artırdığı ortaya konulmuştur. Akciğer kanseri oluşumu bakımından sigara içmeye başlama yaşı, toplam sigara içme süresi ve günde içilen

sigara sayısı gibi faktörler önemlidir. Sigaraya ne kadar erken yaşta başlanmışsa, ne kadar uzun süreden beri ve ne kadar fazla sayıda içiliyorsa risk o kadar artmaktadır. Bununla beraber oluşan risk, sigaranın bırakılması ile azalmaktadır.

Bugünkü olanaklar ile çok ileri dönemde saptanmış akciğer kanserli kişilerde tedaviye yeterli yanıt alınamamaktadır. Ancak, çok erken dönemde saptanmış akciğer kanserlerinde hastaların tedaviden yararlanma olasılığı artabilmektedir. Erken dönemlerde hastalığın belirti vermemesi nedeni ile yoğun sigara içicileri gibi riskli popülasyonda erken dönemde tümörün tespitine yarayacak düşük dozlu akciğer tomografisi (DDAT) gibi bir yöntem tedavi şansını artıracaktır. (Resim 1) Tanısal amaçlı yapılan akciğer tomografisinde 200-320 mAs arasında değişen tüp akım değeri, DDAT'de 40-100 mAs arasında değişmekte olup hastanın alacağı radyasyon dozunda 5 kata kadar azalma sağlamakta, akciğerdeki kitlenin tespitinde önem taşıyan doku kontrastında ise anlamlı kayba neden olmamaktadır¹.



Resim 1. 50 yaşında kadın hastada düşük doz akciğer tomografisi ile saptanmış küçük hücre dışı akciğer CA.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yayınladığı Ulusal Kanser Tarama Çalışması'nın sonuçlarına göre (The National Lung Screening Trial) düşük doz akciğer BT (bilgisayarlı tomografi) ile yapılan görüntüleme, yüksek risk grubunda olan ve henüz kansere dair herhangi bir belirti göstermemiş olan kişilerde akciğer kanserinin erken teşhisinde umut veren bir yöntem olarak ön plana çıkmıştır. Çalışmaya 55-74 yaşları arasında, 30 paket/yıl sigara içmiş (30 yıl boyunca günde en az bir paket ya da 15 yıl boyunca günde en az iki paket), halen sigara içen ya da sigarayı bırakmasının üzerinde 15 yıldan daha kısa süre geçmiş olan 53.454 kişi dahil edilmiştir. Taramaya dahil olan gruplardan biri 3 yıl üst üste yılda bir kez PA akciğer grafisi ile taranırken diğer grup DDAT ile taranmıştır. DDAT ile taranan grupta kanserden ölüm %20 oranında daha düşük bulunmuştur².

BT taramalarında en önemli sorun radyasyon riskidir. Bahsedilen çalışmaya dahil edilenler 3 kez taranmış olsalar da DDAT'nin taramada kullanımı her yıl olacağından ve takip gerektiren kuşku bir nodül saptandığında 3 ya da 6 aylık aralıklarla BT takibi yapmak gerekeceğinden alınan doz artacaktır. 100.000 kişilik bir popülasyona tarama yapıldığında, 15-20 yıl içerisinde, radyasyona bağlı kadınlarda 6, erkeklerde 3 yeni kanser gelişeceği tahmin edilmektedir. Bu nedenlerle yüksek risk grubunda DDAT taramasının ne kadar süre ile ve ne sıklıkla kullanılabilmesine dair standart bir yöntem henüz tanımlanmamıştır³.

Akciğer kanseri açısından yüksek riskli grup dışında kalan popülasyonun taranmasında ise rutin yıllık check-up programlarında kullanıldığı şekilde akciğer grafisinin kullanımı güncelliğini korumaktadır.

Primer hastalığın saptanması ve lokal evrelemesi

Akciğer kanserinde radyolojik bulgular tümörün hücre tipine ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Tümörler santral ya da periferik yerleşim gösterebilirler. Radyolojik olarak ise nodül / kitle şeklinde ya da kitle oluşturmadan parankimal infiltrasyon şeklinde izlenebilir. 1 cm'den küçük, düşük dansiteli, mediastinal yapılarla yakın ya da santral yerleşimli, kemikler ya da kalp gibi daha opak yapıların üzerine süperpoze olan tümörleri akciğer grafisi ile saptamak mümkün olmayabilir. Apikal ya da paratrakeal yerleşimli tümörler de grafilerde güçlükle izlenebilmektedir. Bazı durumlarda grafilerde saptanan bulgular tümörün kendisine değil yol açtığı değişikliklere bağlıdır. Atelektazi, post-obstruktif pnömonik infiltrasyon, mediasten deviasyonu, diafragma elevasyonu ya da havalanma fazlalığına bağlı di-

afragmanın aşağıya doğru yerdeğiştirmesi tümöre sekunder bulgular olabilir. Tüm bu nedenlerden ötürü bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer tümörlerinin değerlendirilmesinde en önemli yöntemdir. Hastalığın tüm vücuttaki yaygınlığının belirlenmesinde PET-BT kullanılırken toraks iç evrelemede kullanılan temel yöntem bilgisayarlı tomografidir (BT). BT teknolojisindeki hızlı gelişmeler ile multidetektör BT'lerin kullanıma girmesi akciğer lezyonların saptanması ve karakterizasyonunda önemli faydalar sağlamıştır. BT nodüllerin saptanmasında, boyut, kontur dışında iç yapı özelliklerinin değerlendirilmesinde duyarlı bir tanı yöntemidir. Diffüz yada lokalize parankimal infiltrasyonlar şeklinde de görülebilen adenokanserler de BT ile tanınabilmektedir. Radyolojik olarak gerilemeyen pnömonik infiltrasyonlarda malignite olasılığı düşünülmeli ve hasta incelenmelidir.

T evrelemesinde; nodül ya da kitlenin boyutu, karinaya uzaklığı, atelektazi ya da obstruktif pnömoni varlığı, göğüs duvarı, mediastinal plevra, diafragma ya da parietal perikard invazyonu, aynı akciğerde aynı lob ya da farklı lobdaki diğer tümör odakları, mediasten, trakea, kalp ana vasküler yapılar özefagus, vertebra korusu ya da karina invazyonu bilgisayarlı tomografi ile net olarak gösterilebilmektedir. İyotlu kontrast madde kullanımı ile ilgili herhangi bir kontrendikasyon yoksa inceleme mutlaka intravenöz kontrast madde kullanılarak yapılmalıdır. Özellikle santral lezyonların mediasten ile ilişkisinin ve tümör içi nekroz varlığının değerlendirilmesinde kontrast madde kullanımı önemli rol oynamaktadır. Pancoast tümörlerinde subklaviyen vasküler yapılar ve brakial plexus invazyonunun değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) BT'den daha üstün olduğu bildirilmektedir. Aort invazyonunda da transözefageal ultrasonun kullanımı ve invazyonu saptamada üstünlüğünü bildiren çalışmalar vardır. T evrelemesinde sınırları belirsiz, subsolid, kaviter ya da infiltratif lezyonlarda tümör boyutu ölçümü BT'nin limitasyonlarından biri olup bu durumlarda metabolik olarak aktif tümör boyutu ölçümü için PET-BT'nin kullanımı daha net tanılamayı sağlamaktadır.

M1a tümörlerin değerlendirilmesinde plevral ya da perikardiyal efüzyonun varlığı ve karşı akciğerdeki tümör nodülü BT ile gösterilebilir. (Resim 2).

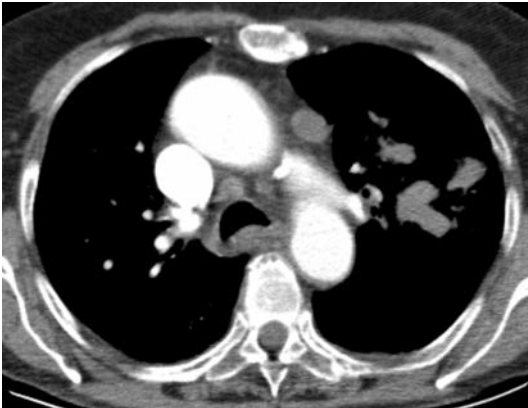
Lenfatikleri çevreyeleyen interstisyumun tümöral invazyonu sonucu ortaya çıkan lenfanjitis karsinomatoza intratorasik yayılımda BT ile saptanıp tanımlanabilen diğer bir durumdur.



Resim 2. Adeno CA tanılı 47 yaşında kadın hasta. Sol akciğer üst lobda primer tümör ve her iki akciğer parankiminde yaygın nodüler metastazlar.

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde lenfanjitis karsinomatozanın en sık görüldüğü sub tip adenokanserlerdir^{4,5}.

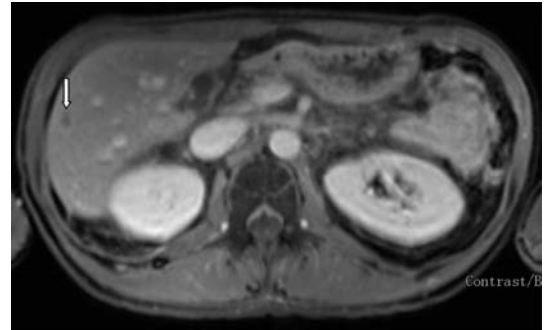
Nodal evrelemede kullanılan Mountain-Dresler-American Thoracic Society haritalamasına göre lenf nodlarının lokalizasyonları belirlenmiş olupsubsegmental (L14), segmental (L13), lobar (L12), interlobar (L11), hiler (L10), pulmonerligament (L9), paraözofageal (L8), subkarinal (L7), paraaortik (L6), subaortik-aortikopulmoner (L5), alt paratrakeal (L4R/L), prevasküler (L3A), retrotrakeal (L3), üst paratrakeal (L2R/L), alt servikal/supraklavikuler (L1) lenf nodları BT ile kolaylıkla lokalize edilebilmekte ve boyut bilgisi verilebilmektedir. Kısa aksları 1 cm ve daha büyük olarak ölçülen lenf nodları metastatik infiltrasyon açısından dikkate alınmalıdır. (Resim 3). BT ile boyutsal değerlendirmenin bu konudaki doğruluğunda limitasyonlar mevcut olduğundan nodal evrelemede kuşku durumunda, mediastinoskopi öncesinde noninaziv görüntüleme yöntemi olarak PET-BT tercih edilmelidir^{4,5}.



Resim 3. Akciğer adeno CA tanılı 75 yaşında kadın hasta. Sol akciğer üst lobunda primer tümör ve satelit lezyonları izleniyor. Mediastende ise alt paratrakeal (level 4R ve 4L) ile prevasküler (level 6) alanda metastatik LAP'leri mevcut.

Metastazların değerlendirilmesinde güncel yaklaşımlar

Akciğer kanserlerinin uzak metastazlarında; toraks BT ile eşzamanlı çekilen abdomen BT inceleme, karaciğer ve sürrenal gland metastazları hakkında bilgi vermekle birlikte bu organlara ait lezyonların karakterize edilmesinde ve sık rastlanılan karaciğer hemanjiyomu, sürrenal adenom gibi primer lezyonlarından ayırımında manyetik rezonans görüntülemenin kullanımını önceliklidir. (Resim 4) Beyin metastazlarının saptanmasında da kontrastlı kranyal MRG incelemenin duyarlılığı ve özgüllüğü BT incelemeye göre çok daha üstündür (Resim 5). Yine primer değerlendirme amaçlı yapılan toraks BT incelemelerinde kemik pencerede yapılan değerlendirmelerde sklerotik ya da litik özellikteki kemik metastazları net olarak izlenebilmekle birlikte kemik sintigrafisi ya da PET-BT inceleme kemik metastazı açısından tüm vücut değerlendirmeye imkan sağladığından daha üstün yöntemlerdir. Sintigrafi ya da PET-BT incelemesinde kemik metastazı açısından kuşku olarak rapor edilen lezyonların da karakterizasyonu, lezyona yönelik olarak yapılan bölgesel kontrastlı MRG çalışmaları ile yapılabilmektedir.

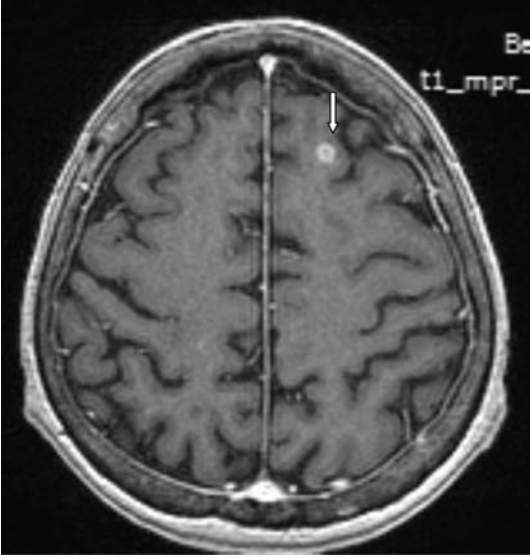


Resim 4. Küçük hücre dışı akciğer CA tanılı 45 yaşında erkek hastada karaciğer sağ lob segment 6'da 1 cm çaplı, dinamik kontrastlı incelemede venöz fazda hipointens olarak izlenen metastatik nodül.

Tedavi cevabının ve tedaviye bağlı sekonder değişikliklerin değerlendirilmesi

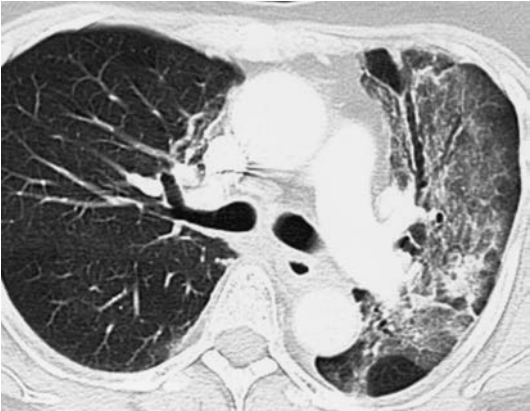
İnoperable tümörlerde kemoterapi ve /veya radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde hem T evresi hem de nodal evrelemenin durumu açısından BT'nin kullanımı günceldir. Yaygın metastazları olan olgularda tüm vücut değerlendirme amacıyla ya da BT ile boyutsal ya da morfolojik olarak stabil olduğu saptanan lezyonların

tedaviye metabolik yanıtlarının değerlendirilmesinde PET-BT kullanılabilir. PET-BT kullanılabilmektedir.



Resim 5. Akciğer adeno CA tanılı 75 yaşında kadın hasta. Sol superior frontal girusta periferik kontrast tutulumu gösteren milimetrik metastatik nodül.

Radyolojik yaklaşımda tedaviye sekonder değişikliklerin başında radyasyona bağlı akciğer parankim hasarı gelmektedir. Hastaya özel faktörler, tümörün lokalizasyonu ve radyasyon dozuna bağlı olarak akciğerlerde oluşan hasarın düzeyi değişmektedir. Radyasyona bağlı parankimal değişikliklerde, radyolojik ve klinikopatolojik olarak iki durum tanımlanmaktadır. İlki radyoterapinin tamamlanmasından sonra ilk 1-6. aylarda ortaya çıkan radyasyon pnömoniti, diğeri ise daha geç dönemde (6-12. aylar) gelişen radyasyon fibrozisidir (Resim 6). Radyoterapi sonrası akciğer parankiminde oluşabilecek radyasyon pnömonitini ya da fibrozisini enfeksiyon, lenfanjitis karsinomatosa, lokal tümör nüksü ya da radyasyona bağlı sekonder malignitelerden ayırımında BT görüntülemenin kullanımı günceldir⁶.



Resim 6. Küçük hücre dışı akciğer CA tanılı 60 yaşında kadın hasta. Radyoterapinin tamamlanmasından 2 ay sonra çekilen toraks BT de sol akciğerde, radyasyon pnömoniti için tipik bir görünüm olan diffüz buzlu cam infiltrasyon.

Kaynaklar

- 1) Kubo T, Lin PJ, Stiller W, Takahashi M, Kauczor HU, Ohno Y, Hatabu H. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Feb;190(2):335-43
- 2) The National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med* 2011 Aug; 365:395-409
- 3) Diederich S, Wormanns D, Semik M et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002; 222: 773-81.
- 4) UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: the new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics.* 2010 Sep;30(5):1163-81
- 5) Nair A, Klusmann MJ, Jogeessaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics.* 2011 Jan-Feb; 31(1):215-38.
- 6) Larici AR, del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, Giordano A, Bonomo L. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics.* 2011 May-Jun;31(3):771-89.

Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavisinde Bronkoskopi

Dr. H. Gül Öngen

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Gustav Killian'ın 1887 yılında rijid bronkoskobu icat etmesinden günümüze, bronş ağacı endobronşiyal olarak incelenebilmektedir. Yaklaşık 70 yıl rijid bronkoskop kullanılmıştır. Ancak bu aletle trakea ve ana bronşlardan ötesini inceleme ve örnekleme olanağı kısıtlıdır. Ayrıca uygulama sırasında hasta konforunu ileri derecede bozan ve kısa süreli de olsa hafif

Ikeda tarafından bükülebilir fiberoptik bronkoskobun (FOB) icadı ile giderilmiş ve 5. jenerasyona kadar bronşlar incelenebilir olmuş ve gerekirse bu düzeylerden dahi biyopsi alınabilmesine olanak sağlayan bir tekniğe kavuşulmuştur. Son 10 yıl içinde ise teknolojik gelişmelerle FOB'un hava yollarını inceleme gücü ve kalitesi artırılmış, bazı cerrahi girişimlere gereksinimi azaltacak teknik özelliklere kavuşturulmuştur.

Günümüzde FOB, başta akciğer kanseri olmak üzere, birçok akciğer hastalığının tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır.

Akciğer Kanseri Tanısında Fiberoptik Bronkoskopi

Uzun süren öksürük, hemoptizi, ses kısıklığı, stridor ve tedaviye refrakter kalan veya aynı lokalizasyonda tekrarlayan pnömoni hastalarında akciğer kanseri şüphesi ile FOB yapılmalıdır. Akciğer kanserinde bronkoskopi, histopatolojik ve/veya sitolojik tanı koymak, evreleme yapmak, tedavi yanıtını izlemek ve stent, lazer, elektrokoterizasyon gibi endobronşiyal tedavileri yapabilmek için sıkça başvurulan bir araçtır. Santral yerleşimli yani, ana bronşlar, lob ve segment bronşlar, ve ulaşılabilir subsegmentler düzeyindeki endobronşiyal lezyonlardan ve mukozal infiltrasyonlardan standart FOB ile kolaylıkla ve çok sayıda biyopsi alınabilir, fırçalama ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİAB) ya-

pılarak tanı konulur¹. Bu tekniklerin birkaçı birden kullanılarak tanı koyma şansı artırılır.

Bronş tümörünün bronkoskopik olarak direkt ve indirekt bulguları vardır. (Tablo 1.) Direkt bulgu olarak, bronş lümenini tamamen ya da kısmen daraltmış olan kitlenin ya kendisi ya da beyaz ve yumuşak nitelikte olan nekrozu görülür. Biyopsi yapılırken bu özellikler göz önünde bulundurulup, mümkün olduğunca nekrozdan uzak biyopsiler alınmalıdır. Kitlelerin yüzeyi düzgün ya da düzensiz, yani vejetan nitelikte olabilir. Bazılarının kanlanması ve dolayısı ile kanamaya eğilimi fazla olabilir. Biyopsi sonrasında kanama kontrolü yapılmalı, kanama fazla olduğunda adrenalinle yıkama yapılmalı ve aktif bir sızıntı kalmadığı doğrulandıktan sonra işlem sonlandırılmalıdır. Mural infiltrasyon, mukozada düzensizlik, kıvrımdak yapılarının bozulması ve silinmesi gibi direkt bulgular da saptanabilir.

Tablo 1. Akciğer kanserinde bronkoskopik bulgular

Direkt Bulgular	Bronş içi lezyon: <ul style="list-style-type: none">• Kitlenin kendisi• Yüzeyi düzgün• Yüzeyi düzensiz (vejetan)• Kitleye ait nekroz dokusu
	Mukoza infiltrasyonu <ul style="list-style-type: none">• Mukozada damarlanma artışı• Mukozada düzensizlik• Mukozada parlaklığının azalması• Kıvrımdakların silinmesi• Mukozada kalınlaşma ve ödem
İndirekt Bulgular	<ul style="list-style-type: none">• Pillerde kalınlaşma ve konverjans• Bronş lümeninin konsantrik olarak daralması• Bronş lümeninin bir taraftan bası ile daralması (kompresyon bulgusu)

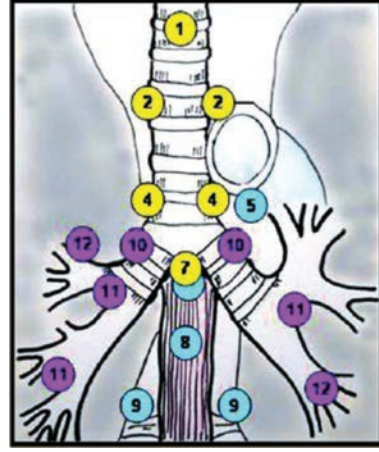
Yerleşimle ilişkili olarak bazen bronş içi lezyon görülemez ancak tümörün dışarıdan bası, bronş lümenini konsantrik olarak daraltması, pili konverjansında artış ve mukoza ödemi gibi indirekt bulgular saptanabilir.

Periferik lokalizasyonlu tümörlerin tanısında kitlenin tomografideki (BT) lokalizasyonuna göre uygulanan lavaj ya da bronkoalveoler (BAL) yöntemleri ile sitolojik olarak tanı konulabilir. 1971-2004 yılları arasında yapılmış çalışmaların ortak sonuçlarına göre standart FOB'un santral lezyonlardaki ortalama tanı duyarlılığı %88 (%67-97), floroskopi eşliğinde yapılan TBB'nin periferik lezyonlardaki duyarlılığı ise %78 (% 36-88) olduğu saptanmıştır². Son yıllarda geliştirilmiş olan bir teknikle elektro manyetik navigasyon bronkoskop (ENB)yöntemi ile periferik lezyonlardan biyopsi almak mümkün kılınmıştır³. Bu yöntem ile periferik lezyonların BT aracılığı ile kesin olarak belirlenen yerleşim haritasına göre biyopsi yapma tekniğidir. Son yıllarda bronş içini ultrason dalgaları ile inceleme EBUS (endobronşiyal ultrason) olanağına kavuşulmuştur. Bu teknikle akciğerin periferik lezyonlarından ve mediastinal lenf bezlerinden ince iğne aspirasyon biyopsileri (EBUS-TBNA) yapmak olanaklıdır. Floroskopi eşliğinde yapılan TBB'nin ve EBUS eşliğinde yapılan TBB'nin 3 cm ve üzerindeki periferik lezyonlarda tanı duyarlılığı eşittir. Fakat 3 cm ve 2 cm altındaki periferik lezyonlarda EBUS-TBB'nin tanı duyarlılığı sırasıyla % 75 ve %71 iken, bu boyutlardaki periferik kitlelerde floroskopik TBB'nine tanı olasılığı sırasıyla %31 ve %23'e düşmektedir⁴. Çok yeni yayınlanan bir meta-analize göre, EBUS'un periferik yerleşimli akciğer kanserlerinin yerini belirlemedeki duyarlılığı %78, özgüllüğü %100 bulunmuştur⁵. Prospektif ve randomize yapılmış çalışma ise EBN ve EBUS tek başlarına kullanıldıklarında periferik lezyonların doğru tanı oranı sırasıyla % 59 ve %69 iken, bu iki yöntem birlikte kullanıldığında, doğru tanı oranı %88'e yükselmiştir^{6,7}.

Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Fiberoptik Bronkoskopi

Akciğer kanseri evrelemesinde hiler ve mediastinal lenf bezlerindeki olası tümör invazyonunun değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu amaçla kullanılan BT ve PET(Pozitron girişimsel olmayan tanı yöntemleri olmalarına karşın bazı yetersizlikleri vardır. 1 cm den küçük lenf bezlerinde yanlış negatifliğin yanı sıra, ülkemizde sıkça olduğunu bildiğimiz tüberkuloz lenfadenopatileri, sarkoidoz gibi enflamatuvar hastalıklarda yanlış pozitifliği de yüksektir. Bu nedenle büyümüş lenf bezlerinin histopatolojik olarak tanısının konulması zorunludur.

Standard biyopsinin ve daha gelişmiş bazı ileri bronkoskopik tekniklerin önemi büyüktür.



Resim 1. Akciğer kanseri evrelemesinde, çeşitli örnekleme tekniklerinin erişebileceği mediastinal lenf bezleri

Standard bronkoskopik inceleme:

Tanısal amaçlı yapılan bronkoskopik inceleme sırasında tümörün lokalizasyonun belirlenmesi gerekir. Ana bronşlardaki tümörün trakeal karinaya (ana karina) ve trakeobronşiyal açığa uzaklığının belirlenmesi akciğer kanseri evrelemesi, dolayısı ile tedavi seçiminin kararı açısından gereklidir. Tümör bronş içindeki lokalizasyonunun ana karinaya olan uzaklığının 3 cm'den fazla olması bronkoskopik olarak hastanın cerrahi tedaviye uygun olduğunu düşündürür. Trakeal karinaya 3 cm'den yakın veya karina üzerinde ya da karşı akciğer ana bronşunda infiltrasyon gibi bulgular hastanın operabilite şansını yok eder. Bu yerleşim bölgelerinde saptanan ve bronş lümenini büyük oranda daraltmış tümörler hastada ileri derecede solunum sıkıntısı yapar. Böyle bir FOB bulgusu, sağ kalım süresine belirgin bir katkı sağlamasa da, hastanın yaşam kalitesini arttırmak amacı ile sistematik kemoterapi ve / veya radyoterapi yanı sıra, endobronşiyal stent takma ya da lazer, elektrokoter gibi endobronşiyal tedavi (Bak. Girişimsel bronkoskopi) yapma indikasyonu koydurur.

Cerrahi tedavi indikasyonu almış olgularda olası lobektomi ya da pnömonektomiye uygun lokalizasyonlardan standart FOB ile cerrahi sınır biyopsileri alınır. Bu yöntem rezeksiyon düzeyinin belirlenmesinde yol göstericidir.

Başta subkarinal lenf bezleri olmak üzere, alt paratrakeal, interlobar lenf bezleri dışarıdan bronş lümenine bası yaparlar, lümeni daraltabilirler ve bazen de kıkırdak yapılarının silinmesine neden olabilirler. Bu bulgular

saptandığında konvansiyonel yöntemle transbronşiyal iğne aspirasyonu ile lenf bezlerinden örnekler alınarak evreleme yapılabilir⁸.

İleri bronkoskopik inceleme:

Akciğer kanseri evrelemesinde sıkça kullanılan mediastinoskopi altın standart bir yöntem olmakla birlikte, düşük de olsa morbiditesi ve mortalitesi olan girişimsel bir yöntemdir. Yukarıda sözü edilen ve daha az girişimsel bir yöntem olan EBUS ile alınan transbronşiyal iğne biyopsisi (TBNA) deneyimli merkezlerde yapıldığında mediastinoskopi gereksinimini büyük ölçüde azaltır. Şekil 1'de EBUS-TBNA, mediastinoskopi ve özefagus endoskopik ultrasonla alınan ince iğne aspirasyonu (EUS-İAB) ile ulaşılabilir mediastinal lenf bezlerinin anatomik lokalizasyonu gösterilmiştir.

En son yayınlanan bir meta analizde akciğer kanserinde mediastinal lenf bezi evrelemesinde

EBUS-TBNA'nın kolay, güvenli ve maliyeti azaltan bir yöntem olduğu ve duyarlılığın %88, özgüllüğün ise %100 olduğunu göstermiştir^{9,10}.

Trakea duvarı invazyonunu hastanı cerrahi tedavi şansını ortadan kaldıran bir bulgudur. EBUS trakea duvar invazyonunu tanımadaki duyarlılığı yüksek (%98) bir evreleme tekniğidir⁷.

Akciğer kanserinde tedavi amaçlı bronkoskopik girişimler

Günümüzde bronkoskopik girişimler akciğer kanseri tedavisinde palyatif ya da komplikasyonların tedavisi amacı ile kullanılmaktadır. FOB aracılığı ile intratümöral kemoterapi denenmiştir. Ancak bu tedavi yönteminin sağkalım ve kür üzerine olumlu etkisini gösteren kanıtlar yoktur.

Akciğer kanseri hastalarında, masif hemoptizi, zaman zaman görülen, genellikle tümörün damar invazyonu sonucu oluşan ve hastanın asfiksi ile kaybedilmesi riski taşıyan,, önemli bir semptomdur. Tüm diğer nedenle olan hemoptizi tedavisinde olduğu gibi kanser nedeni hemoptizilerin tedavisinde de FOB ve rijit bronkoskop, hemoptizinin tedavisi amacıyla kullanılır. Bu hastalara ilk yapılması gereken şey, hava yolunu açmak ve oksijenlenmeyi sağlamaktır. Ağız içinde ya da üst solunum yollarında birikmiş ve pıhtılaşmış kan varsa, rijit ya da FOB ile aspire edilerek hava yolu açılmalıdır. Rijit bronkoskop çalışma kanalının büyük olması nedeniyle tercih edilmelidir. Aktif kanamanın olduğu lob/segment adrenaline lavaj yapılır, ve / veya bronş içinde balon şişirilerek kanayan artere tampon ya-

pılabilir^{7,8} ya da bronkoskobu kanama odağına bastırarak mekanik yoldan kanama durdurulmaya çalışılır. Ayrıca fiberoptik bronkoskop endobronşiyal trombin⁹ ya da lazer fotokoagülasyon¹⁰ uygulamalı ile hemoptizinin durdurulması olanağı sağlar. Sadece masif hemoptiziler değil, trakea, ana karina ve ana bronşlar düzeyinde lokalize ve hava yolunu tamamen tıkayan solid lezyonlar da hastanın asfiksi ile erken kaybına neden olabilir. Bu hastalarda rijid bronkoskopla takılan stentler ya da endobronşiyal tedavi uygulamaları ile hava yolu açılarak hastanın yaşam kalitesi düzeltilir. (Bakınız terapotik bronkoskopi).

Kaynaklar

- 1) Rivera P, Mehta A, et al. ACCP. Initial diagnosis of lung cancer:ACCP evidence –based clinical practice guidelines(2nd ed) Chest 2007;132:131S-148S.
- 2) Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. Cleve Clin J Med 2012; 79:11S-16S.
- 3) Gildea TR, Mazzone PJ, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:982-989.
- 4) Paone G, Nicastri E, ve ark. Endobronchial ultrasound-driven biopsy for the diagnosis of peripheral lung cancer. Chest 2005;128:3551-3557.
- 5) Steinfort DP, Khor YH, ve ark. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systemic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37:902-910.
- 6) Eberhardt R, Ananthan D, ve ark. Multimodality bronchoschopic diagnosis of peripheral lung lesions. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:36-41.
- 7) Haas AR, Vachani A ve ark. Advances in diagnostic bronchoscopy. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:589-597.
- 8) El-Bayoumi E, Silvestri AG ve ark. Bronchoscopy fort he diagnosis of lung cancer. Semin Respir Crit Care Med 2008;29(3):261-270.
- 9) Gu P, Zhao YZ, ve ark. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Eur Cancer 2009;45:1389-96.
- 10) Adams K, Shah PL ve ark. Test performance of Endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer. Thorax 2009; 64:757-62.

Akciğer Kanseri'nde Cerrahi Tedavi

Dr. Ahmet Demirkaya, Dr. Kamil Kaynak

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ'NDE CERRAHİ TEDAVİ

Akciğer halen kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir ve Amerika Birleşik Devletlerinde 2010 yılında yaklaşık 157.300 hastanın bu hastalıktan hayatını kaybettiği bildirilmiştir^{1,2}. Akciğer kanseri tedavisinde tümörün histopatolojik tipi, hastalığın evresi ve hastanın performansı belirleyici olmaktadır. Akciğer kanserinde evreleme; hastaların tedavi şeklini ve prognozu etkileyen en önemli faktördür.

IASLC'nin (International Association for the Study of Lung Cancer) uluslararası evreleme veritabanından alınan verilerin ışığında tümör patolojisi, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz (TNM) evrelemesi cerrahi olarak rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserinde en önemli prognostik faktördür^{2,3}. 2009 yılında TNM evreleme sistemi güncellenmiş ve uluslar arası evreleme veritabanındaki 67.725 vakanın değerlendirilmesi sonucunda yedinci sınıflama kullanıma girmiştir⁴.

Akciğer kanserinde tedavi stratejisi hastanın klinik durumuna, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif patolojik evreleme sonucuna göre ciddi farklılıklar içermektedir. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde en etkin tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur.

Uzak metastazı olmayan (M0) ameliyata uygun hastalarda, cerrahi öncesi araştırılması gereken en önemli faktör mediastinal lenf nodu tutulumudur (N2-3). Bu radyolojik, bronkoskopik veya cerrahi yöntemlerle yapılabilmektedir. Klinik evrelemede yapılan mediastinal lenf nodu metastazı araştırması daha çok görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır (BT,MR,PET-CT) ve bu görüntüleme yöntemleri tek başlarına çok güvenilir değildirler. Hastalık varlığını kanıtlamak ve gereksiz torakotomiye gidecek veya yalancı pozitif mediastinal lenf

nod tutulumu nedeniyle cerrahi tedavi şansını kaybedecek olan hastaların lenf nod tutulumunun değerlendirilme amacıyla invaziv evreleme ve tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. PET-CT yalancı pozitif sonuçlar verdiği gibi nadir de olsa yalancı negatif sonuçlar da bildirdiği unutulmaması gerekmektedir. Mediastinal evrelemede günümüzde diğer tekniklerle karşılaştırıldığında altın standart Servikal Mediastinoskopi'dir.

CERRAHİ REZEKSİYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRMELER

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde cerrahi rezeksiyon için en önemli ön koşullar lezyonun rezektabilitesi ve hastanın opere edilebilir olmasıdır. Ayrıntılı klinik evreleme yapılması olmazsa olmazdır çünkü bu sayede her bir kanser hastası için en uygun cerrahi veya cerrahi dışı tedavi seçeneğinin tespit edilmesi mümkün olur.

Genellikle temel değerlendirmenin yapılması ve T evresinin değerlendirilmesi amacıyla bilgisayarlı tomografi çekilir. Bilgisayarlı tomografiyle tümörün lokalizasyonu ve boyutunun yanı sıra göğüs duvarı veya büyük damarlarla olan komşuluğu ve potansiyel invazyon durumu da değerlendirilebilir. Bilgisayarlı tomografi sayesinde ayrıca mediastinal lenf nodları ve ekstratorasik lokalizasyonların değerlendirilmesi de mümkündür bu sayede N ve M statusu değerlendirilebilir. Son yıllarda kullanıma giren pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografinin birleşiminden oluşan PET-CT mediastinal ve ekstratorasik tutulum olan hastaların belirlenmesinde daha ileri bir tanı metodu olarak kullanılmaktadır. Zaman içinde PET-CT küçük hücreli dışı akciğer kanserinin preoperatif evrelemesinde çok önemli bir tanı yöntemi haline gelmiştir^{5,6}.

Erken evre akciğer dışı akciğer kanseri olgularında medikal hikayede veya fizik muayenede potansiyel metastatik kranial tutulumu düşünderecek bulgusu olmayan hastalara rutin spesifik kranial tarama yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır. Çoğu klinikte PET-CT veya abdominal bilgisayarlı tomografi ile kombine kemik sintigrafisi ve kranial inceleme ekstratorasik evreleme için yeterli görülmektedir.

Eğer bu görüntüleme yöntemleri ile patolojik boyutlu lenf nodları tespit edilirse servikal mediastinoskopi veya EBUS(endobronşial usg) ve EUS (transözofajial endoskopik USG) gibi endoskopik teknikler ile daha ileri değerlendirme yapılması gerekir. Endoskopik teknikler patolojik boyutlu lenf nodlarının ve PET pozitif lenf nodlarının değerlendirilmesi ve biopsi alınması açısından daha az invaziv girişim imkanı sağlar. Bu lenf nodlarından özellikle aortopulmoner lenf nodlarının değerlendirilmesi de mümkündür çoğunlukla bu lenf nodlarına mediastinoskopi ile ulaşılması mümkün olmamaktadır. Çalışmalarda endoskopik yöntemler ile ilgili makul ölçüde sensitivite oranları bildirilmiştir ancak servikal mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında negatif prediktif oranlar açısından endoskopik girişimler daha düşük başarı göstermektedir⁷.

Preoperatif değerlendirmenin yanı sıra hastanın operasyona uygun olup olmadığının belirlenebilmesi açısından hastanın genel sağlık durumunun da değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Cerrahi mortalitenin %2-%20 arası ve morbiditenin yaklaşık %40'a varan oranda rezeksiyonun büyüklüğü, uygun vaka seçimi ve dikkatli preoperatif ve perioperatif hasta yönetiminden etkilendiği bildirilmiştir. Bu nedenle yukarıda belirtilen unsurların komplikasyonların önlenmesi açısından göz önünde bulundurulması gerekir.

Son yıllarda operabilite kriterleri de bir gelişim göstermiştir. Uygun seçilmiş ileri yaşta olan ve korunmuş akciğer fonksiyonlarına sahip hasta gruplarında cerrahinin güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu görülmüş ve yüksek postoperatif komplikasyon insidansına rağmen kabul edilebilir yaşam kalitesi sunduğu ortaya konmuştur⁸⁻¹⁵.

Hastanın genel anestezi ve akciğer rezeksiyonunu tolere edip edemeyeceğinin değerlendirilmesi için ayrıntılı medikal hikayenin ortaya konulması ve değerlendirilmesi zorunludur. Daha önce hikayesinde anjina pektoris tecrübesi veya benzer semptomlarla karşılaşma olan veya bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi açısından daha ileri testlere gereksinim vardır. Ayrıca hastanın sigara kullanımı ortaya konmalı

ve aktif içiciler tanı konduğu anda sigara bırakma programlarına dahil edilmelidirler.

Hastaların genel fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesi için akciğer fonksiyon testleri kullanılır. Burada vital kapasite(VC), Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1) ve difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçülerek hastanın ne kadar geniş bir rezeksiyonu tolere edebileceğine karar verilir.

EVRE I KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

TNM evrelendirmesi tarafından da belirtildiği şekilde Evre I hastalık 2cm den küçük lenf nodu tutulumu olmayan tümörler (T1a), 2cm den büyük ve 3 cm den küçük (T1b) tümörlerin içinde bulunduğu Evre IA ile 5cm den küçük ve lenf nodu tutulumu olmayan (T2a) tümörleri içeren Evre IB grubunu içinde barındırır⁴.

Bu grup hastada cerrahi tedavi kabul edilen tedavi yöntemidir. En sık tercih edilen rezeksiyon tipi ise lobektomidir. Bilgisayarlı tomografi ve/veya PET-CT'de patolojik lenf nodunun olmadığı (1cm den küçük lezyon,SUVmax normalin 1.5 katından daha az) durumlarda mediastinoskopinin yeri halen tartışmalıdır. Lektominin yanı sıra segmentektomi ve wedge rezeksiyonda bu grupta yer alan seçilmiş hasta grubunda uygulama alanındadır.

Evre I vakalarda Porrello ve arkadaşları 2002'de 296 olguda 5 yıllık sağ kalımı %69, 10 yıllık sağ kalımı %49 olarak buldular. Bu çalışmada evre IA nın evre IB ye göre daha iyi sağ kalımı olduğu da vurgulanmıştır. Hücre tipine göre de 5 yıllık sağ kalım epidermoid karsinomda %57, adenokarsinomda %67 ve bronkioalveoler karsinomda %75 idi. 1988'de Naruke ve 1997 de Mountain çalışmalarında; evre IA olguları için 5 yıllık sağ kalımı klinik olarak IA tümörlerinde %61-65, patolojik IA da (pT1No) % 67-76 olarak yayınladılar. Thomas ve arkadaşları 1990'da yayımlandığı gibi 1977-1988 yılları arasında opere edilen 907 pT1N0 olgusu için ortalama 8 yıllık sağ kalım tespit etmişlerdir. Pairolero ve arkadaşları 1984'de beş yılda rekürrens oranlarını T1N0 için %29 ve T2N0 için %40 olarak deneyimlerini yayınladılar.1985'de Merlier ve arkadaşlarının belirttiği gibi visseral plevrayı direk invaze eden tümörlerin, invazyon yapmayanlara göre daha kötü prognozu olduğunu yayınladılar. Visseral plevraya invazyonu olan tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %44, on yıllık %37, visseral tutulumu olmayanlarda 5 yıllık sağ kalım %67, on yıllık %62 olarak tespit edilmiştir. Gail ve arkadaşları da 1984 yılında visseral plevrayı tutan evre I olgularda rekürrens oranlarında artma olduğunu tespit ettiler^{16,17,18,19}.

Yamamoto ve arkadaşları 2003 de evre I de 70 yaş üstü olgular ile genç olguların cerrahi sonuçlarını karşılaştırmışlar ve sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark bildirmemişlerdir. Tespit edilen en anlamlı belirgin prognostik faktörün yaşlı olgularda tümör boyutu olduğu saptanmıştır²⁰.

Okada ve arkadaşları ise çapı 20mm den küçük tümörlerde lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyon sonuçlarını değerlendirmişler ve 5 yıllık sağkalım değerlerini %91.5, %92.2 ve %96.7 olarak saptamışlardır²¹.

Benzer şekilde Kodama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sınırlı rezeksiyonun lobektomiye göre prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir²².

Buna karşın Siel ve arkadaşlarının çalışmasında 20mm den küçük tümörlü hastalarda segmentektomi ve wedge rezeksiyon karşılaştırılmış ve wedge rezeksiyon uygulanan grupta lokal rekürrens oranının daha yüksek olması nedeni ile prognoz daha kötü olarak bildirilmiştir²³.

Son yıllarda VATS lobektomi ve torakotominin karşılaştırıldığı pek çok çalışma da yayınlanmıştır. Flores ve arkadaşları klinik Evre IA KHDAK li hastalarda klasik lobektomi ve VATS lobektomi arasında prognoz açısından anlamlı fark olmadığını ortaya koymuşlar ve hatta komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi göz önüne alındığında VATS lobektominin bir adım öne geçtiğini öne sürmüşlerdir²⁴.

Benzer şekilde Schuchert ve arkadaşları da VATS ve klasik lobektomi arasında prognoz açısından anlamlı fark olmadığını ve VATS segmentektominin daha az postoperatif komplikasyona neden olduğunu ortaya koymuşlardır²⁵.

Yamashita ve arkadaşlarının çalışmasında ise Evre I hastalıkta VATS lobektomi ve VATS segmentektomi arasında anlamlı fark olmadığı öne sürülmüştür²⁶.

Chansky ve arkadaşlarının 9137 cerrahi uygulanan küçük hücreli dışı akciğer hastasını analiz ettikleri çalışmanın sonucunda erken evre tümörlü hastalarda toplam sağkalım oranları primer olarak cerrahi uygulanan hasta grubunda EvreIA için %66 ve Evre IB için ise %56 olarak bildirilmiştir³.

Komplet cerrahi rezeksiyon uygulanan Evre I hasta grubu için adjuvan tedavi uygulanmasına gerek görülmemektedir ancak Evre IB hastalar için halen bu konuda klinik çalışmalar devam etmektedir.

EVRE II KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Bu grup evre 2A (T1a/bN1, T2aN1, and T2bN0)ve 2B yi (T2bN1 and T3N0) içeren heterojen bir tümör grubunu içerir. 4-5 yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında

cerrahi olarak rezeke edilen evre 2A tümörlerde oran %43 lerde iken evre 2B de bu oran %35 civarındadır³.

Bu grup tümörlerde cerrahi tedavide lobektomi halen ana rezeksiyon şeklidir^{20,21,27,28}.

Komplet rezeksiyonun sağlanabilmesi için bilobektomi, sleeve lobektomi ve gittikçe azalan oranda pnömo-nektomi gibi daha geniş rezeksiyonlar da gerekebilir.

Bu grup boyutları daha büyük olan tümörlerin yanı sıra, göğüs duvarı, plevra veya perikarda yayılan ve ayrıca karınaya 2 cm ye kadar mesafede olup karınayı invaze etmeyen tümörleri ve obstrüktif pnömoni ile ilişkili tümörleri içerir. N1 hastalığı olan hastalar lenf nodu tutulumu olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler. Evre 2 tümörlerde cerrahi rezeksiyon sonrasında Platinium-bazlı kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığı son yıllarda açıkça ortaya konmuştur²⁹.

ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ

Uzun yıllardır torasik kanser cerrahisinde kabul edilen standart yaklaşım açık torakotomi olarak kabul edilmektedir. 1990ların sonlarına doğru minimal invaziv tekniklerdeki ilerleme kendini video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) olarak kendini göstermiş ve VATS erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde cerrahi rezeksiyon için kullanılabilir bir seçenek olarak kullanıma girmiştir.

Bu tekniklerin kullanımı hakkında halen bir tartışma devam etmektedir. En önemli olaylardan birisi VATS' in geleneksel açık torakotominin sağladığı onkolojik cerrahi sonuçlara eşit veya yakın başarıya sahip olabilmemesinin ortaya konmasıdır.

Videotorakoskopinin savunucuları minimal invaziv girişimin avantajları olarak; daha az postoperatif ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve kısa ameliyat sonrası toparlanma süresi gibi faktörleri ortaya koymaktadırlar³⁰⁻³³.

Özellikle postoperatif toparlanma süresinin kısa olması sayesinde cerrahi girişim sonrası gerekli olabilecek adjuvan kemoterapi veya radyoterapi uygulamasına daha kısa sürede başlama imkanı olabilecektir³⁴⁻³⁵.

Bu avantajların dışında daha az kan kaybı, daha az komplikasyon, korunmuş pulmoner fonksiyon, azalmış inflamatuvar cevap ve normal yaşam aktivitesine daha çabuk dönüş gibi avantajları da saymak mümkündür^{30,35-40}.

CALCGB 39802 çalışmasında erken evre akciğer kanserlerinde VATS 'ın güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu prospektif olarak değerlendirilmiş ve ortaya konmuştur^{40,41}.

Burada en ciddi sorunlardan bir tanesi hastaya zarar verme riskini arttırmadan bu tekniğin göğüs cerrahisi uzmanlarına öğretilmesidir. Bu tartışmalar sonucunda ve pek çok retrospektif çalışmanın sonuçlarının işaret ettiği şekilde bu tip bir eğitim programının VATS lobektomi konusunda tecrübeli ve yüksek vaka deneyimine sahip merkezlerde güvenli bir şekilde uygulanması mümkün görünmektedir⁴²⁻⁴⁵.

Ancak şu ana kadar yayınlanmış veri genellikle yüksek vaka sayılarına sahip merkezlerin sonuçlarının bakım olduğu yayınlar olduğu için daha düşük vaka sayılarına sahip merkezlerin klinik sonuçlarını yansıtmamaktadır.

Gopaldas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13.619 hastanın sonuçları analiz edilmiş ve VATS ile açık torakotomi karşılaştırılmıştır. Ancak bu seride VATS lobektomi uygulanan hasta oranına bakıldığında oranın %6 olduğu görülmektedir⁴⁶.

Sonuçlar değerlendirildiğinde VATS lobektomide intraoperatif komplikasyon riski 1.6 kat artmış olarak bildirilirken total morbidite oranları her iki girişim için hemen hemen aynıdır.

STS(Societs of Thoracic Surgeons) veritabanı değerlendirildiğinde ise 2007 yılı itibarı ile VATS oranı %29 olarak saptanmış ve açık torakotomi ile karşılaştırıldığında VATS lobektominin daha az morbiditeye neden olduğu ortaya konmuştur⁴⁷.

Özellikle yaşlı popülasyonda cerrahi girişimin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için ciddi teknik gelişime ihtiyaç vardır. Mun ve Kohno'nun yayınladığı retrospektif bir çalışmada VATS lobektominin uygun seçilmiş vakalarda oktogenaryanlarda(seksenli yaşlar) erken evre akciğer kanseri tedavisinde oldukça güvenli bir yöntem olduğu ortaya konmuştur⁴⁸.

Benzer şekilde Cattaneo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 70 yaş ve daha üzeri hastalarda VATS lobektominin daha komplikasyon ve daha kısa hastanede kalış süresi ile birlikte olduğunu ortaya koymuşlardır⁴⁹.

Ayrıca VATS lobektomi, alta yatan akciğer hastalığı veya bozulmuş pulmoner fonksiyonu olan hastalar için de güvenli bir seçenektir^{50,51}.

Son yıllarda VATS 'ın teknik limitasyonlarının üstesinden gelebilecek şekilde robotik cerrahi de toraks cerrahilerinin kullanımında yer almaktadır. Bu tekniğin artıları arasında enstrümanların kullanımında daha esnek

bir manevra imkanı sağlaması, ameliyat sahasının yüksek çözünürlüklü ve 3 boyutlu binoküler görüntüsünü sağlaması da sayılabilir⁵².

Robotik cerrahinin erken evre akciğer kanseri tedavisinde uygun ve güvenilir bir yöntem olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur^{52,53}. Ancak bu yöntemin mortalite, morbidite ve sağkalım açısından VATS ve açık cerrahi lobektomiyle karşılaştıran yeterli veri halen bulunmamaktadır.

İLERİ EVRE HASTALIKTA CERRAHİNİN YERİ

Maalesef küçük hücreli akciğer dışı hastalarının büyük çoğunluğu lokal ileri evre veya uzak metastaz yapmış olarak prezente olur. Bu hasta grubu N2 veya N3 lenf nodu tutulumu olan, N1 lenf nodu tutulumu olan 7cm den büyük tümörleri, ipsilateral farklı lob nodülü veya uzak metastatik hastalığı içerir.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım maalesef zayıftır ve tedavi seçenekleri arasında cerrahi oldukça minör bir rol oynar. Cerrahi bu grup hastada ancak seçilmiş durumlarda multimodal tedavi yaklaşımının bir parçası olarak yer alabilir.

EVRE 3A KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Erken evre akciğer kanseri tedavisinde cerrahinin oldukça iyi belirlenmiş bir rolü olmasına karşın Evre 3A küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde cerrahinin yeri oldukça tartışmalıdır.

Bu grup oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Hiler lenfatik tutulumla (N1) birlikte T3 lezyonlar, hiler lenfatik tutulum veya tutulum olmaksızın(N0,N1) T4 lezyonlar , veya mediastinal lenf tutulumuyla(N2) birlikte herhangi bir boyutta tümör bu grup içinde değerlendirilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 hastalık) prognozun kötü olduğu bir durumdur ve 5 yıllık sağ kalım %25 veya daha düşüktür⁶.

Bu grupta konküran kemoradyoterapinin ardışık terapiye göre sağkalım açısından daha iyi sonuçlar verdiği ortaya konmuştur⁵⁴⁻⁵⁶.

Potansiyel rezektabl tümörü olan hasta gruplarında tercih edilen tedavi neoadjuvan konküran kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedaviyi içeren multimodal tedavi veya alternatif olarak 60 Gy üzerinde dozlarda radyoterapi ve kemoterapinin kombine edildiği tedavi rejimidir. Yakın zamanda yayınlanan North American Intergroup INT0139 çalışmasında (RTOG 9309) konküran indüksiyon kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanan evre 3A (T1-3,N2) küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta-

lar ile sadece kemoradyoterapi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır⁵⁷.

Hastaların bir grubuna indüksiyon kemoterapi ve konküran radyoterapi (45 Gy) uygulanmış ve progresyon görülmemesi üzerine cerrahi uygulanmıştır (202 hasta). Diğer gruba ise 61 Gy ile radyoterapi uygulamasına devam edilmiştir (194 hasta). Her iki gruba da tedavi sonunda tamamlayıcı kemoterapi uygulanmıştır. Progresyonsuz sağkalım cerrahi grupta ortalama 12.8 ay olarak saptanmış ve 10.5 ay olan kemoradyoterapi grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Fakat toplam sağkalıma bakıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (23.6 ay -22.2 ay).

Yine yakın zamanda yayınlanan bir faz I/II çalışmada Evre 3a ve 3b hastalara hiperfraksiyone 60+ Gy indüksiyon radyoterapi ve konküran kemoterapi uygulanmış ve sonrasında hastalar cerrahiye verilmiştir. Bu agresif trimodal tedavinin sonucunda %64 gibi bir 2 yıllık sağkalım değerine ulaşılmıştır⁵⁸.

47 hastanın yer aldığı gruba çift ajanlı indüksiyon kemoterapisi ve hiperfraksiyone radyoterapi uygulanmış (69.9 Gy toplam) tedavi bitiminden 3-4 hafta sonrasında hastalar yeniden mediastinal taramaya tabi tutulmuş ve 29 hasta (%62) operasyona uygun olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalar %36 lık bir morbidite ve mortalite olmaksızın ameliyat edilmişlerdir.

Cerfolio ve arkadaşları ise Evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaları retrospektif olarak incelemişler ve hastaların sadece %37 sinin yeniden evrelemeye tabi tutulduğunu ve neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye yönlendirildiğini tespit etmişlerdir⁵⁹. Tam patolojik cevabın sağlandığı durumda 5 yıllık sağkalım %47 veya daha yüksek bulunmuştur. Tipik olarak bu hastalar bulky olmayan tercih edilen N2 hastalığa sahip vakalardır.

Çağlar ve arkadaşları da 144 Evre 3 hastanın sonuçlarını analiz etmişler ve indüksiyon kemoradyoterapi uygulanmasını takiben cerrahi uygulanan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmişlerdir⁶⁰.

Bu ve diğer çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında multimodal girişimin bir parçası olarak cerrahinin Evre3A (N2) hasta grubunda geçerli bir seçenek olabileceği ortaya çıkmaktadır. Ancak hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediastinal yeniden evreleme yapılarak dikkatle seçilmesi gerekir. Bu tip hastalar ile ilgili tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve göğüs cerrahinin birlikte çalışması gereklidir.

Mikroskopik veya tek istasyon tutulumu olan N2 hastalıklı vakaların neoadjuvan tedavi sonrası cerrahiye aday olup bu yaklaşımdan fayda görmelerine karşın, ke-

moradyoterapi bazlı ve cerrahi girişimin yerinin olmadığı tedavi rejimleri daha yaygın N2 tutulumunda bu tedavi rejimine eşit ve hatta daha iyi sonuçlar sunmaktadır.

EVRE 3B KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Evre 3B herhangi bir boyutta lezyon ve supraklaviküler veya kontralateral mediastinal nodal metastazlı (T1-4,N3),ve ipsilateral mediastinal lenf nodu tutulumu (N2) olan T4 lezyonları içine alan bir gruptur⁴.

Cerrahların büyük çoğunluğu N3 hastalığı cerrahi için kesin bir kontrendikasyon olarak kabul eder. Buna karşın Southwest Oncology Group indüksiyon kemoterapi ve radyoterapi sonrası cerrahi uygulanan bu grup hastayı içeren faz 2 çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışmanın erken sonuçları bu tedaviyi alan hastalarda komplet rezeksiyon oranının indüksiyon tedavisi uygulanan N2 hastalara yakın olduğunu ortaya koymuştur⁶¹.

Bu agresif tedavi yaklaşımının uygulandığı hastaların sağkalım oranlarını da içeren uzun dönem sonuçları da bildirilmiştir, ancak kontralateral mediastinal menf nodu tutulumu nedeniyle N3 saptanan hastaların hiçbirisi 5 yıllık sağkalım süresini tamamlayamamıştır. Yaşayan 2 hasta da preoperatif olarak tanısı konan skalen lenf nodu tutulumu olan hastalardır ve operasyon esnasında bu lenf nodlarının çıkarılmasına dair herhangi bir girişimde bulunulmamıştır. Şu anda N3 hastalık olduğu kanıtlanan hastalarda standart yaklaşım kemoterapi veya radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmasına yönelik yaklaşımdır.

EVRE 4 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %60 kadarı maalesef ilk başvuru anında metastatik hastalık olarak tanı almaktadır ve evreleme tekniklerinin her geçen gün daha gelişmesi nedeniyle bu oranın artacağı beklenmektedir. Evre 4 hasta grubu; malign plevral efüzyon, karşı akciğerde soliter veya multipl nodül , ve soliter veya multipl uzak metastaz içeren heterojen bir hasta grubunu içine almaktadır⁴.

En sık görülen ekstratorasik metastazlar iskelet metastazları iken bunu beyin, adrenal ve karaciğer metastazları izlemektedir. Bu metastazlarda ortalama sağkalım 8 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı ise %1'in altındadır. Bazı metastazların sağkalım oranı diğerlerine göre daha kötüdür. Tümör yükü ve metastaz alanı sayısının tedavi planlamasında oldukça önemli bir yeri vardır

çünkü bu faktörler sağkalım için oldukça güçlü belirleyicilerdir⁶².

Bu evredeki hasta grubunda yaygın terapötik yaklaşım sistemik kemoterapidir.

Metastatik akciğer kanseri vakalarında cerrahinin yeri yok denilecek kadar azdır ve ancak çok özel seçilmiş hasta grubu için bazı durumlarda düşünülebilir.

Akciğer kanserli hastaların %25'inden fazlasında hastalıkları esnasında beyin metastazları ortaya çıkabilir. Bu durum kendini başağrısı, bulantı, inme veya nörokognitif bozulma ile gösterir⁶³.

Beyin metastazı varlığı ortalama 1 aylık sağkalım gibi oldukça kötü bir prognozla ilişkilendirilir. Bunun yanı sıra izole veya oligometastatik beyin metastazlarının cerrahi rezeksiyonunun seçilmiş hastalarda toplam sağkalımı uzatacağına inanılmaktadır. Bu iki yaklaşımın retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada cerrahinin radyocerrahiye göre daha üstün olduğu saptanmış ve radyocerrahinin sadece cerrahi olarak ulaşılamayacak tümörler ve cerrahiye kaldıramayacak hasta grubu için saklanması gereken bir yaklaşım olması gerektiği söylenmiştir⁶⁴.

Cerrahi için ortalama sağkalım 16.4 ay iken bu oran radyocerrahi için 7.5 ay olarak saptanmıştır.

Bir başka sık rastlanan metastaz alanı da adrenal bezlerdir. İzole adrenal metastazların retrospektif olarak analiz edildiği ve 26 adrenalektominin incelendiği bir çalışmada 6 aylık hastaliksız sürenin uzun sağkalım için bağımsız belirleyici bir faktör olduğunu ve 5 yıllık sağkalım oranının %49 olduğu bildirilmiştir. Bunun tam tersi olarak 6 aydan daha kısa hastaliksız dönem geçiren hastaların hepsi rezeksiyon sonrası 2 yıllık dönemde hayatlarını kaybetmiştir⁶⁵.

Bu bakımdan literatürdeki sınırlı veriyi değerlendirdiğimizde cerrahi özellikle senkron tümörler için geçerli bir girişim olarak düşünülebilir ayrıca metakron tümörlerde de eğer hasta hastaliksız 6 aydan uzun bir dönem geçirmiş ise bu grup için de cerrahi girişim düşünülebilir⁶⁶.

Sınırlı metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında multimodal tedavi seçeneklerine cerrahinin eklenmesinin bir katkısı olup olmayacağı saptanabilmesi için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak güncel yaklaşım içinde Evre 4 hastalar cerrahi için uygun adaylar olarak değerlendirilmemektedir.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ'NDE CERRAHİ

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Temelde hızlı büyüme ve erken metastatik yayılması ile

karakterizedir. Bu histolojik tip için tek başına cerrahi tedaviden bahsetmek mümkün değildir. Sınırlı evre KHAK'de bile standart tedavi kemoterapi ve radyoterapinin bir arada uygulanmasıdır, ancak bu evredeki bazı hastalar cerrahi rezeksiyondan yarar görebilir. Tedavi almayan hastalarda ortalama sağkalım 6 aydan daha düşük beklenmektedir⁶⁶.

Rostad ve ark. Büyük çoğunluğu kemoterapi veya eşzamanlı kemo-radyoterapi alan 2442 KHAK'ni değerlendirdikleri çalışmalarında 38 hastaya cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalımın standart yöntemlerle tedavi edilenlerde %11.3 iken diğer grupta, ilave cerrahi rezeksiyon uygulananlarda %44.9 olduğunu saptamışlardır. Evre IA ve Evre IB lokalize tümörlü hastaların cerrahiye yönlendirilebileceğini belirtmişlerdir⁶⁷.

Granetzny ve ark. KHAK'de trimodalite tedavisiyle cerrahi rezeksiyonun etkilerini çoğunluğu Evre I ve II olan 95 hastada araştırdı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 64 hasta cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi verildi. İkinci gruptaki 31 hastaya neoadjuvan kemoterapiyi takiben cerrahi yapıldı, postoperatif olarak toraks ve kranyal RT uygulandı. Daha sonra ikinci gruptaki hastalar mediastinal lenf nodlarında tutulum durumuna göre iki subgruba ayrıldı. Birinci grupta ortalama sağkalım 31.3 ay, ikinci grupta N2(-) olanlarda 31.7 ay ve N2(+) olanlarda 12.4 ay bulundu. Böylece cerrahinin ümit verici olduğu, ikinci gruptaki hastalarda mediastinal lenf nodlarında tutulum olmayanlarda induksiyon kemoterapi sonrası cerrahiden yarar gördüğü izlendi⁶⁸.

KHAK'de cerrahi yapılmasını öneren değişik çalışmalardan, Anraku ve Waddell bir derlemelerinde KHAK'de neden cerrahi bir seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini özetlemişlerdir⁶⁹. Buna göre:

1. KHAK olduğu düşünülen küçük periferik yerleşimli akciğer nodüllerinin, Tipik veya Atipik karsinoid tümörler olabileceğinin hatırlanması gerektiği.

2. Histolojik mikst tümörler kemo-radyoterapi protokolleri başarısız olabilir. Aslında başlangıçta KHAK olarak bildirilen tümörler için son histoloji %11-25 ilave KHDAK birlikteliği ile mikst tümör olduğu gösterilmiştir. Kombine küçük hücreli tümörlerde cerrahi bir seçenek olarak sunmak daha mantıklı görünmektedir.

3. T1-2, N0, M0 KHAK tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında hastalığın en iyi lokal kontrol sağlanabilmesi için cerrahi rezeksiyon yapılmasıdır. Nitekim mevcut kemoradyoterapi protokolleri göstermiştir lokal başarısızlık oranları % 50 Ayrıca induksiyon kemoradyoterapi sonrası R0 rezeksiyon hastaların neredeyse % 100 lokal kontrol sağlandığı göstermiştir

4. Kurtarma cerrahisi kemo-radyoterapi ilk yanıt sonrası kemoterapi dirençli tümör veya hastalığın lokal nüks olduğu durumlarda ikinci basamak kemoterapiye kıyasla tercih edilebilir.

Sonuç olarak sistemik kemoterapi ve radyoterapi, küçük hücreli akciğer kanserinde tedavinin temel taşı olarak kabul edilmiştir. Mediastinal invaziv evrelem yöntemleri ile erken evre olduğu ispatlanmış(N2 hastalık olamadığı gösterilmiş) KHAK olgularda kemo-radyoterapi ile cerrahinin eklendiği multimodel tedavi sonuçlarının daha iyi olabileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). <http://seer.cancer.gov>. Accessed July 28, 2010
- 2) Tomaszek SC, Wigle DA. Surgical management of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Feb;32(1):69-77
- 3) Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7):792-801
- 4) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):706-714
- 5) Maziak DE, Darling GE, Incelet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(4):221-228, W-48
- 6) Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361(1):32-39
- 7) Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(4): 334-342
- 8) Berry MF, Hanna J, Tong BC, et al. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88(4):1093-1099
- 9) Voltolini L, Rapicetta C, Ligabue T, et al. G. Short- and long-term results of lung resection for cancer in octogenarians. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17(2): 147-152
- 10) Goodgame B, Viswanathan A, Zoole J, et al. Risk of recurrence of resected stage I non-small cell lung cancer in elderly patients as compared with younger patients. *J Thorac Oncol* 2009;4(11):1370-1374
- 11) Ferguson MK, Parma CM, Celauro AD, et al. Quality of life and mood in older patients after major lung resection. *Ann Thorac Surg* 2009;87(4):1007-1012, discussion 1012-1013
- 12) Schulte T, Schniewind B, Walter J. et al. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(1): 115-120
- 13) Subotic DR, Mandaric DV, Eminovic TM, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(5):1292-1299
- 14) Tomaszek SC, Cassivi SD, Shen KR, et al. Clinical outcomes of video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Mayo Clin Proc* 2009;84(6):509-513
- 15) Okami J, Higashiyama M, Asamura H, et al; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol* 2009;4(10):1247-1253
- 16) General Thoracic Surgery: History and Development; Wilkins EW and Urschel HC In Thoracic Surgery eds: Pearson FG, Cooper JD et al. Thoracic Surgery Churchill Livingstone 2002, Ch 1 s.1-8
- 17) Epidemiology of Lung Cancer : Miller AB In Thoracic Surgery eds: Pearson FG, Cooper JD et al. Thoracic Surgery Churchill Livingstone 2002, Ch 31 s.784-797
- 18) General Features of Pulmonary Resections : Shield TW eds: Shields TW, LoCicero J. et al General Thoracic Surgery 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005, Ch 26 s: 420-432
- 19) Non Small Lung Cancer, Surgical Management Ginsberg RJ., Martini N In Thoracic Surgery eds: Pearson FG, Cooper JD et al. Thoracic Surgery Churchill Livingstone 2002, Ch 32 s.837-858

- 20) K. Yamamoto et al. *Surgical results of stage I non-small cell lung cancer: comparison between elderly and younger patients* *Eur J Cardiothorac Surg*, January 1, 2003; 23(1): 21- 25.
- 21) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. *Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer. A multicenter study.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 769-775
- 22) Kodama K, Higashiyama M, Takami K et al. *Treatment strategy for patients with small peripheral lung lesion(s): intermediate-term results of prospective study.* *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 34: 1068-1074
- 23) Sienel W, Dango S, Kirschbaum A et al. *Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections.* *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 728-734
- 24) Flores RM, Park BJ, Dycoco J et al. *Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 11-18
- 25) Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A et al. *Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1318-1325
- 26) Yamashita S, Chujo M, Kawano Y et al. *Clinical impact of segmentectomy compared with lobectomy under complete video-assisted thoracic surgery in the treatment of stage I non-small cell lung cancer.* *J Surg Res* 2009; 13: 1-6
- 27) Ferguson MK, Little AG, Golomb HM, et al. *The role of adjuvant therapy after resection of T1 N1 M0 and T2 N1 M0 non-small cell lung cancer.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91(3):344-349
- 28) Jang RW, Le Maître A, Ding K, et al. *Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR.10 trial.* *J Clin Oncol* 2009;27(26):4268-4273
- 29) Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al. *Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy.* *Ann Thorac Surg* 1993;56(6):1285-1289
- 30) McKenna RJ Jr, Mahtabifard A, Pickens A, et al. *Fast-tracking after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy, segmentectomy, and pneumonectomy.* *Ann Thorac Surg* 2007;84(5):1663-1667, discussion 1667- 1668
- 31) Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. *Lobectomy by videoassisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(1):11-18
- 32) Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. *Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(4):976-981, discussion 981-983
- 33) Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Litle VR, et al. *Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(3):642-647
- 34) Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. *Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer.* *Ann Thorac Surg* 2007;83(4): 1245-1249, discussion 1250
- 35) Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. *Lobectomy -video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(5):997-1001, discussion 1001-1002
- 36) McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases.* *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):421-425, discussion 425-426
- 37) Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. *Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases.* *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3(1):57-62
- 38) Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, et al. *Video-assisted thoracic surgery (VATS) of the lung: analysis of intraoperative and postoperative complications over 15 years and review of the literature.* *Surg Endosc* 2008;22(2):298-310
- 39) Giudicelli R, Thomas P, Lonjon T, et al. *Major pulmonary resection by video assisted mini-thoracotomy. Initial experience in 35 patients.* *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(5):254-258
- 40) Swanson SJ, Herndon JE II, D'Amico TA, et al. *Videoassisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study.* *J Clin Oncol* 2007;25(31):4993-4997

- 41) Belgers EH, Siebenga J, Bosch AM, et al. Complete video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy and its learning curve. A single center study introducing the technique in The Netherlands. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(2):176–180
- 42) Seder CW, Hanna K, Lucia V, et al. The safe transition from open to thoracoscopic lobectomy: a 5-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1):216–225, discussion 225–226
- 43) Reed MF, Lucia MW, Starnes SL, et al. Thoracoscopic lobectomy: introduction of a new technique into a thoracic surgery training program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(2):376–381
- 44) Ferguson J, Walker W. Developing a VATS lobectomy programme—can VATS lobectomy be taught? *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):806–809
- 45) Gopaldas RR, Bakaeen FG, Dao TK, et al. Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy in a cohort of 13,619 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89(5):1563–1570
- 46) Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(2):366–378
- 47) Mun M, Kohno T. Video-assisted thoracic surgery for clinical stage I lung cancer in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):406–411
- 48) Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):231–235, discussion 235–236
- 49) Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):S719–S728
- 50) Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):S705–S709
- 51) Park BJ, Flores RM, Rusch VW. Robotic assistance for video-assisted thoracic surgical lobectomy: technique and initial results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):54–59
- 52) Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B, et al. Robot-assisted lobectomy for early-stage lung cancer: report of 100 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2009;88(2): 380–384
- 53) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2692–2699
- 54) Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al; Groupe Lyon-Saint- Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique- Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5910–5917
- 55) Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):469–478
- 56) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9687):379–386
- 57) Edelman MJ, Suntharalingam M, Burrows W, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated radiation and chemotherapy followed by surgery in stage III lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86(3):903–910
- 58) Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg* 2008;86(3):912–920, discussion 912–920
- 59) Caglar HB, Baldini EH, Othus M, et al. Outcomes of patients with stage III nonsmall cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation with and without surgery. *Cancer* 2009;115(18):4156–4166
- 60) Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97–104, discussion 104–106
- 61) Oh Y, Taylor S, Bekele BN, et al. Number of metastatic sites is a strong predictor of survival in patients with nonsmall cell lung cancer with or without brain metastases. *Cancer* 2009;115(13): 2930–2938

- 62) Baschnagel A, Wolters PL, Camphausen K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiat Oncol* 2008;3:26
- 63) Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996;84(5):748-754
- 64) Mercier O, Fadel E, Mussot S, et al. Is surgery required for patients with isolated adrenal metastasis of non-small cell lung carcinoma? . *Presse Med* 2007;36(12 Pt 1):1743-1752
- 65) Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(7):1142-1147
- 66) Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-299.
- 67) Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Heyerdahl Strøm E, Norstein J. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Oct;26(4):782-6
- 68) Granetzny A, Boseila A, Wagner W, et al. Surgery in the tri-modality treatment of small cell lung cancer. Stage-dependent survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Aug;30(2):212-6
- 69) Anraku M, Waddell TK: Surgery for small-cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 18 : 211-216

Endobronşiyal Tedavi

Dr. Serdar Erturan

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Trakea ve ana bronşlar büyük havayollarını oluşturur. Büyük havayolu darlığının kesin olarak sıklığı bilinmemekle birlikte akciğer kanseri olgularının % 20-30'unda havayolu darlığına bağlı komplikasyonların (pnömoni, atelektazi, soluk darlığı, vb) geliştiği ve akciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık % 40'ının intratorasik hastalığa bağlı olduğu bildirilmektedir¹.

Tanı

Büyük havayolu darlığı olan olgularda saptanan en önemli yakınmalar soluk darlığı, öksürük ve hırıltıdır². Hastalar soluk darlığını hava açlığı şeklinde tanımlayabilir. Yakınmalar havayolu darlığının yeri ve gelişme hızı, hastanın genel sağlık durumu ile ilişkilidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) gibi ek hastalıklar, radyoterapi, akciğer rezeksiyonu gibi tümöre yönelik daha önce uygulanmış olan tedaviler, hastanın daha semptomatik olmasına neden olabilir. Fonksiyonel kaybı olmayan bir akciğere sahip kişide eforla soluk darlığı trakeanın lümen çapı 8 mm'nin altına indikten sonra başlar. Trakeanın lümen çapı 5 mm'nin altına indiğinde artık istirahatte de soluk darlığı vardır.

Soluk darlığı haftalar, hatta aylar içinde gelişebilir. Darlığın gerisinde sekresyonların atlamamasına bağlı olarak pnömoni gibi enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Basit solunum yolu enfeksiyonları bile bronş mukozasında ödem ve mukus salgısında artışa neden olarak havayolu darlığını arttırabilir. Akut gelişen soluk darlığı atakları, yanlışlıkla KOAH ya da bronş astımı alevlenmesi kabul edilebilir. Hastaların uygulanan bronkodilatör, kortikosteroid ve/veya antibiyotik tedavilerinden kısmen yarar görmeleri de tanıda gecikmelere neden olabilir.

Stridor, larinks ve trakea darlıklarında sıklıkla duyulur. Tek taraflı wheezing, trakeal karina distalinde darlık

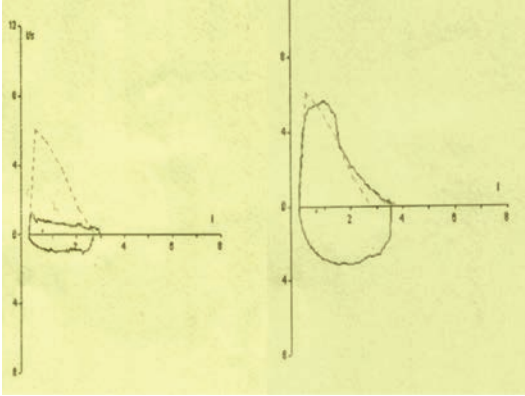
www.tksv.gov.tr

olduğunu düşündürür. Trakea deviasyonu, asimetrik toraks hareketi, solunum seslerinin azalması, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, interkostal ve supraklavikuler çekilmeler, çomak parmak, siyanoz saptanabilir.

Göğüs röntgenogramında santral kitle, atelektazi, tek taraflı aşırı havalanma bulguları olabilir. Ancak göğüs röntgenogramının tanısal değeri, büyük havayolları mediasten ile süperpoze olduğundan kısıtlıdır. Bu tür olgularda toraks bilgisayarlı tomografisi(BT) önemli bilgiler verir. Darlığın niteliği(endoluminal, ekstrensik ya da mikst), uzunluğu, darlığın distalindeki havayollarının durumu ve damar gibi lezyona komşu anatomik yapılar değerlendirilebilir. BT teknolojisindeki gelişmeler ile sanal bronkoskopik görüntüler elde edilebilir³.

Büyük havayolu darlıklarında akım volüm halkası tanı koydurucu özellikler taşır. Halkanın şeklindeki değişikliklerden darlığın derecesi saptanabilir. Klinik bulgularla hatalı olarak büyük havayolu darlığı düşünülmeyip KOAH ya da bronş astımı olarak değerlendirilen hastalarda halkanın şekli hekimi doğru tanıya yöneltebilir. Malign büyük havayolu darlıklarında hem inspiryumda hem de ekspiryumda akım hızlarında kısıtlanma vardır ve akım volüm halkası plato çizer(fikse büyük hava yolu darlığı)⁴ (Şekil 1). Ancak ağır solunum yetmezliği tablosundaki hastalarda fonksiyonel inceleme yapılamayabilir.

Büyük havayolu darlıklarının değerlendirilmesinde altın standard hala bronkoskopidir. Darlığın yeri, niteliği, derecesi, boyutu doğrudan görülerek uygulanacak tedavinin planlaması yapılabilir. Eğer hastanın daha önceden hücre tanısı yoksa histopatolojik ve/veya sitolojik inceleme için uygun örnekler alınır. Hastanın tanısı küçük hücreli akciğer kanseri olarak gelirse, kemosenitif bir tümör olduğu için öncelik kemoterapiye verilir.



Şekil 1. Trakeal darlığı olan olgunun endobronşiyal tedavi öncesi (1a) ve sonrası (1b) akım volüm halkaları.

Darlığın değerlendirilmesi fleksibl bronkoskop ile yapılır. İşlem sırasında bronkoskobun kendisinin de havayolunu tıkaması ve işlem sonrasında gelişebilecek bronkospazm ve ödem nedeniyle fleksibl bronkoscopi, zor ve tehlikeli bir girişim olabilir. Bu nedenle solunum yetmezliğine yol açan ileri derecede havayolu darlığı olan olgularda radyolojik, fonksiyonel incelemeler ve fleksibl bronkoscopi yapılamaz. Bu olgularda havayolunun stabilitesini sağlamak, darlığı değerlendirmek ve aynı anda tedavi planını oluşturup gerçekleştirmek için doğrudan rijid bronkoscopi yapılmalıdır⁵.

Girişimsel Bronkoscopi

Tedavinin ilk basamağı, hastanın yeterli oksijenizasyonunun ve ventilasyonunun sağlanmasıdır. Bu, kronik seyirli olgularda oksijen desteği, bronkodilatör tedavi, gerekirse kortikosteroidler, antibiyotik ve anksiyolitiklerle sağlanabilir.

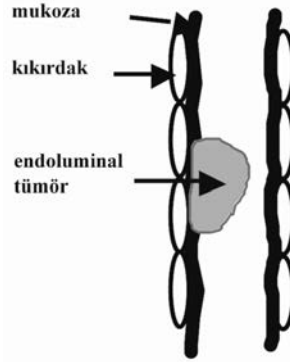
Ancak akut seyirli olgularda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Hasta hızla fleksibl bronkoskop yardımıyla entübe edilir, mümkünse darlığın distaline geçerek biriken pü ve sekresyonlar temizlenir. Bu acil girişim hayat kurtarıcı olabilir. Entübasyon tüpünün balonu şişirilerek tümörlü kısmın kompresyonu sağlanabilir. Ardından hasta güvenli bir şekilde endobronşiyal tedavi uygulanacağı merkeze nakledilebilir⁶. Daha sonra endotrakeal tüp veya rijid bronkoskop içinden uygulanacak endobronşiyal tedavi ile hastanın ekstübe olması sağlanabilir⁷.

Girişimsel bronkoscopinin üç temel kuralı vardır:

1. Havayolu darlığının tipini saptama (Şekil 2)

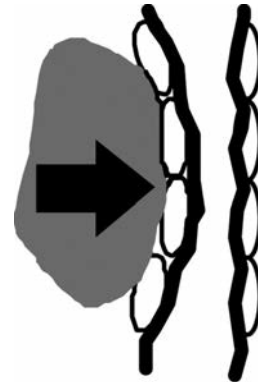
- Endolüminal
- Ekstralüminal
- Mikst

- Darlığın endolüminal komponentini tedavi et (debulking).
- Darlığın mural tipini tedavi et (stent yerleştir).



Şekil 2. Malign havayolu darlıklarının tipleri

Malign büyük havayolu darlıklarının endobronşiyal tedavisinde rijid bronkoscopi tercih edilir. Rijid bronkoscoplara geniş çalışma kanalı, sekresyonların ve hemorajilerin kolaylıkla aspire edilmesini ve ventilasyonu sağlarken içinden forseps, optik, stent aplikatörleri ve fleksibl bronkoskop geçebilir. Koagüle edilen tümör dokuları temizlenebilir (debulking). Acil durumlarda havayolunun dilatasyonu ve rekanalizasyonu rijid bronkoskop ile sağlanabilir⁵.



Şekil 2a. Endolüminal darlık.

Ağır hipoksi, hatta hiperkarbisi olan büyük havayolu darlıklı olgularda tecrübeli anestezi ekibiyle uyum içinde çalışmak büyük önem taşır.

Büyük havayolunu tıkayan endobronşiyal kitleler, lazer, elektrokoter veya argon plazma ile koagüle edilirler. Bu işlem sırasında yanma tehlikesine karşı inspirasyon gazındaki oksijen konsantrasyonunun % 40'dan az olması gerekmektedir⁶. Darlığın distalindeki akciğer, radyasyon fibrozu ya da kronik postobstruktif pnömoni gibi nedenlerle fonksiyonel kayba uğramışsa uygulanan pal-

yatif tedaviden beklenen yarar sağlanamayacaktır. Lop veya akciğer 4-6 haftadan daha uzun süredir kollabe ise yeniden havalanması olasılığı düşüktür⁸. Havayolu açıklığı sağlandıktan sonra yeniden tümörle tıkanmaması için mümkünse onkolojik tedaviler (eksternal radyoterapi gibi) veya brakiterapi uygulanır. Eksternal radyoterapi veya brakiterapi, terapötik bronkoskopi sonrası iki hafta içinde uygulanmalıdır. Ancak bu tedavileri uygulama olasılığı yok ise havayolu açıklığının devamı stentler ile sağlanır⁶.



Şekil 2b. Dış bastı.

Etkileri geç başlayan kriyoterapi, brakiterapi ve fotodinamik tedavi, büyük havayolu darlıklarının tedavisinde tercih edilen yöntemler değildir. Günümüzde en iyi endikasyonları, erken evre akciğer kanserlerinin küratif tedavisidir⁹.

Lazer Bronkoskopi

Işının gücüne(W) ve dokunun özelliğine bağlı olarak doku tarafından absorbe edilen lazer ışını koagülasyon, karbonizasyon ve vaporizasyon oluşturur. Ancak perforasyon riski nedeniyle koagülasyon ile yetinilmelidir. Ardından koagüle olan tümör dokusu rijid bronkoskobun ucuyla veya biyopsi forsepsleri ile temizlenir(debulking).

Günümüzde en sık Nd:YAG lazer(dalga boyu: 1064 nm) kullanılmaktadır. Nd:YAG lazer fleksibl kuartz fiberler ile iletilir. Uygulama rijid bronkoskobun içinden fleksibl bronkoskop aracılığı ile yapılır. Lazer fiberin ucu lezyondan 0.4-1 cm mesafede olmalıdır. Perforasyon riski nedeniyle lazer ışınları havayolu duvarına paralel seyretmelidir¹⁰.

Lazer tedavisinin tek kontrendikasyonu dıştan basıya bağlı darlıklardır.

Olguların çoğunda lazer bronkoskopi stent yerleştirme, radyoterapi ve brakiterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombine uygulanır. Hipoksemi, kanama,

perforasyon, fistül oluşması ve yanma en sık komplikasyonlarıdır. Ancak fatal komplikasyon oranları büyük serilerde % 1'den azdır^{11, 12}.

Elektrokoter ve Argon Plazma Koagülasyon(APC)

Elektrokoter dokuya temas ile koagülasyon ve karbonizasyon oluşturur. Elektrokoter probunun ucu işlem sırasında karbonize doku ile kaplanır ve bu nedenle koagülasyon yapıcı etkisi azalır. Bunu önlemek için probun ucu sık temizlenmelidir. Polipoid tümörlerde kullanılan snare problemleri de vardır. Elektrokoter lazer kadar etkili, ancak daha ucuz bir tedavi yöntemidir¹³.

Argon plazma koagülasyon dokuya temas etmeden uygulanan elektrokoagülasyon yöntemidir. Elektrik akımını argon gazı iletir. Koagüle olan doku elektriği iletmediği için yüzeysel koagülasyon yapar. Bu nedenle lümeni tıkayan büyük endobronşiyal kitlelerin temizlenmesinde (debulking) lazer kadar etkili değildir, ancak perforasyon riski daha düşüktür. Kanamalı lezyonlarda ise hızlı hemostaz sağlar¹⁴.

Günümüzde elektrokoter ve APC daha ucuz ve daha güvenli olmaları nedeniyle lazere tercih edilirler¹⁵.

Dilatasyon (Bronkoplasti)

Acil durumlarda havayolu rijid bronkoskobun ucuyla dilate edilebilir. Bunun dışında dilatasyon balonla yapılabilir. Balonla dilatasyon mukozayı daha az travmatize eder ve bu nedenle granülasyon dokusu oluşma olasılığı da daha azdır⁵. Dıştan basılarda hızlı etkiye sahip olmasına karşın etkisi kısa sürelidir. Bu nedenle dış basıya bağlı darlıklarda dilatasyon sonrası havayolu açıklığının devamı için stent konulmalıdır. Daha önce yerleştirilen stentlerin dilatasyonu ya da brakiterapi için probun yerleştirilebilmesi amacıyla daralmış havayolunu dilate etmek için de kullanılabilir^{16, 17}. İşlem sırasında kanama, bronkospazm ve hipoksemi gelişebilir.

Stentler

Trakeobronşiyal darlıklar, lazer, elektrokoter, APC ya da bronkoplasti ile açıldıktan sonra havayolunun uzun süre açıklığını sağlamak için sıklıkla havayoluna stent yerleştirilir. İdeal stent

- (1) kolay yerleştirilebilmeli ve çıkarılabilmeli, migre olmamalı,
- (2) havayolunun fizyolojisine uyumlu olmalı, sekresyonların atılmasını zorlaştırmamalı,
- (3) granülasyon dokusu oluşumuna neden olmamalı,

(4) uygun ölçü ve şekilleri bulunmalıdır. Ancak günümüzde var olan silikon ve metal stentler bu özelliklerin hepsine sahip değildir⁵.

Metal stentler kolay yerleştirilebilirler, fleksibl bronkoskopa bile konulabilirler. Ancak çıkartılabilirmeleri çok güçtür. Silikon stentler ancak rijid bronkoskop ile konulabilirler. Kolay çıkartılabilirler, fakat migrasyon riskleri daha fazladır⁵. Günümüzde en sık kullanılan silikon stentler Dumon stentlerdir¹⁸. Ana karinayı da tutan darlıklar için Y şekillileri de vardır. Ana karinayı tutan darlıklarda metal ve silikon karışımı olan dinamik stentler kullanılabilceği gibi sağ ve sol ana bronşa ayrı ayrı stent de yerleştirilebilir¹⁹.

Akciğer kanseri gibi malign etyolojili darlıklarda metal stentler tercih edilir. Bunların en sık kullanılanları nitinolden yapılanlardır(Ultraflex ve Alveolus). Nitinol şekil hafızalı elastik biyomateryaldir. Nitinol örgünün arasından girerek tümörün lümeni tıkamasını engellemek için polimer membranla kaplı olanları tercih edilir. Stentin boyu darlığın her iki ucunu en az 5 mm aşacak kadar olmalıdır²⁰.

Stent yerleştirilmiş olgular, olası komplikasyonlar yönünden izlenmelidirler^{5,6}:

1. Migrasyon: Stentin acil olarak çıkartılması veya tekrar yerleştirilmesi gerekebilir. Silikon stentli olgularda % 10'a varan sıklıkta görülebilir¹⁸. Metal stentlerin migrasyon riski silikon stentlerden daha azdır.

2. Granülasyon dokusu gelişmesi: Geç gelişen bir komplikasyon olduğu için malign etyolojili olgularda nadiren görülür. Lümen açıklığı lazer, elektrokoter, kriyoterapi gibi yöntemlerle yeniden sağlanabilir.

3. Tümörün stentin içine doğru büyümesi:

4. Stentin mukus tıkaçlarıyla tıkanması: Bu komplikasyonu önlemek için stent yerleştirilen hastaların düzenli olarak fizyolojik serum ile nebulizasyon yapmaları sağlanmalı, hastalara öksürük kesici verilmemelidir.

Brakiterapi

Endobronşiyal radyasyon tedavisi yöntemidir. Fleksibl bronkoskobun çalışma kanalından geçirilen rehber tel(guide wire) aracılığı ile prob yerleştirilir. Probu içinden iridyum-192(192Ir) çekirdeği hedefe ulaştırılır. Düşük doz(<2 Gy/saat) uzun sürede(üç güne kadar) uygulanabileceği (LDR) gibi yüksek doz(>12 Gy/saat) kısa sürede de (HDR) uygulanabilir. HDR, hastaneye yatmaya gerek olmadan genellikle birer hafta arayla üç kere uygulanır^{9,21}.

Etkisi geç başlar, ancak uzun sürelidir. Etkisinin geç başlaması nedeniyle büyük havayolunu tıkayan, hızla

açılması gereken darlıklarda kullanılmazlar. Bu tür darlıklarda lazer, elektrokoter gibi hızlı yöntemlerle endoluminal tümör temizlenir ya da stent yerleştirilir. Ardından bronşun içindeki ve dışındaki tümöre karşı uzun süreli etki için brakiterapi uygulanabilir⁹.

Yan etkileri de geç dönemde ortaya çıkar. Bunlar radyasyon bronşiti, öksürük, fistül oluşması ve kanamadır. Özellikle % 32'ye varan oranlarda bildirilen, ortalama olarak olguların % 10'unda görülen masif hemoptizi en önemli yan etkisidir^{5,22}.

Kriyoterapi

Endobronşiyal tümörün dondurularak nekroze edilmesi prensibine dayanır. Soğutucu ajan olarak en sık NO2 kullanılır. Rijid veya fleksibl kriyoprob her bir alana üç kere 60 saniyelik dondurma-çözme siklusları ile uygulanır. Etkisi geç başlar. Bu nedenle akut, ağır büyük havayolu darlıklarında kullanılmazlar. Bu tür olgularda öncelikle kitle koagüle edilip mekanik olarak temizlendikten sonra geride kalan infiltratif alana kriyoterapi uygulanabilir^{5,9}.

Uygulamadan 2-4 gün sonra kontrol amaçlı bronkoskopi yapıp soyulan nekrotik dokuların temizlenmesi gereklidir. İlk tedaviden alınan yanıt yetersiz ise ikinci ya da üçüncü girişimlerde de bulunulabilir^{5,9}.

Rijid proba uygulanan kriyoelektroksizyon ile hızlı bir şekilde havayolu darlığı açılabilir. Kanama en önemli komplikasyondur. Bu nedenle APC hazırda bulunmalıdır.

Sonuç olarak büyük havayolu darlığı olan akciğer kanseri olgularında endobronşiyal tedavi, palyatif bir tedavi yöntemidir. Olguların büyük çoğunluğu daha önce sistemik ve lokal onkolojik tedavilerin uygulanmış olduğu dispneli hastalardır. Ancak bir kısım olguda endobronşiyal tedavi ile palyasyon sağlanıp performans durumu düzeldikten sonra radyoterapi gibi onkolojik tedaviler uygulanmaktadır. Bu nedenle endobronşiyal tedaviler multimodal tedavilerin bir parçasını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben AA. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 858-911.
- 2) Zackon H. Upper airways obstruction. In: Pulmonary differential diagnosis. London: W.B.Saunders 2000; 829-42.

- 3) Boiselle PM, Ernst A. *State of the art: Imaging of the central airways.* *Respiration* 2003; 70: 383-94.
- 4) Yıldırım N. Akım volüm halkası. *Solunum* 2000; 2(Özel sayı): 132-37.
- 5) Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. *Central airway obstruction.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1278-97.
- 6) Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. *Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents.* *Eur Respir J* 2006; 27: 1258-71.
- 7) Colt H, Harrell JH. *Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction.* *Chest* 1997; 112: 202-06.
- 8) Fenton JJ, Beamis JF. *Laser bronchoscopy.* In: Beamis JF, Mathur PN, eds. *Interventional pulmonology.* New York: McGraw-Hill 1999; 43-68.
- 9) Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. *Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers.* *Eur Respir J* 2006; 28: 200-18.
- 10) Jantz MA, Silvestri GA. *Fire and ice: laser bronchoscopy, electrocautery and cryotherapy.* In: Simoff MJ, Sterman DH, Ernst A, eds. *Thoracic endoscopy. Advances in interventional pulmonology.* Chennai: Blackwell Futura 2006; 134-54.
- 11) Dumon JF, Reboud E, Garbe L, et al. *Treatment of tracheobronchial lesion by laser photoresection.* *Chest* 1982; 81: 278-84.
- 12) Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. *Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2008 patients.* *Chest* 1996; 110: 1536-42.
- 13) van Boxem T, Muller M, Venmans M, et al. *Nd-YAG laser vs bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction. A cost effectiveness study.* *Chest* 1999; 116: 1108-12.
- 14) Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. *Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction.* *Chest* 2001; 119: 1968-75.
- 15) Wahidi MM, Herth FJF, Ernst A. *State of the art. Interventional pulmonology.* *Chest* 2007; 131: 261-74.
- 16) McArdle JR, Gildea TR, Mehta AC. *Balloon bronchoplasty. Its indications, benefits and complications.* *J Bronchol* 2005; 12: 123-27.
- 17) Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. *Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease. Indications and results.* *Chest* 2001; 120: 43-9.
- 18) Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP, et al. *Seven-year experience with the Dumon prosthesis.* *J Bronchol* 1996; 3: 6-10.
- 19) Ernst A. *Stenting of the tracheobronchial tree.* In: Simoff MJ, Sterman DH, Ernst A, eds. *Thoracic endoscopy. Advances in interventional pulmonology.* Chennai: Blackwell Futura 2006; 167-72.
- 20) Miyazawa T, Yamakido M, Ikeda S, et al. *Implications of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses.* *Chest* 2000; 118: 959-65.
- 21) Huber RM, Fischer R, Hautmann H, et al. *Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules.* *Chest* 1995; 107: 463-70.
- 22) Hara R, Itami J, Aruga T, et al. *Risk factors for massive hemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheobronchial malignancies.* *Cancer* 2001; 92: 2623-27.

Akciğer Kanserinde Medikal Onkolojik Tedaviler

Dr. Hande Turna

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Akciğer kanseri dünya genelinde ölüme sebep olan kanserler arasında birinci sırada yer almaktadır. Tüm evreler ve histolojik alt tipleri ele alındığında 5 yıllık sağkalım oranları % 15.6 düzeyindedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO) akciğer kanserini biyolojik davranış, tedavi şekli ve prognoz açısından Küçük Hücreli (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayırmaktadır. Tedavi yaklaşımları bu iki ana grup için oldukça farklılık gösterdiği için akciğer kanserinin onkolojik tedavisi de bu iki grubun için ayrı ayrı özetlenebilir¹.

KÜÇÜK HÜCRELİ DISI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)

KHDAK akciğer kanserlerinin %85'lik bir kısmını oluşturmaktadır. KHDAK'nin evrelemesi ve evreye göre önerilen tedavi yaklaşımları aynı olmakla birlikte, metastatik hastalıkta son yıllarda KHDAK'nin alt tipleri için tedavi seçimlerinde farklılıklar oluşmaya başlamıştır. Onkolojik tedavilerin farklılaşması nedeniyle KHDAK'ni kendi içinde skuamöz (epidermoid) veya skuamöz olmayan (adenokarsinom, büyük hücreli ve diğerleri) KHDAK olarak iki gruba ayırmak gündeme gelmiştir.

Erken evre kabul edilen evre I ve II KHDAK kanserinde cerrahi tedavi operabilite için uygun olan olgularda en iyi sağkalım sağlayan tedavi yöntemidir (5 yıllık sağkalım %45-65). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda erken evre akciğer kanseri tanısıyla opere edilen olgularda postoperatif adjuvan kemoterapinin sağkalım yararı gösterilmiştir¹.

Erken Evre KHDAK'de (Evre I ve II) Postoperatif Adjuvan Tedavi:

NCCN klavuzu günümüzde evre IA opere edilmiş olgularda adjuvan tedavi önermemekte evre I B olguların

yüksek riskli olanlarında evre II-III opere edilmiş olgularda aşağıda özetlenen KHDAK'de adjuvan tedavi için yapılmış çalışmalara dayanarak adjuvan tedavi önermektedir¹.

The International Adjuvan Lung Cancer Trial (IALT) çalışmasında tam rezeke edilmiş 1867 Evre I-II-III KHDAK olgusu adjuvan olarak cisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortanca 56 aylık takip sonrasında 5 yıllık hastaliksiz (%39'a karşı %34; p<0.003) ve genel sağkalım oranları (%45'e karşı %40; p<0.03) adjuvan kemoterapi alan grupta istatistiksel olarak üstün bulunmuştur². Daha uzun süreli takiplerde (7.5 yıl)kemoterapinin yararının azaldığı görülmüş, kemoterapi alan kolda daha fazla ölüm gözlenmiştir ama adjuvan kemoterapinin nüksleri azalttığı gösterilmiştir³.

NCIC CTG JBR¹⁰. çalışmasında tam rezeke edilmiş Evre IB ve II 482 KHDAK olgusu postoperative adjuvan cisplatin-vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiş hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalımda adjuvan kemoterapinin yararı gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları adjuvan kemoterapi alan kolda %69; gözlem kolunda ise %54 olarak saptanmıştır (p=0.03)⁴. Yeni belirlenen 9.5 yıllık takip sonuçlarında ise adjuvan kemoterapi yararının sadece evre II olgularda devam ettiği saptanmıştır. (ortalama sağkalım kemoterapi alan kolda 6.8 yıl; gözlem kolunda 3.6 yıl)⁵.

ANITA çalışmasında 840 Evre IB-II-III rezeke edilmiş KHDAK olgusu adjuvan Cisplatin- Vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 76 aylık takip sonrasında ortalama sağkalım adjuvan kemoterapi kolunda 66 ay gözlem kolunda 44 ay olarak saptanmıştır. Adjuvan kemoterapi Evre II-III olgularda sağkalımı anlamlı ölçüde arttırmıştır (%8.6). Evre I olgularda ise bir yarar göstermediği görülmüştür⁶.

Bir çok klinisyen KHDAK'nin adjuvant tedavisinde cisplatin-vinorelbin kombinasyonunu tercih etmektedir⁷. Bir metaanalizde (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) 4584 olgunun retrospektif incelenmesinde adjuvant olarak uygulanan Cisplatin'li kombinasyonların (cisplatin-vinorelbin, cisplatin-eteposid ve diğerleri) 5 yıllık sağkalımı %5.6 düzeyinde arttırdığı ve tedavi rejimleri arasında bir fark olmadığı ve bu yararın Evre II-IIIa ve iyi performansa sahip hastalarda olduğu saptanmıştır⁸. Son dönemde yapılan bir analiz postoperative adjuvant tedavinin seksen yaşına kadar yararını göstermiştir⁹.

CALGB 9633 çalışmasında Evre IB 344 olgu adjuvant paclitaxel-carboplatin veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 54 aylık takip sonrasında 3 yıllık sağkalımda kemoterapi kolunda sağkalım üstünlüğü saptanırken (%79 'a karşı %70 p=0.045) bu anlamlılık 4. yılda kaybolmuştur^{10,11,12}. Bir alt grup analizinde 4cm'in üstünde tümör çapı olanların daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Bu kombinasyon toksisitesi daha az ve iyi tolere edilen bir kombinasyon olduğu için Cisplatin'i tolere edemeyecek olgularda önerilmektedir. Bu çalışmanın gücünün Evre IB olguları değerlendiremeyecek düzeyde olduğu da vurgulanmaktadır¹³.

NCCN klavuzu günümüzde Evre II-III rezeke edilmiş KHDAK olgularında Cisplatin'li bir kombinasyon (vinorelbin veya eteposid ile) ile adjuvant kemoterapi önermektedir. Evre IA opere edilmiş olgularda adjuvant tedavi önerilmemekte; evre I B olguların ise yüksek riskli kabul edilen alt grubu için önerilmektedir. Yüksek riskli kabul edilen grup az diferansiye nöroendokrin tümörü olan, 4cm'den büyük, vasküler invazyon veya visceral plevra invazyonu yapmış tümörü olan veya 'wedge' rezeksiyon yapılmış olgulardır¹.

EVRE IIIA KHDAK 'de TEDAVİ:

KHDAK'de en tartışmalı konulardan biri lokal ileri bir evre olarak kabul edilebilecek Evre IIIA hastalıktır. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi modalitelerinin üçünün de kullanılabilirdiği bir evredir¹. N2 pozitif Evre IIIA olgularda cerrahi tek başına sağkalımı uzatmamaktadır. Preoperatif N2 pozitifliği patolojik olarak gösterilen hastalarda standart tedavi kemoradyoterapidir^{14,15,16,17,18}. Kemoradyoterapinin eşzamanlı uygulanması ardışık uygulanmasına göre daha üstündür^{19,20,21,22}. Seçici olarak tek istasyon N2 pozitifliğinde neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası rezeksiyon yapılabilir.

Torakotomi sırasında tek istasyonda N2 pozitifliği saptanan olgular rezeke edilebilir. Bu olgularda postoperative adjuvant kemoterapi önerilmektedir.

Evre III KHDAK'nin tedavisinde lokorejyonel kontrolün yeterli sağlanması ve mikrometastatik hastalığın erken dönemde kontrol edilebilmesi amaçlanır. Yirmi yıl önce başlayan çalışmalarda ardışık kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye göre üstünlüğü gösterildikten sonra kemoradyoterapi konusunda iki büyük metaanaliz yapılmıştır.

Roland ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları metaanalizde 22 çalışma ve 3889 hasta incelenmiştir. Ardışık kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye göre 3 yıllık %2.6'lık (HR:0.88;p=0.0001) bir sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır²³. Aynı metaanalizin eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamalarını inceleyen¹⁶ çalışma ve 2910 hastayı içeren kısmında ise eşzamanlı kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye göre 3 yıllık %3.2'lik (HR:0.88; p=0.0008) bir sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır.

Auperin tarafından 2010 yılında yapılan; 6 çalışma ve 1199 hastayı içeren metaanalizde ise eşzamanlı kemoradyoterapinin ardışık kemoradyoterapiye göre 3 yılda %6.6'lık (HR:0.83) bir sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır²⁰.

Birden çok mediastinal lenf nodu istasyonu tutulmuş olgularda, lenf nodu tutulumunun kapsül invazyonu yaptığı belirlenen olgularda definitif dozlarda radyoterapi ve kemoterapi önerilen standart tedavidir. Kemoterapi ve radyoterapiyi eş zamanlı uygulamanın etkinliği ardışık uygulamaya göre daha fazladır. Fakat bu olgularda özafajit, pnömonitis ve miyelosupresyon gibi komplikasyonların çok daha fazla görülebileceği unutulmamalıdır. Performans statüsü iyi olmayan lokal ileri KHDAK'de kemoterapi ve radyoterapi ardışık olarak da uygulanabilir^{1,20}.

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK'de eş zamanlı kemoradyoterapi standart tedavi olsada seçilen kemoterapi rejimi ve optimal verilmiş zamanı çok net değildir. Kemoterapinin tamamı radyoterapi ile eşzamanlı olarak, kemoradyoterapi öncesi induksiyon şeklinde veya kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon şeklinde verilebilir.

Kemoradyoterapi uygulamalarında Cisplatin-eteposid kombinasyonu Southwest Oncology Group (SWOG) çalışmalarında kullanılmıştır. SWOG 8805 çalışmasında 2 kür cisplatin-eteposid 45Gy torasik radyoterapi ile birlikte kullanılmış ve %59 objektif yanıt ve %29 stabil yanıt oranı elde edilmiştir. SWOG 9019 çalışmasında ise 2 kür eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cisplatin-eteposid 2 kür de konsolidasyon amaçlı kullanılmış ve ortalama 15 aylık, 3 yıllık da %17 düzeyinde bir sağkalım elde edilmiştir²⁴.

SWOG 9504 çalışmasında cisplatin-etoposid ile eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası 3 kür docetaxel ile 3 yıllık % 37'lere varan sağkalıma ulaşılması nedeniyle planlanan FazIII randomize çalışma 2008 yılında Hanna ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ama bu çalışmada

veya dozları haftalık dozlara bölerek uygulayarak toksisiteyi azaltılması önerilmektedir Tablo I'de kemoradyoterapi uygulamaları özetlenmiştir²⁸. (Tablo 1)

Evre III KHDAK'de neoadjuvan kemoterapi ve/veya kemoradyoterapi sonrası cerrahinin rolü bir çok faz II

Tablo KHDAK' de kemoradyoterapi uygulamaları

Çalışma	Faz	N	İndüksiyon KT	Eşzamanlı KTRT	Idame KT	Ortalama Sağkalım Ay	Genel Sağkalım % (yıl)
Movsas 2005	RTOG 98-01	243	Carbo/Pac	Carbo/Pac	-	17.6	25 (3)
Vokes 2007	CALGB 39801	184	Carbo/Pac	Carbo/Pac	-	14	31 (2)
			-	Carbo/Pac	-	12	29 (2)
Belani, 2005	LAMP	376	Carbo/Pac	63 Gy	-	13	15 (3)
			Carbo/Pac	Carbo/Pac	-		
			Carbo/Pac	63 Gy	Carbo/Pac	12.7	15 (3)
Socinski 2008	CALGB 30501	43	Carbo/Pac	74 Gy	-	24.3	66.7 (1)
			Carbo/Gem	Gem/74 Gy	-	12.5	50 (1)
Gandara 2003	SWAG 9504	83	-	Cis/Etop	Docetaxel	26	37 (3)
Hanna 2008		203	-	Cis/Etop	Docetaxel	21.2	27.1 (3)
			-	Cis/Etop	-	23.2	26.1 (2)
Segawa 2010	OLCSG 0007	200	-	MVP/60Gy	-	23.7	48.1 (2)
			-	Cis/Docetax	-	26.8	60.3 (2)
			-	el/60Gy	-	26.8	60.3 (2)
Yamamoto 2010	WJTOG	456	-	MPV/60Gy	MPV	20.5	35.3 (3)
			-	Carbo/İri	Carbo/İri	19.8	24.2 (3)
			-	60 Gy	-	22.0	26.4 (3)
			-	Carbo/Pac	Carbo/Pac	22.0	26.4 (3)
			-	60 Gy	-	22.0	26.4 (3)

Carbo:carboplatin, Cis:cisplatin, Etop: etoposide, Gem: gemcitabine, Iri:irinotecan, Pac:paclitaxel, MPV; cisplatin/vindesine/mitomycin

eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası Docetaxel ile yapılan konsolidasyonun avantajı gösterilememiş ve febril nötropeni(%10.9), pnömonitis(%9.6) gibi komplikasyonların ve hospitalizasyon gereksiniminin(%28.8) arttığı saptanmıştır^{25,26}.

Belani ve arkadaşlarının 2005 'de yayınladıkları çalışmada radyoterapi ile birlikte eşzamanlı haftalık düşük doza bölünmüş carboplatin-paclitaxel ve sonrasında 2 kür tam doz kemoterapi ile ortalama 16.3 ay median sağkalım ile ardışık uygulamalardan daha etkin bulunmuştur²⁷.

Cisplatin-Etoposid, Cisplatin-Vinorelbine, Paclitaxel- Carboplatin eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamalarında tercih edilen kemoterapi şemalarıdır. Eş zamanlı uygulamalar sırasında bu ilaçların dozlarında azaltma

çalışmada araştırılmıştır. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi mümkün ve güvenli olarak uygulanabilen bir tedavi olsa da sağkalım üzerine katkısı gösterilememiştir. Albain ve arkadaşlarının çalışmasında Evre IIIA N2 pozitif hastalar kemoradyoterapi veya kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon koluna randomize edilmiştir. Cerrahi yapılmayan kolda RT 61Gy, cerrahi rezeksiyona yönlendirilen kolda ise 45 GY olarak uygulanmıştır²⁹. Kemoterapi rejimi olarak Cisplatin-etoposid kombinasyonu kullanılmıştır. Cerrahi uygulanan kolda progresyona kadar geçen süre daha iyi bulunurken (HR:0.77;p=0.017), cerrahinin genel sağkalıma (HR:0.87;p=0.24) katkısı gösterilememiştir. Sonradan yapılan bir post-hoc alt grup analizinde ise lobektomi uygulanabilenlerde 5 yıllık bir sağkalım üstünlüğü gösterilmiştir (%36'ya % 18)²⁹.

Meerbeck ve arkadaşlarının çalışmasında ise Evre III N2 pozitif KHDAK olguları 3 kür Cisplatinli bazlı bir kemoterapi sonrası objektif yanıt alındığında radyoterapi veya cerrahi rezeksiyona randomize edilmiş ama cerrahinin progresyonsuz ve genel sağkalıma bir katkısı gösterilememiştir³⁰.

Evre III N2 pozitif hastalıkta neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon standart bir yaklaşım olmamakla birlikte seçilmiş olgularda multidisipliner bir değerlendirme sonrası veya çalışma protokolleri içinde uygulanabilir²⁸.

METASTATİK HASTALIKTA KEMOTERAPİ

Performansı iyi olan metastatik evredeki KHDAK olgularının platin bazlı kemoterapi rejimlerinden fayda gördüğü gösterilmiştir^{1,31}. Platin (cisplatin ve carboplatin), taksanlar (paclitaksel ve dosetaksel), vinorelbine, etoposid, gemsitabin ve pemetrexed gibi kemoterapötikler ile kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar %30-40 oranında değişen 1 yıllık sağkalım sağlamakta ve monoterapiye üstünlük göstermektedir¹. Bu kombinasyonlar carboplatin-paclitaksel; cisplatin-dosetaksel; cisplatin-gemcitabine; cisplatin-vinorelbin; cisplatin-pemetrexed; cisplatin-etoposid şeklinde olabilir. Bir çok faz III çalışmada platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir. Carboplatin-gemcitabine, carboplatin-docetaksel, carboplatin-pemetrexed, gemcitabine-vinorelbine, gemcitabine-docetaksel kombinasyonları uygulanabilecek opsiyonlar arasındadır¹.

Hedefe Yönelik Tedaviler

Vasküler Endothelial Growth Factor (VEGF)'e karşı bir monoklonal antikor olan bevasizumab 2006 yılında rezeke edilemeyen veya metastatik skuamöz dışı KHDAK'de FDA onayı almıştır. ECOG 4599 çalışmasına dayanarak paclitaksel-carboplatin ile birlikte kullanılan bevasizumabhemoptizi yakınması olmayan ve trombositopeni nedeniyle kanama riski olmayan hastalarda önerilmektedir³².

Epidermal Growth Factor Receptör (EGFR) 1'in tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden erlotinib lokal ileri veya metastatic KHDAK'nin tedavisinde en az bir seri kemoterapi sonrası kullanılma onayını 2004 yılında almıştır¹. Birinci seride kullanımı ise EGFR aktivasyon mutasyonu veya aşırı ekspresyonu olan KHDAK'de IPASS çalışmasına dayanarak önerilmektedir. Faz III randomize bir çalışma olan IPASS çalışmasında birinci seride erlotinib kullanılan ve alt grup analizlerinde EGFR mutasyonu olan grupta cevap oranları (%71.7'ye

karşı %47.3) progresyonsuz sağkalım (%24.9'a karşı %6.7) oranları birinci seride paclitaxel-carboplatin alan gruba göre daha yüksek bulunmuş, bunun yanında yan etkiler de kemoterapi koluna göre daha az gözlenmiştir³³.

Batıda yaşayan insanlarda yapılan 5 çalışmanın analizinde EGFR mutasyonu taşıyan evre IIIB ve IV KHDAK'de tirozin kinaz inhibitörleri ile %67'ye varan cevap oranı ve 24 aya ulaşan sağkalım sağlanmaktadır³⁴.

TORCH çalışmasına dayanarak ieri evre skuamöz olmayan KHDAK'de EGFR mutasyonuna tedavi öncesi bakılması önerilmektedir. EGFR mutasyonu olmayanlarda ilk basamakta sistemik kemoterapi kullanılması ilk basamakta erlotinib kullanılmasına göre daha üstün bulunmuştur. Mutasyonu olmayıp ilk seri kemoterapi alanlarda sağkalım 10.8 ay bulunurken mutasyon olmayıp birinci seride erlotinib kullananlarda 7.7 ay bulunmuştur³⁵. EGFR mutasyonu olup erlotinib kullananların progresyonsuz sağkalımlarının uzadığını gösteren bir diğer çalışma da OPTIMAL çalışmasıdır³⁶.

ASCO (American Society of Clinical Oncology) ileri evre KHDAK'li tüm hastaların EGFR mutasyonu açısından değerlendirilmesini önerirken, NCCN ve ESMO (European Society of Medical Oncology) klavuzları sadece skuamöz olmayan histolojiye sahip olanlarda bakılmasını önermektedir^{1,37,38}. Skuamöz hücreli KHDAK'lerinde EGFR mutasyonu görülebilmekle birlikte çok nadirdir.

Adenokarsinomlarda daha sık olarak görülen EML4-ALK gene değişikliği olan alt grupta crizotinib adlı ilaç FDA onayını almıştır. Faz II çalışmasında daha önceki tedavilerle progresyon görülen hastalarda %80'lere varan cevap oranı elde edilmiştir³⁹.

Faz III randomize bir çalışma olan FLEX çalışmasında histolojik tipten bağımsız olarak Cisplatin-Vinorelbine kombinasyonuna Cetuximab (anti-EGFR1 monoklonal antikor) eklenmesinin genel sağkalımı az da olsa istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (10.1 aya karşı 11.3 ay; p=.04)⁴⁰. Toleransı zor olabilen bir rejim olarak NCCN klavuzunda 2B kategorisinde önerilmektedir¹.

İdame Tedavisi

İleri evre akciğer kanserinde 4-6 kür uygulanan ilk seri tedaviye yanıt alınıp progresyon görülmeyen olgularda idame tedavisi gündeme gelmiştir. İdame tedavisi birinci seride kullanılan ajanlardan biriyle veya farklı bir ajana geçilerek yapılabilir. Kemoterapinin yanında kullanılan bevasizumab veya cetuximab gibi hedefe yönelik tedavi molekülleri ile progresyona veya toksisite

görülene kadar idame yapılabilir^{40,41,42}. Faz III randomize bir çalışma olan PARAMOUNT çalışmasında pemtrexed ile yapılan idame tedavisi progresyonsuz sağkalmı uzatmıştır (4.1 aya karşı 2.8 ay); genel sağkalm sonuçlarına henüz ulaşılammıştır⁴².

İdame tedavisinin sağkalmı veya yaşam kalitesini arttırdığı veya progresyonda kullanılan ikinci seri tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir⁴³.

Faz III randomize bir çalışmada birinci seri cisplatin-gemcitabin sonrası gemcitabin veya elotinib ile yapılan idame tedavisinde progresyona kadar geçen sürenin gemcitabin idamesi yapılanlarda 3.8ay, erlotinib idamesi alanlarda 2.9ay ve placebo kullanılanlarda ise 1.9 olduğu saptanmıştır⁴⁴. Bir başka faz III çalışmada ise birinci seri cisplatin-gemcitabin sonrası gemcitabin idamesinin destek tedavisi ile karşılaştırılmasında progresyona geçen zamanda gemcitabin alanlarda üstünlük sağlanmış ama genel sağkalm avantajı gösterilememiştir⁴⁵. NCCN klavuzu idame tedavisinde gemcitabin kullanımını önermektedir¹.

İlk seri tedavide kullanılan ajanlardan tamamen farklı bir ajana geçilerek yapılan idame tedavisinde iki faz III randomize çalışmaya dayanarak NCCN klavuzu pemtrexed veya erlotinib tedavisinin kullanılmasını 2A kategorisinde önermektedir^{46,47}. FDA erlotinib ve pemtrexed'in idame tedavisinde kullanımına onay vermiştir¹.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE (KHAK) TEDAVİ

Akcğer kanserlerinin %15'lik bir kısmını oluşturan KHAK hızlı hücre çoğalması ve hızlı sistemik yayılımı nedeniyle cerrahi tedaviden çok sistemik tedavinin ön planda olduğu bir hastalıktır. Sistemik kemoterapi KHAK tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Erken evre (Evre I) cerrahi yapılmış olgularda bile adjuvant kemoterapi önerilmektedir. Akciğere sınırlı hastalıkta kemoradyoterapi, yaygın evre hastalıkta ise sistemik kemoterapi önerilmekte, radyoterapi ise palyatif amaçlı kullanılmaktadır. İlk planda kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olsa da KHAK nüks ettiğinde tedavilere rezistans geliştirmesi nedeniyle hastalar kaybedilmektedir

Cisplatin-etoposid kombinasyonu gerek tek başına gerek ise eş zamanlı kemoradyoterapi sırasında önerilen standart kombinasyondur. Sınırlı evre hastalıkta cisplatin-etoposid kombinasyonu ve torasik radyoterapi ile %70-90 arasında cevap oranı ve 14-20ay sağkalm beklentisi olurken, yaygın evre hastalıkta cevap oranları %60-70 sağkalm ise 9-11ay civarındadır¹. Cisplatin yerine carboplatin konulmasının eş değer etkide olduğu 4

randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde gösterilmiştir⁴⁸. Cisplatin kullanılmayacak hastalarda carboplatin daha iyi tolere edilebilir ama carboplatinin miyelosupresif özelliğinin daha fazla olacağı unutulmamalıdır.

Japonya 'da yapılan bir çalışmada KHAK'nin birinci seri tedavisinde Cisplatin-irinotekan kombinasyonunun cisplatin-etoposid kombinasyonuna üstünlüğü gösterilirken (12.8 aya karşı 9.4 ay genel sağkalm), A.B.D' de yapılan 2 faz III randomize çalışmada bu üstünlük teyid edilememiştir^{49,50,51}.

Yetmiş hasta içeren faz II randomize bir çalışmada carboplatin-irinotekan ile carboplatin-etoposid karşılaştırılmış ve irinotekan kolunda progresyonsuz sağkalmımda mütevazı bir yarar saptanmıştır⁵².

Carboplatin-irinotekanı carboplatin- oral etoposid ile karşılaştıran 220 hasta içeren faz III randomize çalışmada da irinotekan kolunda sağkalmımda üstünlük saptanmıştır. (8.8aya karşı 7.1ay) NCCN klavuzu cisplatin-etoposid standart rejim olmakla birlikte carboplatin-irinotekan kombinasyonunu da yaygın evre hastalıkta birinci seride kullanılabilir rejimler arasına almıştır⁵³.

İkinci seri tedavide eğer progresyon 6 aydan sonra saptanır ise birinci seride kullanılan kombinasyon tekrar kullanılabilir. Topotekan ve CAV rejimleri ilk kombinasyon ile 6 ay içinde progresye olan olgularda önerilmektedir. Tek ajan paclitaxel, dosetaxel, irinotekan, vinorelbine, gemcitabin, ifosfamid, temazolamid gibi ajanlar da erken progresyon gösteren olgularda denenebilir¹.

KAYNAKLAR:

- 1) *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3 2012 (www.nccn.com)*
- 2) *Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin based chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Eng J Med 2004;350:351-360.*
- 3) *Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international lung cancer adjuvant trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:35-42.*
- 4) *Winton T, Livingston R, Jhonson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. N Eng J Med; 352:2589-2597.*

- 5) Butts CA, Ding K, Seymour L ve ark. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010;28:29-34.
- 6) Douillard JY, Rosell R, De Lena M ve ark. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)): a randomized control trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727.
- 7) Douillard JY, Tribodet H, Aubert H ve ark. Adjuvant cisplatin and vinorelbine in completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010;5:220-228
- 8) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV ve ark. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
- 9) Wisnivesky JP, Smith CP, Packer S ve ark. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study *BMJ* 2011;343:d4013
- 10) Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA ve ark. Randomised clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14) Abstract 7019
- 11) Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA ve ark. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl 18) Abstract 7007.
- 12) Strauss GM, Herndon JE, 2nd Maddaus MA ve ark. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer. CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-5051.
- 13) Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. *J Clin Oncol* 2009;27:2300-2301.
- 14) Dilman RO, Seargen SL, Propert ve ark. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1990;323:940-945.
- 15) Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E ve ark. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417-423.
- 16) Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O ve ark. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on in operable non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 1992;326:524-530.
- 17) Dilmon RO, Seagron SL, Herndon J ve ark. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Clin Oncol*(Meeting Abstracts) 1993;12:329.
- 18) Dilman RO, Herndon J, Seagren SL ve ark. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-1215.
- 19) Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ ve ark. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell lung cancer: randomized phase II trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011
- 20) Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E ve ark. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
- 21) Socinski MA, Roserman JG, Halle J ve ark. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIa/b non-small-cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213-1223.
- 22) Furse K, Fukuoka M, Kawahara M ve ark. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699.
- 23) Rolland E, Le Chevalier T, Aupérin A ve ark. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung

- cancer (NSCLC): two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs): A1-04. *J Thorac Oncol.* 2007;2:309-310.
- 24) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ ve ark. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995 Aug;13(8):1880-92
- 25) Gandara DR, Chansky K, Albain KS ve ark. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):2004-2010
- 26) Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C ve ark. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5755-60. Epub 2008 Nov 10
- 27) Belani CP, Choy H, Bonomi P ve ark. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5883-91.
- 28) Juneko E, Grilley-Olson, MD, Mark A, Socinski Optimal Management of stage III Non-small Cell Lung cancer. *Clinical Care Options In Practice*
- 29) Albain KS, Swann RS, Rusch VW ve ark. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Aug 1;374(9687):379-86
- 30) Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE ve ark. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 21;99(6):442-50
- 31) NSCL Meta Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-small Cell Lung Cancer.: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomised Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-4625.
- 32) Sandler A, Gray R, Perry MC ve ark. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2006;355:2542-2550
- 33) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S ve ark. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
- 34) Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA ve ark. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an on-line tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15:5267-5273.
- 35) Gridelli C, Ciardiello F, Feld R ve ark. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer: The TORCH trial *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl 15): Abstract 7508
- 36) Zhou C, Wu YL, Chen G ve ark. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-742.
- 37) Keedy VL, Temin S, Somerfield MR ve ark. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small cell lung cancer considering first line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2121-2127.
- 38) Felip E, Gridelli C, Baas P ve ark. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol* 2011;22:1507-1519.
- 39) Crino L, Kim D, Riely GJ, ve ark. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl 15): Abstract 7514
- 40) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A ve ark. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
- 41) Nadler E, Yu E, Ravelo A ve ark. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes

- from a U.S community practice network. *Oncologist* 2011;16:486-496.
- 42) Patel DJ, Hensing TA, Rademaker A, ve ark. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284-3289.
- 43) Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5116-5123.
- 44) Perol M, Chouaid C, Milleron BJ ve ark. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl): Abstract 7507.
- 45) Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M ve ark. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52:155-163
- 46) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L ve ark. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo controlled phase 3 study. *Lancet* 2009;1432-1440.
- 47) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C ve ark. Maintenance pemetrexed plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440.
- 48) Rossi A Di Maio M, Chiodini P ve ark. Carboplatin or cisplatin based chemotherapy in first line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-1698
- 49) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara W ve ark. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
- 50) Lara PN, Natale R, Creowley J ve ark. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-2535.
- 51) Hanna N, Bunn PA, Langer C ve ark. Randomised phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-2043
- 52) Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M ve ark. A randomized phase 2 trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in extensive disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-667.
- 53) Hermes A, Bergman B, Bremnes N ve ark. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide versus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4661-4667.

Akciğer Kanseri ve Radyoterapi

Dr. Sedat Koca, Dr. Arzu Ergen

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Akciğer kanseri günümüzde kansere bağlı ölümlerin bilinen en sık sebebidir¹. Dünya Sağlık Örgütü tarafından biyolojik ve prognostik özelliklerine ve de tedavi yöntemine göre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) ve Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) olmak üzere iki büyük gruba ayrılmıştır. KHDAK tüm akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur².

Akciğer kanserinde tedavi evreye ve histopatolojik tipe göre değişmekle birlikte radyoterapi (RT) en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir³.

Bu makalede güncel bilgiler ışığında akciğer kanseri tedavisinde radyoterapinin yeri irdelenecektir.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Erken evre (Evre I-II):

Erken evre hastalıkta standart tedavi cerrahi olmasına rağmen, olguların %25'den daha azına bu evrede tanı konulmaktadır⁴.

Evre I operabl hastalarda, primer tedavi lobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf nodu örnekleme si ya da diseksiyonudur. Genellikle lobektomi tercih edilirken, temiz cerrahi sınırla çıkartılamayacak santral yerleşimli tümörlerde pnömonektomi gerekebilir⁵. Rami-Porta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım evre I hastalıkta %71-77, evre II hastalıkta %35-58 olarak bulunmuştur⁶. Kardio-pulmoner fonksiyon bozukluğu nedeni ile radikal cerrahi yapılamayan olgularda ise segmentektomi gibi daha sınırlı cerrahi yöntemleri denenebilir⁷. Ancak 1995 yılında Akciğer Kanseri Çalışma Grubunun yaptığı prospektif, randomize çalışmada sınırlı cerrahi ve lobektomi yapılmış hastalar karşılaştırıldığında, lokal-bölgesel yinelemele-

rin sınırlı cerrahi uygulanan grupta 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁸.

Cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda (lenfo vas-küler invazyon, viseral plevral invazyon, kötü diferan-siyе tümör, sınırlı cerrahi uygulanması gibi...) lokal yineleme olasılığı artmış olmasına rağmen, günümüzde erken evre hastalıkta adjuvan RT'nin yeri tam olarak gösterilememiştir.

1998'de yayınlanan PORT meta-analizi 9 randomize çalışma ve 2128 hastayı kapsamaktadır. Evre I-III KHDAK'de cerrahi sonrası RT'nin yerini sorgulayan bu çalışmada özellikle N0-N1 hastalıkta RT'nin sağ kalımı olumsuz etkilediği, N2 hastalıkta ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadığı belirtilmektedir⁹. Ancak bu çalışmada en önemli olumsuz özellikler uygulanan RT tekniklerinin, cihazlarının (Co-60) eski ve RT alanının geniş olması (mediasten- supraklavikuler bölge veya karşı hiler bölge) 'dır. Günümüzde kullanılan modern teknikler ve radyoterapi cihazları ile kıyaslandığında bu sonuçlar kuşku ile karşılanmaktadır¹⁰.

PORT meta-analizinden sonra 2006 ve 2008'de yayınlanan randomize olmayan 2 çalışmada da erken evre KHDAK'de cerrahi sonrası uygulanan RT ile sağ kalım avantajı gösterilememiştir^{11,12}.

Sadece Trodella ve arkadaşları tarafından yapılan randomize bir çalışmada T1-2, N0 102 hastada bronş güdüğü ve aynı tarafta hiler bölgeye 3 boyutlu konformal RT tekniği ile post-operatif (50.4 Gy/ 28 fraksiyon) uygulanmış ve hem sağ kalım avantajı hem de lokal kontrol sağlanabilmiştir¹³.

Aynı şekilde Mayer ve arkadaşları 155 hastalık randomize çalışmasında , tam rezeke T1-3, N0-2 KHDAK grubunda post-operatif RT (50-56 Gy / 25-28 fraksiyon) ile 5 yıllık yinelemesiz sağ kalımda artış eğilimi göster-

miş ancak genel sağ kalımda anlamlı farklılık yakalayamamıştır¹⁴.

Cerrahi rezeksiyon sonrası sınırlar (+) ise lokal-bölgesel yineleme olasılığı artacağından dolayı bu hasta grubunda da RT düşünülmelidir¹⁰.

Erken evre ve rezeke hastalarda genel sağ kalımı belirleyen lokal- bölgesel yinelemeler ve uzak metastazlardır. Bu nedenle cerrahi sonrası kemoterapi uygulanması ile tek başına cerrahiye kıyasla sağ kalım avantajı gösteren pek çok çalışma vardır¹⁰.

Pignon meta-analizinde, beş büyük çalışma incelendiğinde adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri ile 5 yıllık sağ kalımda %5.4 oranında artış sağlandığı belirtilmiştir. Ancak bu sağ kalım avantajı evre IA veya IB hastalıkta gösterilememiştir¹⁵. Yine 2010 yılında yayınlanan başka bir meta-analizde 34 çalışma ve 8447 hasta sonucuna göre cerrahi sonrası kemoterapi uygulanması ile 5 yıllık genel sağ kalımda %4 oranında avantaj sağlanmakta ve bu sağ kalım artışı post-operatif RT uygulanması veya uygulanmaması ile değişmemektedir¹⁶.

Erken evre , medikal inoperabl hastalarda ise standart tedavi radyoterapidir. Tedavi edilmeyen hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım %15-30 civarındadır¹⁷. Genellikle bu hastalarda uygulanan doz 60-66 Gy civarındadır ve iki boyutlu konvansiyonel RT tekniğine göre 3 boyutlu konformal RT ile sağ kalım artışı gösteren çalışmalar vardır^{17,18}. Yine aynı şekilde 3 boyutlu konformal RT tekniğinin kullanılması ile bu hastalarda doz yükseltme çalışmalarına gidilmiş ve Michigan Üniversitesi ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) tarafından yapılan çalışmalarda radyasyon dozunun artması ile sağ kalım artışı arasında ilişki olduğu gözlenmiştir^{5,19}. Akselere radyoterapi rejimleri ile yapılan çalışmalarda ise 70 Gy'e çıkılmış ve 2.41- 4.11 Gy / fraksiyon dozu denenmiştir. Kanser ve Lösemi Grubu (CALGB 39904) tarafından yapılan bu çalışmada ortalama takip süresi 4.4 yıl olup lokal kontrol oranı %92, genel sağ kalım %53 olarak bulunmuş ve grad 3 geç toksisite gözlenmemiştir^{5,17,20}.

Son yıllarda evre I inoperabl olgularda bir diğer tedavi seçeneği olarak "Stereotaktik Vücut Radyoterapisi" (Stereotactic Body Radiation Therapy- SBRT) gündemdedir. Bu konuda yayınlanmış retrospektif faz I/II pek çok çalışma bulunmaktadır . Ancak çalışmalar arasında total doz, fraksiyon dozu ve dozun tanımlandığı nokta açısından farklılıklar vardır⁵.

Japon çalışmasında biyolojik etkin doz (BED 10) > 100 Gy olduğu zaman lokal kontrolün % 90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir^{17,21,22}. Amerikada Indiana Üniver-

sitesi tarafından yapılan prospektif çalışmada ise T1-2, N0 hastalara 60-66 Gy/ 3 fraksiyonda verilmiş ve 2 yıllık lokal kontrol oranı %95 olarak bildirilmiştir^{5,17,23}. Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG)'nun yaptığı RTOG 0236 çalışmasında da evre I-II , N0 hastalarda 54 Gy/ 3 fraksiyonda verilmiş ve 3 yıllık lokal kontrol %91, ortalama sağ kalım 48 ay olarak bulunmuştur. %13 hastada grade 3 , %4 hastada ise grade 4 toksisite gözlenmiştir^{17,24}. Japon çalışmalarında 48 Gy/ 4 fraksiyon, 50 Gy/ 5 fraksiyon, 60 Gy/ 8 fraksiyon gibi dozlar da denenmektedir¹⁷. RTOG 0915 çalışmasında ise 48 Gy/4 fraksiyon, tek fraksiyonda 34 Gy ile karşılaştırılmaktadır⁵. SBRT ile verilen toplam doz yüksek, fraksiyon sayısı az olduğu için normal dokuları korumak daha önemlidir. Bu nedenle uygulamalar görüntü kılavuzluğu eşliğinde yapılmalı ve tümördeki-normal dokulardaki hareket, set-up belirsizlikleri minimuma indirilmelidir³. Toksikiteyi azaltmak ve güvenli maksimum dozu bulmak için çeşitli faz II ve III çalışmalar devam etmektedir⁵.

Lokal İleri Evre (Evre IIB / IIIA-B):

Süperior sulkus tümörlerinde (T3, N0-1) rezektabl ise önerilen tedavi neoadjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT), ardından cerrahi rezeksiyon ve kemoterapidir. Yapılan çalışmalarda 2 yıllık sağ kalım% 50-70, 5 yıllık sağ kalım %40 olarak gösterilmiştir^{25,26}. Rezektabl olmayan tümörlerde (T4, N0-1) ise definitif eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir²⁵.

Evre III hastalık ise olguların %35'ini oluşturmakta ve oldukça heterojen bir dağılım göstermektedir. Grup içinde T1-2, N2-3 / T3, N1-3 ve T4,N0-3 hastalık ve N2 (tek veya birden fazla tutulum ya da bulky hastalık şeklinde) bulunmaktadır^{25,27,28}. Standart tedavi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulanmasıdır²⁸. Genellikle evre IIIA ve öncesi rezektabl olarak kabul edilirken evre IIB , N3 ya da T4 olması sebebi ile cerrahi uygun değildir ve standart tedavisi küratif kemoradyoterapi iledir^{27,28}.

Evre IIIA hastalıkta optimal tedavi günümüzde hala tartışmalıdır. Cerrahi öncesi RT, indüksiyon kemoterapisi ya da indüksiyon kemoradyoterapisi ile ilgili pek çok çalışma vardır. Southwest Oncology Group (SWOG) 8805 çalışmasında evre IIIA ve IIB hastalıkta cerrahi öncesi indüksiyon kemoterapisi ve eşzamanlı RT (45 Gy) uygulanmıştır. Toksikite oranları düşük bulunmuş ve olguların %80-85'ine cerrahi rezeksiyon yapılabilmıştır. 3 yıllık genel sağ kalım oranı % 26 olup, evre IIIA ve IIB hastalar arasında sağ kalım farkı gösterilememiştir^{28,29}. Albain ve arkadaşları tarafından yapılan faz III RTOG çalışmasında ise tüm hastalara 2 kür sisp-

latin ve etoposid ile eşzamanlı 45 Gy RT uygulanmış, sonrasında cerrahi ve definitif KRT kollarına randomize edilmişlerdir. Definitif KRT yapılan grupta toplam tedavi dozu 61 Gy'e ulaşmıştır. Sonrasında yine tüm hastalara 2 kür daha kemoterapi uygulanmıştır. Cerrahi yapılan grupta progresyonsuz sağ kalımda anlamlı fark (13 ay x 10.5 ay) bulunmuşken, 5 yıllık genel sağ kalım ve ortanca sağ kalım süresinde fark gösterilememiştir^{28,30}.

Van Meerbeeck ve arkadaşları tarafından yapılan faz III EORTC 08941 çalışmasında ise 3 kür platin bazlı indüksiyon kemoterapisi sonrası hastalar cerrahi ve RT kollarına randomize edilmişlerdir. RT kolunda medias-ten bölgesine 60 Gy doz uygulanmıştır. Cerrahi grubunda ise olguların %40'ı post-operatif RT almıştır. 5 yıllık genel sağ kalım ve ortanca sağ kalım süresi bakımından iki grup arasında fark bulunamamıştır^{27,28,31}.

Evre III rezektabl olmayan hastalarda tedavi seçeneği ise kemoterapi ve radyoterapidir. Yapılan çalışmalarda kemoterapi ve radyoterapi birlikteliği ile tek başına radyoterapiye kıyasla anlamlı sağ kalım avantajı gösterilmiştir. En sık kullanılan rejim tek başına sisplatin veya sisplatin + vinblastin ya da sisplatin + etoposid kombinasyonudur. RT dozu olarak 60 Gy uygulanmaktadır²⁸. Kemoterapi ve radyoterapinin uygulama zamanı ile ilgili belirsizlik ise eşzamanlı ve ardışık kemoradyoterapiyi kıyaslayan 3 tane faz III çalışma ile aydınlatılmıştır. RTOG 94-10 çalışması ardışık veya eşzamanlı kemoradyoterapi ile eşzamanlı hiperfraksiyone RT 'yi karşılaştıran 3 kollu bir çalışmadır. Eşzamanlı KRT ile ardışık KRT'ye kıyasla lokal kontrol, ortanca sağ kalım süresi ve 4 yıllık genel sağ kalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak eşzamanlı ve hiperfraksiyone kollarında akut toksisite de yüksek tespit edilmiştir^{28,32}. Benzer sonuçlar Japon ve Fransız çalışmalarında da gösterilmiştir^{28,33,34}. En son 2010 yılında Auperin ve arkadaşları tarafından yayımlanan meta-analizde 6 çalışma ve 1205 hasta değerlendirilmiş ve eşzamanlı KRT'nin üstünlüğü bir kez daha gösterilmiştir. 5 yıllık genel sağ kalımda %4.5 avantaj sağlanmış ve daha iyi lokal-bölgesel kontrol elde edilebilmiştir. Buna karşılık akut pulmoner toksisitede fark bulunmazken, grade 3-4 özefagus toksisitesi artmıştır^{27,35}.

Sistemik tedavi ajanları üzerinde yapılan çalışmaların yanı sıra radyoterapide uygulanan tekniklerin gelişmesi ve artması ile daha yüksek ve daha güvenli doz arayışları da başlamıştır. Uygulanan 60-63 Gy'in üzerine çıkmak için yapılan erken faz I/II çalışmalarda doz 74 Gy'e kadar yükseltilmiş ve ortanca sağ kalım da 24 aya ulaşmıştır²⁸. RTOG 0117 faz I/II çalışmasında doz 75.25 Gy/ 38 fraksiyon (fx) (2.15 Gy/fraksiyon) olarak belirlenmiş ve beraberinde haftalık karboplatin ve pak-

litaksel uygulanmıştır. Ancak 2 akut akciğer toksisitesi (grade 5 ve 3 pnömonitis) görülmesi üzerine doz 74 Gy (2 Gy/fx) 'e düşürülmüştür. Dozun azaltılması ile 1 grade 3 ösafajit gelişmiş ve buna dayanarak 74 Gy güvenli ve potansiyel etkin doz olarak kabul edilmiştir^{17,28,36,37}. Elde edilen bu sonuçlara göre planlanan RTOG 0617 çalışmasında ise 2x2 randomizasyon dizaynı yapılmış ve hem standart kemoterapi ajanları ile hem de hedefe yönelik ajanlar ile doz yükseltmesine gidilmiş ve 60 Gy ile 74 Gy karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak da genel sağ kalım belirlenmiştir. 74 Gy kolu sağ kalım avantajı gösterilemediği için erken kapatılmıştır. 60 Gy ± Cetuximab kolu ile çalışma devam etmektedir. Toksikite ise her iki kolda benzer bulunmuştur^{28,38}.

Gefitinib, Erlotinib, Cetuximab gibi hedefe yönelik ajanlar ile tedavide ise pek çok araştırma mevcut olup, çalışmalar devam etmektedir²⁸.

KHDAK'de profilaktik kranyal ışınlama (PCI) rutin yapılmamaktadır. Faz III RTOG 02-14 çalışmasında evre III hastalarda uygulanan 30 Gy/ 15 fx RT ile beyin metastazlarında azalma saptanmakla birlikte KHAK'de olduğu gibi genel sağ kalımda veya hastalısız sağ kalımda bir avantaj gösterilememiştir^{39,40,41}. Yine RTOG 84-03 ve Alman çalışmasına göre de PCI ile beyin metastazı gelişme insidansı değişmemekte ancak metastaz gelişmesini önlenmekte ve geciktirmektedir^{39,40}.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Akcığer kanserlerinin %15'ini oluşturur. Evrelemede 3 ayrı sistem kullanılmakla birlikte en çok tercih edilen "sınırlı evre" ve "yaygın hastalık" tanımlarıdır. Olguların %70'i tanıda yaygın hastalık ile başvurur. Hastalık çok hızlı ve agresif seyredir. Sınırlı evrede 5 yıllık sağ kalım %20 iken, tedavi edilmeyenlerde ortanca sağ kalım süresi 2-4 aydır⁴².

Sınırlı Evre Hastalık :

Erken evre T1-T2 tümörlerde cerrahi (lobektomi) ilk tercih olabilir. Ancak Miller ve arkadaşları tarafından yapılan randomize bir çalışmada 5 yıl sonunda operabl hastalarda radikal RT ile daha iyi sağ kalım sonuçlarına ulaşıldığı belirtilmiştir⁴³.

Tüm KHAK olan hastaların tedavisinde kemoterapi önemli bir yere sahiptir. Cerrahi uygulanan olgularda bile adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Sınırlı evre ve performansı iyi olan olgularda kemoterapi radyoterapi ile birlikte uygulanırken, yaygın evre hastalıkta primer tedavi yalnız kemoterapidir. Sisplatin ve etoposid en sık kullanılan kombinasyondur⁴⁴.

Sınırlı evre hastalıkta kemoterapiye radyoterapinin eklenmesi ile sağ kalım avantajı sağlanmaktadır. Aynı zamanda tek başına kemoterapi uygulanması ile lokal yinelemeler %75-90 iken radyoterapi eklenmesi ile lokal yineleme oranları %30-60'lara gerilemektedir. Pignon ve Warde'nin meta-analizlerinde 2000'den fazla hasta incelenmiş ve kemoterapi + radyoterapi birlikteliği ile lokal yinelemelerde %25-30 azalma ve 2 yıllık sağ kalımda %5-7 artış bildirilmiştir⁴⁴⁻⁴⁶.

Kemoterapi ve RT birlikteliğinde sıralama, zamanlama, tedavi alanının volümü ve RT dozu da önemlidir. Yapılan randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda sınırlı evre hastalıkta kemoradyoterapiye erken başlamak ve eşzamanlı uygulamak önerilmektedir.

Japon onkoloji grubunun yaptığı çalışmada sisplatin ve etoposid ile birlikte ardışık veya eşzamanlı radyoterapi karşılaştırılmaktadır. Eşzamanlı KRT ile 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağ kalımda avantaj gösterilmiştir^{25,44,47}. Diğer bir randomize faz III çalışma olan Kanada çalışmasında ise radyoterapiye erken başlamak (2.kür ile) veya geç başlamak (6. kür ile) kıyaslanmış ve 5 yıllık takiplerde erken başlamak ile lokal ve sistemik kontrolün arttığı , sağ kalımın uzadığı bildirilmiştir^{25,44,48}.

ECOG/ RTOG grubunun yaptığı ve sınırlı evre 412 hastanın katıldığı bir çalışmada kemoterapi (sisplatin + etoposid) ile eşzamanlı toplam 45 Gy / 3 hafta (günde 2 kez) ile 45 Gy/ 5 hafta (günde 1 kez) verilmesi karşılaştırılmıştır. Günde 2 kez RT uygulanması ile sağ kalım avantajı görülmesi ile birlikte grade 3-4 ösafajit toksisitesi de artmaktadır. Sırası ile ortanca sağkalım 23 ay x 19 ay (p= .04) ve 5 yıllık genel sağ kalım %26 x % 16 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmanın eleştirilen tarafı her iki koldaki radyoterapi dozunun biyolojik olarak eşdeğer olmadığıdır^{25,49}.

Yaygın Evre Hastalık:

Ortanca sağ kalım süresi 9-11 ay, 2 yıllık genel sağ kalım < %5'dir.

Kemoterapi primer tedavi modalitesidir. Eğer semptomatik metastatik hastalık varsa palyatif RT uygulanır.

Jeremic'in yaptığı Yugoslav çalışmasında kemoterapi sonrası tam cevap veren olgularda konsolidasyon radyoterapisi ile sağ kalım avantajı bildirilmektedir⁵⁰.

Profilaktik Kranyal Işınlama (PCI):

KHAK'li olguların %50'sinden fazlasında intrakranial metastaz gelişmektedir. PCI ilk kez 1973 yılında

yüksek oranda gelişen beyin metastazlarını önlemek için tüm beyin radyoterapisi olarak planlanmıştır.

PCI ile beyin metastazı gelişme insidansının 3 yılda % 50 azaldığını ve 3 yıllık sağ kalımın da %5.4 oranında arttığını gösteren 2 meta –analiz vardır^{51,52}. PCI sınırlı evre hastalıkta sistemik kemoterapiye tam yanıt veren olgularda önerilmektedir.

2007 yılında yayınlanan ve randomize olan EORTC çalışmasında ise yaygın evre hastalıkta da PCI ile semptomatik beyin metastazlarının azaldığı, hastalısız ve genel sağ kalımın arttığı bildirilmiştir⁵³.

Bu gün için PCI hem sınırlı evre hem de yaygın evre hastalıkta , kemoterapiye tam veya kısmi yanıt veren tüm hastalarda önerilmektedir. Standart doz RTOG 0212 çalışmasında bildirildiği gibi 25 Gy/10 fx'dur⁵⁴. Yaygın evre hastalıkta 20 Gy/ 5 fx. da uygulanabilir⁵². PCI sistemik kemoterapi ile eşzamanlı uygulandığında nörotoksisite artacağından dikkatli olunmalıdır.

Sonuç olarak KHDAK'de erken evre hastalıkta yapılabiliriyorsa cerrahi standart tedavi yöntemidir. Post-operatif RT N2 hastalıkta, cerrahi sınır (+) veya yakın ise veya makroskopik rezidüel hastalık varsa önerilmektedir. Patolojik N1 hastalıkta ise ancak performansı iyi olan hastalarda düşünülmelidir. Cerrahinin yapılmadığı durumlarda ise primer tedavi radyoterapidir. RT uygulamaları 3 boyutlu konformal teknik ile yapılmalıdır. Seçilmiş olgularda SBRT de tedavi yöntemi olarak denenebilir. Lokal ileri Evre III A hastalarda teknik olarak mümkün ise cerrahi ilk seçenektir. İnoperabl Evre IIIB hastalıkta ise kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu standart tedavidir. Randomize çalışmalarda eşzamanlı kemoradyoterapi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Hedefe yönelik ajanlar ile tedavi hala araştırma konusudur. Profilaktik Kranyal ışınlama ise KHDAK'de rutin olarak uygulanmamaktadır.

KHAK' de ise sınırlı evrede primer tedavi eşzamanlı KRT'dir. Yaygın evre hastalıkta ise kemoterapi uygulanır. Ancak seçilmiş olgularda ve kemoterapiye tam cevap veren hastalarda konsolidasyon radyoterapisi de düşünülmelidir. PCI ise hem sınırlı evrede hem de yaygın evrede sağ kalım avantajı sağladığı için tüm olgularda önerilmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1) *Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2009*
- 2) *Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. " The new World Health Organization Classification of lung tumours." Eur Respir J . 2001;18:1059-1068.*

- 3) Chang JY and Cox JD. "Improving Radiation Conformality in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer." *Semin Radiat Oncol.* 2010 ; 20 :171-177.
- 4) Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ. "The IASLC lung cancer staging project : Validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours." *J Thorac Oncol.* 2007 ;2: 694-705.
- 5) Clifford GR and Jeffrey DB. "The treatment of Early Stage Disease." *Semin Radiat Oncol.* 2010 ; 20 :178 -185.
- 6) Rami-Porta R, Ball D, Crowley J. "The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer." *J Thorac Oncol* 2007; 2 : 593-602.
- 7) Linden PA, Bueno R, Colson YL. "Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted." *Chest .* 2005; 127: 1984-1990.
- 8) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. "Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer." *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 615-622.
- 9) PORT Meta-analysis Trialists Group. "Postoperative radiotherapy in non-small cell lung Cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials." *Lancet* 1998; 352: 257-263.
- 10) Saynak M, Higginson DS, et al. "Current status of Postoperative Radiation for Non- Small cell Lung Cancer." *Semin Radiat Oncol.* 2010 ; 20 :192-200.
- 11) Lally BE, Zelterman D, Colasanta JM , et al." Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance, epidemiology and results database." *J Clin Oncol.* 2006 ; 24: 2998-3006.
- 12) Matsugama H, Nakahara R, Ishikawa Y, et al. " Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non small cell lung cancer. Focusing on an effect on the number of mediastinal lymph node stations involved." *Interact Cardiovas Thorac Surg.* 2008 ; 7: 573-577.
- 13) Trodella L, Granone P, Valente S, et al. " Adjuvant radiotherapy in non small cell lung cancer with pathological stage I : Definitive results of a phase III randomized trial." *Radiother Oncol* 2002 ; 62: 11-19.
- 14) Mayer R, Smolle –Juettnner FM, Szolar D, et al." Postoperative radiotherapy in radically resected non small cell lung cancer." *Chest.* 1997 ; 112 : 954-959.
- 15) Pignon JP, Tribadet H, Scagliotti GU. " Lung adjuvant cisplatin evaluation : A pooled analysis by the LACE Collaborative Group." *J Clin Oncol.* 2008 ; 26: 3552-3559.
- 16) NSCLC Meta- Analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auferin A, Burdett S, et al. " Adjuvant chemotherapy with or without postoperative radiotherapy, in operable non small cell lung cancer: two meta-analyses of individual patients data." *Lancet.* 2010 Apr 10; 375 (9722) ; 1267-1277.
- 17) http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/NSCLC/Early_Stage_Inoperable
- 18) Fang LC, Komaki R, Allen P, et al. " Comparison of outcomes for patients with medically inoperable stage I non small cell lung cancer treated with two dimensional vs. three - dimensional radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Sep 1; 66 (1): 108-116.
- 19) Rosenzweig KE, Fox JL, York E. " Results of a phase I dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non small cell lung carcinoma." *Cancer.* 2005 May 15 ; 103 (10) ; 2118- 2127.
- 20) Bogart JA, Watson D, Seagren S. " Accelerated conformal radiotherapy for stage I non small cell cancer (NSCLC) in patients with pulmonary dysfunction: A CALGB phase I study." *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 ; 25 : 7556.
- 21) Onishi H, Araki T, Shirato H et al. " Stereotactic hypofractionated high- dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma : Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi institutional study." *Cancer.* 2004 Oct 1 ; 101 (7) :1623-1631.
- 22) Onishi H, Shirato H, Nagata Y. " Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non small cell lung cancer : Updated results of 257 patients in a Japanese multi institutional study." *J Thorac Oncol.* 2007 ; 2 : 94-100.
- 23) Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C. " Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early stage lung cancer." *J Clin Oncol.* 2006 ; 24: 4833-4839.
- 24) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. " Stereotactic body radiation therapy for inoperable early

- stage lung cancer." *JAMA* 2010 Mar 17; 303 (11): 1070-1076.
- 25) *NCCN Guidelines Version 3.2012, Non-Small Cell Lung Cancer*
 - 26) Rush VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. "Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non small cell lung carcinomas: long term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160)." *J Clin Oncol.* 2007; 25: 313-318.
 - 27) http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/NSCLC/Locally_Advanced_Resectable.
 - 28) Anderson CS and Curran WJ. "Combined Modality Therapy for stage III non small cell lung cancer." *Semin Radiat Oncol.*2010; 20: 186-191.
 - 29) Albain KS, Rush VW, Crowley JJ, et al. "Concurrent cisplatin, etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage III A (N2) and III B non small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805." *J Clin Oncol.* 1995 Aug ; 13 (8) : 1880-1892.
 - 30) Albain KS, Swann RS, Rush VW, et al. "Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non small cell. A phase III randomised controlled trial." *Lancet.* 2009 ; 1:379-386.
 - 31) Van Meerbeck JP, Kramer GWP, Van Schil PEY, et al. "Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA non small cell lung cancer." *J Natl Cancer Inst.* 2007 ; 99 :442-450.
 - 32) Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. "Long term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresectabl stage III NSCLC." *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003 ; 22 : 621
 - 33) Furuse K, Fukuoka M, Nishiyaki Y, et al. "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer." *J Clin Oncol.* 1999 ;17: 2692-2699.
 - 34) Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al. "A randomised phase III trial of sequential chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPCNPC95-01)." *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 20: 312 A
 - 35) Auperin A, Le Pécoux C, Rolland E, et al. "Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non small cell lung cancer." *J Clin Oncol.* 2010 May 1 ; 28 (13) : 2181-2190.
 - 36) Bradley JD, Graham MV, Winter K, et al. "Phase I results of RTOG 0117 : A phasae I/II dose intensification study using 3D-CRT and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non small cell lung cancer." *J Clin Oncol.* 2005 ; 23:1 6S 7063.
 - 37) Bradley JD, Bae K, Graham MV, et al. "Primary analysis of the phase II component of a phasae I/II dose intensification study using three dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non small cell lung cancer : RTOG 0117." *J Clin Oncol.* 2010 May 10 ; 28 (14) : 2475-2480.
 - 38) Bradly JD, Schild B, Bogart J, et al. " RTOG 0617 /NCCTG N0628 / CALGB 30609/ECOG R0617 : A randomized phase III comparison of standart dose (60 Gy) versus high dose (74 Gy) conformal radioterapy with concurrent and consolidation carboplatin / paclitaxel +/- cetuximab (IND # 103444) in patients with stage III a / III b non small cell lung cancer." Available at : <http://www.rtog.org>. Accessed October 30, 2009.
 - 39) http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/NSCLC/Randomized
 - 40) http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/NSCLC/PCI
 - 41) Gore M, Bae K, Wong SJ, et al. " Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patient with locally advanced non small cell lung cancer : Primary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214." *J Clin Oncol.* 2011 Jan 20 ; 29 (3) : 272-278.
 - 42) http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/SCLC/Overview
 - 43) Miller AB, Fox W and Tall R. " Five year follow-up of the Medical Research Council Comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus." *Lancet.* 1969 Sep 6 ; 2 (7619) :501-505.
 - 44) http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/SCLC/Limited_Stage
 - 45) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. " A Meta-Analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer ." *N Engl J Med.* 1992 Dec 3 ; 327 (23) : 1618-1624.

- 46) Warde P and Payne D. " Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung ? A Meta-analysis." *J Clin Oncol.* 1992 Jun ; 10 (6) : 890-895.
- 47) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. " Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer : results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104." *J Clin Oncol.* 2002 ; 20 (14) : 3054-3060.
- 48) Murray N, Coy P, Pater JL, et al. " Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. The Nationale Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group." *J Clin Oncol.* 1993 Feb ; 11 (2) : 336-344.
- 49) Turrisi AT 3rd., Kim K, Blum R, et al. " Twice-daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide." *N Engl J Med.* 1999 ; 340 : 265-271.
- 50) Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. " Role of radiation therapy in the combined modality treatment of patients with extensive disease small cell lung cancer : A randomized study." *J Clin Oncol.* 1999 Jul ; 17 (7) : 2092-2099.
- 51) Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. "Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis." *BMC Cancer.* 2001;1:5.
- 52) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. "Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group." *N Engl J Med.* 1999 Aug 12; 341(7) : 476-84.
- 53) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. "Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer." *N Engl J Med.* 2007 Aug 16; 357 (7): 664-72.
- 54) Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. " Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003 08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial." *Lancet Oncol.* 2009 ; 10: 467-474.



Akciğer Kanseri Destek Tedavisi

Dr. Cüneyt Tetikkurt

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Akciğer kanseri tanısı konan her on hastadan dokuzu kaybedilmekte ve bu ölümlerin çoğu ilk bir yıl içinde gerçekleşmektedir. Tümörün histolojik tipi, biyolojik davranışı ve anatomik yeri akciğer kanserli hastalardaki semptomların ciddiyetini belirler. Semptomlar primer tümöre, metastazlara ya da tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kalp yetersizliği, KOAH ve pulmoner emboli gibi komorbid hastalıklar solunum semptomlarına katkıda bulunabilir. Ayrıca depresyon, halsizlik, anoreksi ve kaşeksi gibi yapısal semptomlar da sık görülür ve tedavi gerektirir. Akciğer uzak dışı metastazlarda ise semptom kontrolü için spesifik yaklaşımlara ihtiyaç duyulur¹.

Akciğer kanserinde destek tedavisi ve paliyatif bakım büyük önem taşımaktadır. Destek tedavisi akciğer kanserinin ya da tedavisinin yan etkilerine bağlı semptomların tedavi edilmesidir. Paliyatif tedavi ise benzer olmakla birlikte hastalığı tedavi edilemeyen hastalarda semptomların ortadan kaldırılmasına yöneliktir². Her iki tedavinin ortak paydası hasta rahatının sağlanması ve semptomlarının azaltılmasıdır. Klinisyenlerin tüm çabalarına ve farklı tedavi uygulamalarına rağmen hastaların çoğunda hastalık ilerleyerek çeşitli organlarda metastazla sonuçlanır. Hastaların önemli bir bölümünde akciğer kanserinin mekanik etkileri ortaya çıkabilir ve solunum semptomlarının tedavisi için invazif girişimler gerekebilir. Tümör kontrolü ve survi uzaması sağlanmadığında hasta yaşam konforu ve paliyasyonuna yönelik tedavi seçenekleri hastalığın herhangi bir döneminde gerekli olabilir.

Hastanın değerlendirilmesi

Hasta yaklaşımında ilk basamak semptomlara yönelik iyi bir anamnez alınmasıdır. Tanının ne zaman konduğu, hangi tedavilerin uygulandığı sorgulanmalı, www.tksv.gov.tr

mevcut semptomlara ve tüm sistemlere yönelik detaylı bir hikaye ile değerlendirmeye başlanmalıdır. Özellikle ileri olgularda halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, ağrı, dispne ve öksürük en sık görülen şikayetler olarak ortaya çıkmaktadır.

İkinci aşamada ise hastanın performans durumu değerlendirilmelidir. Kötü performansı olan hastalar destek ve paliyatif tedaviden daha çok yarar görmektedirler. Performansda zaman içinde ortaya çıkan değişiklikler de primer hastalık tedavisinden ziyade paliyatif tedaviler için indikasyon teşkil edebilir. Hastanın aktivite ve fonksiyonel kısıtlamalarını belirlemeleri açısından performans skalaları oldukça yararlıdır. Ayrıca bu skalalar herhangi bir zaman aralığında hastanın genel sağlık durumunun indirekt bir ölçümü olarak işlev görmektedirler. Sık kullanılan performans skalaları Zubrod, Karnofsky, EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-LC13'tür.

Akciğer kanserli hastaların çoğunda tedavi sırasında ya da sonrasında halsizlik, genel kırgınlık, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi semptomlar gelişir. Bunlar sıklıkla sistemik veya organa spesifik belirtiler olmayıp hastanın genel sağlığı, tümör yükü, tedavi etkisi ve nutrisyonel durumla ilgilidir. Sigara ve alkol alımı gibi sosyal alışkanlıkların modifiye edilmesi, yeterli hidrasyonun, kalori alımının ve vitamin desteğinin sağlanması ile hastanın genel durumu düzeltilebilir. Kemo ve radyoterapiye ait yan etkiler için ise spesifik tedavi yaklaşımları gerekir³.

Semptomların tedavisi

Akciğer kanserli hastalarda gelişen belirti ve semptomlar tümörün lokalizasyonu, bölgesel yayılımı ve metastatik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. Dispne (%59), ağrı (%48) ve öksürük (%71) en sık görülen

semptomlardır⁴. Diğer semptomlar evre IV hastalarda ve genellikle metastaza bağlı olarak gelişir. Bu semptomların tedavisinde ilk amaç hastanın rahat etmesini sağlamaktır. Hastaların hemen tamamında sistemik tedaviler tamamlamış olduğundan ancak semptomlara yönelik ve sürviye katkısı olmayan paliatif amaçlı destek tedavileri uygulanabilir.

Tablo 1. Performans skala/skor³

ECOG veya Zubrod skalası	Karnofsky skoru
0 Asemptomatik ve tam aktif	% 100
1 Semptomatik; tam ambulator; ciddi aktivitede kısıtlama var	%80-90
2 Semptomatik; ambulator; kendine bakabilir; günlük yaşamın %50'si yatak dışında aktif	%60-70
3 Semptomatik; aktivite sınırlı ; günlük yaşamın %50'den fazlası yatakta	%40-50
4 Tamamen yatağa bağımlı	%20-30

Ağrı

Ağrı tüm kanser hastaları ve akciğer kanserinde ciddi bir problemdir. Akciğer kanseri hastalarının %50'sinden fazlası hastalıklarının herhangi bir döneminde ağrı semptomu ile karşı karşıya kalırlar. İlk başvuruda ağrı semptomu sıklığı %25 ile %50 arasında değişebilmektedir. İleri hastalığı olan olgularda ise bu oran %75'e kadar çıkabilmektedir. Ağrı tümörün kendisine, sinir kompresyonu veya invazyonuna, kemik, beyin veya karaciğer metastazlarına ya da yumuşak doku invazyonuna bağlı olarak gelişir. Plevra metastazı plevral ağrıya neden olabilir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden sonra da persistan ağrılar gelişebilir^{4,5}. Akciğer kanserli hastalarda ağrı nedenleri çok çeşitli olabileceği için ağrı semptomu olan bireylerde detaylı bir anamnez ağrı kaynağının saptanmasında büyük önem taşır. Ayrıca kanser dışı ağrı nedenlerinin de araştırılması gerekir.

Hastaların büyük çoğunluğunda etkili bir ağrı tedavisi sağlanabilir. Öncelikle ağrının şiddetinin değerlendirilmesi gerekir. Ağrı olmaması "0" ve en ciddi ağrı ise "10" şeklinde bir ağrı skalası ile derecelendirme yapılabilir. Böylece hem hem tedavi etkinliği hem de uygulanan analjeziklerin dozu objektif olarak belirlenebilir. Ağrılı kemik ve vertebra metastazlarında ise radyoterapi başarılı sonuç verebilir. Yine ağrıya yol açan kemik ve epidural metastazlarda kemoterapi veya cerrahi debülking yapılabilir.

Kanser hastalarının çoğunda etkin ağrı tedavisi sağlanabilmektedir. Klinik çalışmalarda hastaların ifadesine

göre ağrı şiddetindeki %33 ile %50'lik bir azalma yarar sağlayabilmektedir^{6,7}. Ağrı tedavisi analjezi dışında kognitif/davranış stratejileri, fiziksel yaklaşımlar, sinir blokları, paliatif radyoterapi ve cerrahi girişimleri içerir. Analjezik tedavi hem uygulama sıklığı hem de uygulama şekli açısından mümkün olduğunca basit olmalı ve oral ilaçlar tercih edilmelidir. Hasta oral yoldan ilaç alamıyorsa rektal veya transdermal uygulama yapılabilir. Ağrıya yol açtığı ve emilim belirsizliği nedeniyle intramusküler yoldan kaçınılmalıdır¹.

Herhangi bir kontrindikasyon yoksa ağrı tedavisine nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) veya parasetamol ile başlanabilir. Ağrı devam eder veya şiddetlenirse tedaviye bir opioid (tramadol, kodein) eklenebilir. Opioid ve parasetamol veya NSAİ kombinasyonu her ilaç grubunun tek başına kullanılmasından daha fazla etkili olur. Ayrıca kombine tedavi düşük opioid dozlarının kullanılmasını sağlayarak yan etki sıklığını azaltır. Eğer ağrı devam eder veya ciddileşirse opioid dozu artırılabilir ya da daha güçlü bir ajan (morfin, hidromorfon, metadon, fentanil) seçilebilir. Opioid kullanan tüm hastalara bir antiemetik başlanmalıdır. Diğer bir yan etki ise konstipasyondur. Konstipasyon için diyetteki lif oranı artırılabilir veya hafif bir laksatif eklenebilir. Kısa etkili morfinin başlangıç dozu her 4 saate bir 5-30 mg kadardır. Daha sonra uzun etkili morfin kullanımına geçilebilir. Fentanil gibi transdermal preparatlar da kullanılabilir. Morfine göre yan etkileri daha azdır fakat maliyetleri fazladır^{1,4}.

Ağrı tedavisinin her basamağında adjuvan bir ilaç eklenebilir. Adjuvan ilaçlar kortikosteroidler, trisiklik antidepressanlar ve antikonvulsiflerdir. Kortikosteroidler psikiyatrik açıdan rahatlama sağlayabilir, visceral inflamasyonu, serebral ve spinal ödemi azaltabilir. Trisiklik antidepressanlar ve antikonvulsifler (gabapentin, valproik asid, karbamazepim ve fenitoin) nöropatik ağrılarda kullanılabilirler. Kemik metastazları evre IV hastalığın belirtisidir. Bu metastazlarda gelişen ağrının mekanizması periost inflamasyonu ve elevasyonudur. Kemik metastazları çoğunlukla litiktir. İlaçla ağrı kontrolü sağlandıktan sonra eksternal radyoterapi uygulanabilir. Bifosfonatlar (pamidronat, zoledronat) kemik metastazlarında önemli bir role sahiptirler. İnfüzyon şeklinde verilen 4 mg zoledronik asid oldukça etkindir. Serum kreatinininde artışa yol açabileceğinden renal fonksiyonlar dikkatle takip edilmelidir. Yaygın kemik metastazlarında intravenöz radyoizotop infüzyonu yapılabilir. Patolojik fraktürler oluştuğunda paliatif cerrahi gerekir. Uzun kemiklerde radyoterapiye rağmen persistan veya artan lokal ağrı mevcutsa, korteksin %50'sinden fazla

sını çevreleyen litik lezyon varsa ya da kemikte diffüz tutulum bulunuyorsa profilaktik cerrahi uygulanır.

Ağrı tedavisinde genel yaklaşım olarak ilaçlar düzenli kullanılmalı ve ilaçların etkinliği düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hafif orta derece ağrılarda tedaviye parasetamol veya NSAİ ile başlanmalıdır. Kontrol sağlanamazsa tedaviye opioidler eklenir. Eğer analjezik tedavi başarısız kalırsa yerine göre adjuvan ilaçlar ile analjeziklerin etkisinin artırılması yoluna gidilir. Tüm hastalara aktif olmaları önerilmelidir. İleri kanser hastalarında ağrı tedavisinde paliatif amaçlı kemoterapi veya radyoterapi uygulanabilir.

Dispne

Dispne subjektif solunum güçlüğüdür. Kompleks bir semptom olup fizyolojik, psikolojik ve sosyal komponentleri vardır. Hastaların % 15'inde tanı anında ve % 65'inde ise hastalığın bir döneminde dispne mevcuttur⁸. Dispnenin birçok nedeni olabilir ve aynı anda birkaçı birlikte bulunabilir. Majör klinik bulgusu taşipnedir. Akciğer kanserli hastalarda en sık dispne sebebi primer veya metastatik (lenfanjitis karsinomatoza, plevral efüzyon, perikard efüzyon veya tamponad) hastalıktır. Dispne akciğer kanseri tedavisine (akciğer rezeksiyonu, kemoterapi, radyoterapi, anemi) bağlı olabildiği gibi kanser dışı bir etyoloji (enfeksiyon, pulmoner emboli, kalp yetersizliği, KOAH, astm) ile de ortaya çıkabilir. Ağrı ve anksiyenin de dispneye yol açabileceği unutulmamalıdır. Sıklıkla dispne nedeni anamnez ve fizik muayene ile saptanabilir. Radyoloji, kan gazları ve solunum fonksiyon testleri dispnenin değerlendirilmesinde yararlı olur.

Öncelikle dispne şiddeti Borg skalası ile derecelendirilmelidir. Daha sonra dispne etyolojisi saptanarak uygun tedaviye başlanmalıdır. Kanser hastasında paliatif dispne tedavisi kompleks ve zordur. Oksijen yararlı olabilir. Oksijen maske ile 5 l/dak olarak verilebilir. Akciğer kanserli hastalarda dispne geliştiğinde oksijenasyon durumuna bakılmaksızın oksijen başlanmalıdır. Kanser hastalarında bronkospazm dispnenin reversibl bir nedeni olduğu için β_2 -agonistler, antikolinerjikler ve steroidler verilebilir. Havayolu obstruksiyonunda, kemo veya radyoterapi pnömonitisinde ve lenfanjitis karsinomatozada sistemik steroidler uygulanır. Aeresol furosemid terminal dispne de yararlı olabilir⁹.

Opioidler dispne algısını azaltabilirler. Morfin 4 saatte bir 10 mg oral veya 5 mg sc dozunda başlanır. Ciddi dispnesi olan terminal hastalarda hipoventilasyon ve ölüm riski göz önünde bulundurularak intravenöz morfin kullanılabilir. Anksiyete komponenti mevcutsa ank-

siolitikler (lorazepam 0.5-2 mg/gün, diazepam 2.5 mg/6saat) verilebilir. Daha ciddi dispne durumunda midazolam 10 mg/gün intravenöz olarak uygulanabilir. Havayolu obstruksiyonu mevcutsa bronkoskopik debriğman, balon dilatasyonu, lazer, eletrokoter, kriyoterapi, stent veya brakiterapi gibi invaziv girişimler yarar sağlayabilir. Tüm bunlara ilaveten sakin bir ortam, solunum teknikleri ve psikososyal destek dispne algısını azaltabilir.

Öksürük

Öksürük akciğer kanserli hastaların % 70 ile % 90'ında görülebilen bir semptomdur. Öksürük kuru ya da produktif olabilir. Başlangıç semptomu olarak öksürük hastaların %65'inde ortaya çıkabilir ve bunların en az % 25'inde produktiftir. Öksürük solunum sisteminin herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. Havayollarında yer alan kanserlerde öksürük çok daha sıktır. Her semptomda olduğu gibi öksürükde etyolojisinin de belirlenmesi gerekir. Kemoterapi ve radyoterapi öksürüğe neden olabilir. Solunum yolu enfeksiyonları, KOAH, kalp yetersizliği, gastroözofajial reflü ve plevral tutulum öksürüğe yol açabilir¹⁰.

Öksürüğün kontrolü hastaların yaşam kalitesi açısından büyük önem taşır. Öksürük dispne, ağrı, uyku ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açabilir. Tam olmasa bile öksürüğün kısmen kontrol altına alınması hastanın yaşam kalitesi açısından çok yararlı olabilir. Etiyoloji belli ise buna yönelik tedavi uygulanmalıdır. Opioid olmayan antitüsifler genellikle paliatif tedavide başarısızdır. Dekstromorfan ve levodropropizin hastaların az bir kısmında etkin olabilir. Bronkospazm mevcutsa bronkodilatörler verilebilir. Özellikle iritasyon öksürüğünde steroidler ve nebulize lidokain denenebilir. Opioidler en etkili antitüsiflerdir. Kodein 15-30 mg/6 saat dozunda verilebilir. Diğer opioidler de uygulanabilir. Bunların başarısız kalması durumunda 5-10 mg/6 saat dozunda morfin yararlı olabilir. Kanser için spesifik tedavilerin etkisiz kaldığı ileri hastalık durumunda öksürüğün kontrolü çok zor olabilir. Böyle durumlarda vagatomi, radyoterapi ve endobronşial tedavi yöntemleri denenebilir.

Anoreksi ve kilo kaybı

Kansere bağlı kaşeksi ve anoreksi hemen hemen her ileri evre kanserde ortaya çıkar. Akciğer kanserinde ise özellikle erken dönem de bile sık ratlanan bir durumdur. Kaşeksi azalmış tad duyusu, ağrı, disfaji asteni ve depresyona bağlı olarak gelişebilir. İştah kaybı sonucunda yiyecek alımı azalır. Tümörden salgılanan sitokinler metabolik anormalliğe yol açarak kilo kaybına katkıda bu-

lunur. Altta yatan nedenin düzeltilmesi çoğunlukla mümkün olmadığından genellikle paliatif destek tedavisi uygun olur³.

Bulantı ve kusmanın kontrolü ilk basamaktır. Gerekiirse nazogastrik veya parenteral beslenme denenebilir. Hastaların beslenmeye zorlanması yarar sağlamaz ve survi üzerinde etkili değildir. Hastalar sık sık küçük porsiyonlar halinde ve lezzetli yemekler yemeye teşvik edilmelidir. Bol sıvı almaları uygun olur. Sıvı yiyecekler katılara göre daha iyi tolere edilir. İştah açıcılar çok etkili değildir. Steroidler iştah üzerinde kısa dönemde olumlu katkı sağlarlar fakat kilo alımı üzerinde etkili değildirler. Megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat iştah açıcı olarak en etkin ajanlardır. Megestrol kilo alımı üzerinde etkili olabilmektedir. Ayrıca yaşam kalitesi üzerinde de olumlu sonuçlar vermektedir¹¹.

Hemoptizi

Hemoptizi akciğer kanseri hastalarının % 7 ile % 10'unda ilk semptom olarak, %20'sinde hastalığın herhangi bir döneminde ve %3'ünde ise terminal masif hemoptizi olarak ortaya çıkmaktadır^{12,13}. Mekanizmalar tümördeki neovaskülarizasyon, tümör yüzeyinin ekfoliasyonu, tümör nekrozu, öksürük travması, iatrojenik girişimler ve havayolu vasküler fistüllerdir. Hafif hemoptizilerde bronkoskopik girişim indikasyonu yoktur. Ciddi hemoptizilerde ise terapötik bronkoskopi, bronşial veya pulmoner anjiyografiyi takiben embolizasyon ve cerrahi gerekebilir¹.

Masif hemoptiz 200 ml/24 saat kan ekspektorasyonu olarak tanımlanır. Masif hemoptizide mortalite oranı %59 ile %100 arasında değişmektedir. Tedavide ilk basamak havayolunun açılarak optimal oksijenasyonu sağlanmasıdır. Bunun için endotrakeal intubasyon gerekir. Normal akciğeri korumak için selektif sağ veya sol ana bronş intubasyonu yapılır. Havayolu obstruksiyonuna yol açan pıhtı oluşumu masif hemoptizide en sık solunum yetersizliği nedeni olduğu için bronkoskopik girişime uygun genişlikte endotrakeal tüplerin seçilmesi gerekir. Kanama odağı görülemediği takdirde bronkoskop segmente wedge yapılarak tampon sağlanır ve damarların vazkonstriksiyonu için buzlu serum fizyolojik uygulanır. Bu yolla birçok hastada kanama durdurulabilir. Bronkoskopik balonla tampon yapılabilir ve balonlar 24 ile 48 saat yerinde bırakılır. Eğer bronkoskopik yöntemler başarısız kalırsa bronşial arter embolizasyonu ile hemoptizi durdurulabilir. Lazer veya elektrokoter de hemoptizi tedavisinde başarılı olabilmektedir. Eksternal radyoterapi ciddi kanamalarda seçilebilecek diğer yöntemdir¹⁴.

Malign plevral efüzyon

Malign plevral efüzyon akciğer kanserinde % 7 ile % 15 sıklıkta görülür. Özellikle akciğer ve meme kanseri malign plevral efüzyon nedenlerinde ilk iki sırayı almaktadır. Dispne ilk semptomdur ve hastaların % 50'sinden daha fazlasında görülür. Diğer semptomlar ise ortopne, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Malign efüzyonlarda paliatif tedavi ile dispne ve solunum distresinin rahatlatılması amaçtır. Eğer atelettazi veya lenfanjitis karsinomatoza mevcutsa sıvı drenajı ile dispne rahatlayacaktır.

Klinik ve radyolojik olarak semptomatik plevral efüzyonun varlığı saptanınca hemen terapötik torasentez yapılmalıdır. Böylece hem dispne üzerindeki etki hem sıvının birikme hızı saptanır. Bilateral sıvı varsa önce fazla olan taraf drene edilir. Hasta torasentezle rahatlar ve akciğer ekspansiyon olursa yeniden sıvı toplanması intermitan torasentez, toraks tüpü, kimyasal plöredesis, uzun süreli toraks tüpü, plöroperitoneal şant, cerrahi ya da kemoterapi uygulanabilir.

İntermitan torasentez sırasında bir seferde 1.5 lt'den fazla sıvı boşaltılmamalıdır. Bu yöntem ileri hastalığı, düşük performansı olan ve kısa sürü beklenen hastalarda tercih edilir. Kimyasal plöredeside başarı şansı % 64 civarındadır¹⁵. Bleomisin ve kinakrin ile plöredeside başarı oranı % 90'a ulaşabilmektedir. Diğer bir yöntem ise medikal torakoskopi sırasında uygulanan talk plöredesidir. Talk plöredeside başarı % 88 ile % 100 arasında değişmektedir. Uygulama için 5 gr talk kullanılır. Diğer bir yöntemde ise yine 5 gr talk 50-150 ml serum fizyolojik ile karıştırılarak toraks tüpünden plevra boşluğuna uygulanır. Drenaj 24 saatte 100 ml'nin altına düştüğünde toraks tüpü çıkarılır.

Kimyasal plöredesise refrakter malign sıvılarda plöropulmoner şant yapılabilir. Eğer multiloküle malign efüzyon mevcutsa intraplevral streptokinaz yararlı olabilir. Malign plevral efüzyon small cell akciğer kanserine bağlı ise sistemik kemoterapi uygulanabilir. Floroskopi veya BT rehberliğinde yerleştirilen kateterler rekürren ve semptomatik malign plevral sıvıların kontrolünde bir diğer seçenektir. Bu kateterlerle semptom kontrolü % 39, kısmi rahatlama % 50 oranında olup % 43 oranında spontan plöredesis gelişebilmektedir¹⁶.

Vena kava superior sendromu

Vena kava superior (VKS) obstruksiyonu genellikle akciğer kanserinde ortaya çıkar. Obstruksiyon sağ paratrakeal veya prekarenal lenf düğümü metastazlarına bağlı olarak ya da tümörün direkt invazyonu ile gelişir. Semptomlar gelişmeden BT ile VKS obstruksiyonu sap-

tanabilir. Tanı anında small cell hastaların % 10'unda, nonsmall cell hastaların ise % 1.7'sinde VKS obstruksiyonu bulunur¹⁷. Semptom bulunmayabilir. Yüz, göz kapakları, boyun ve kollarda şişme gelişebilir. Sıklıkla dispne mevcuttur. Boyun ve ön göğüs duvarında kollateraller gelişir. Serebral venöz hipertansiyon nedeniyle baş ağrısı oluşabilir. Siyanoz ve ses kısıklığı ise nadirdir. Kollatera ven oluşumunun derecesi SVK sendromunun ne kadar süre önce geliştiğini yansıtabilir. Azigos ven üzerindeki obstruksiyonları hastalar daha kolay tolere edebilirler.

Daha önceleri VKS sendromu acil müdahale gerektiren bir durum olarak kabul edilmekteydi. Tedavinin sonucu semptomların süresi ile ilişkili olmadığından günümüzde acil tedavi gerekliliği ortadan kalkmıştır. Bu nedenle tedaviden önce histolojik tanının sağlanması önem taşır. Kemoterapi ile small cell ca hastalarında objektif ve subjektif tedavi yanıtı sırasıyla % 68 ve % 77 oranında izlenmektedir. Radyoterapi ile alınan sonuçlar da kemoterapi ile aynı orandadır. Nonsmall cell ca hastalarında ise kemoterapi ile cevap oranı % 59 kemorad-yoterapi ile ise % 31 civarındadır^{1,17}.

Stent uygulaması ile kısa sürede semptomlarda rahatlama sağlanır. Stentlerde cevap oranı % 95, rekürrens sıklığı ise % 11 civarındadır. VKS sendromunu komplikasyonu olarak tromboz mevcutsa lokal trombolitik tedavinin stent öncesinde uygulanması stentin yerleştirilmesini kolaylaştırır. Stent sonrasında trombolitikler ve antikoagülanların kullanımı ise komplikasyon sıklığını arttırmaktadır¹⁸. Steroidler ise genellikle radyoterapi sonrasında ödemi azaltmak için kullanılmalarına rağmen VKS üzerindeki etkinlikleri konusunda kesin veriler mevcut değildir.

Depresyon, anksiyete ve diğer semptomlar

Depresyon başta olmak üzere psikolojik distress kanser hastalarında en sık gözlenen durumlardan biridir. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık % 15 ile % 44'ünde hastalık yayılımı ve prognozuyla ilişkili olarak artan sıklıkta depresyon gözlenmektedir. Küratif rezeksiyondan sonra depresyon prevalansı ise % 4 ile % 8 arasındadır. Anrezektabl akciğer kanserinde hastaların % 15'inde intihar eğilimi saptanmıştır. Anksiyete ve depresyon hastalık tanısının açıklanmasına, tetkiklerin fazlalığına, tedavilere, semptomlara veya ölüm korkusuna bağlı olarak gelişmektedir^{19,20}. Bu tip hastaların saptanmasında HAD indeksi yararlı olabilir. Depresyonun somatik semptomları akciğer kanserinin veya tedavisinin yapısal semptomları ile karıştırılabilir. Kognitif, davranışsal ve psikososyal girişimler yararlı olabilir. Gereğinde ansiolitikler ve antidepressanlar tedaviye

eklenebilir. Hastalığın sistematik tedavisi de hasta performansını ve yaşam kalitesini artırarak psikiyatrik bulgular üzerinde etkili olabilir.

Halsizlik akciğer kanseri hastalarında özellikle ileri evrelerde sık görülen bir semptomdur. Halsizlik ayrıca anksiyete, depresyon, ağrı veya dispneye bağlı olarak da gelişebilir. Anemi halsizliğe yol açan diğer bir etkidir. Eritrosit transfüzyonları ve epoetin alfa veya darbepoetin gibi eritropeotik ajanlar anemi tedavisinde yarar sağlar. Özellikle hemoglobin seviyesi 10 g/dl altında olan hastalarda tedavi ile halsizlik düzelmekte ve yaşam kalitesi artmaktadır²¹.

Sonuç

İleri evre akciğer kanseri hastalarında ortaya çıkan semptomlar hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, paliyatif ve destek tedavisi büyük önem taşır. Tedaviye başlamadan önce hasta çok detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Semptomlar organik nedenlere bağlı olabileceği gibi psikosomatik kökenli de olabilir. Tedavi etyolojiye yönelik olarak yapılmalıdır. Örneğin plevral efüzyon ve dispnesi olan bir hastada lenfanjitis karsinomatoza ve bronş obstruksiyonu ekarte edildikten sonra efüzyonun tedavisi yapılmalıdır. Özellikle ülkemizde gözden kaçan bir diğer önemli nokta da akciğer kanseri hastalarında mutlaka psikiyatrik konsültasyon ile anksiyete veya depresyonun ekarte edilmesidir. Dispne, iştahsızlık ve halsizlik gibi semptomlar psikojenik olabilir. Hastalara uygulanacak anksiyete ve depresyon tedavisi bu semptomları ortadan kaldıracığı gibi yaşam kalitesini de arttıracaktır.

Kaynaklar

- 1) Kyale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. *Chest* 2007;132:368S-403S.
- 2) Wilcock A, Neal R, Hunt P. Supportive and palliative care. *ABC of Lung Cancer*. Hunt I, Muers M, Treasure T, (ed). *BMJ Books, Wiley-Blackwell, Oxford*. 2009, 48-52.
- 3) Fossella FV, Komaki R, Putnam JB. *Lung Cancer. M.D. Anderson Cancer Series, Springer. New York, 2003.*
- 4) Sculier J-P, Meert A-P, Paesmans M, Berghmans T. *Quality of life and supportive care. Textbook of lung cancer, Hansen H (ed). Informa, London. 2008, 237-246.*
- 5) Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. *Quality of life assesment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl1):S51-58.

- 6) Cepeda MS, Africano JM, Polo R, et al. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2033;105:151-157.
- 7) Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003;4:2-21.
- 8) Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* 1986;89:234-236.
- 9) Onk KC, Kor AC, Chong WF, et al. Effects of inhaled furosemide on exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1028-1033.
- 10) Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors.: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:147S-153S.
- 11) Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G, et al. Standards, options and recommendations for the appetite stimulants in oncology. *Bull Cancer* 2000;87:315-328.
- 12) Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974;65:299-306.
- 13) Miller RR, McGregor DH. Hemorrhage from carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;46:200-205.
- 14) Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21:129-183.
- 15) Anthony VB, Lodden Kemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001.
- 16) Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129:362-368.
- 17) Rowell NP, Gleeson FP. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systemic review. *Clin Oncol* 2002;14:338-351.
- 18) Bierdrager E, Lampmann LE, Lohle PN, et al. Endovascular stenting in neoplastic superior vena cava syndrome prior to chemotherapy or radiotherapy. *Neth J Med* 2005;63:20-23.
- 19) Uchitomi Y, Mükami I, Nagaki K, et al. Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:69-77.
- 20) Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Predictive factors for suicidal ideation in patients with unresectable lung carcinoma. *Cancer* 2002;95: 1085-1093.
- 21) Boyar M, Raftapoulos H. Supportive care in lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:369-387.

Yazım Kuralları

Kanser bültenine gönderilecek yazılar akıcı bir dille Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğü ve Yazım Kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. Yazılarda bilimsel içeriği bozmayacak şekilde kısaltmalar ve düzeltmeler yapma hakkı yayın kuruluna aittir.

Yazıda kullanılacak tablolar numaralandırılmalı, başlık içermeli, tablo altında gerekli açıklama yapılmalı ve yazı içindeki yerleri belirtilmelidir.

Kaynaklar metindeki alıntılanma sırasına göre numaralandırılmış olarak, aşağıda belirtilen kurallara göre listelenmelidir.

Tüm şekiller için başlık ve açıklama bulunmalı ve "kaynaklar" bölümünden sonra metine eklenmelidir.

Kısaltmalar nadir olarak kullanılmalı ve ilk kullanıldığında açıklaması yapılmalıdır. Kullanımının uluslararası kabul görmediği kısaltmalardan kaçınılmalı, standart kısaltmalar kullanılmalıdır.

Endüstriyel ürünler, malzemeler ve ilaçlar; fabrika, şehir ve ülke ismi parantez içinde verilmelidir.

Söz alıntıları; kaynağı belirtilmeli ve parantez içinde sayfa numarası verilmelidir.

Yazılar word for windows formatında yazılmalı ve e-mail olarak info@tksv.gen.tr adresine gönderilmelidir.

Verilen konu başlığı 2.000 (kaynak hariç) kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Kaynakların yazım kuralları:

Kaynaklar alıntılanma sırasına göre numaralandırılmalı ve metin sonunda listelenmelidir. "Abstract" ya da "Özet" alıntılanmış ise kaynak listesinde tüm yayımlanma ayrıntılarını içerecek şekilde belirtilmelidir. İlgili kaynaklar eşliğinde, tüm çalışmalardan metin içerisinde bahsedilmelidir.

Şekil ve tablolardaki kaynaklar, metinde ilgili şekil ya da tabloya atıf yapıldığı sıraya göre numaralandırılmalıdır.

Yayımlanmamış bilgiler; yayımlanmak üzere gönderilmiş makaleler veya kişisel bildirimler metinde aşağıdaki örneklere göre alıntılanmalıdır;

- Kişisel bildirimler; (Araştırmacı A, kişisel bildirim)
- Yayımlanmak üzere gönderilmiş makaleler; (Araştırmacı A, Araştırmacı B, Yayımlanmamış bilgi).

Yazar ya da yazarlar, kişisel bildirimlerin kullanımının sağlanmasından ve kaynakların doğruluğundan sorumludur.

Her kaynak, ilk üç yazar adı ve sonrasında "et al" eklenerek sıralanabilir. Eğer dört ya da daha az sayıda yazar adı varsa tüm yazarlar belirtilmelidir. Kaynağa ait tüm bilgiler (yazar veya yazarlar, başlık, dergi adı, yıl, sayı ve sayfa numaraları) verilmelidir. Yazar soyadlarının ilk harfleri ve tüm adlarının ilk harfleri, makale başlığının ilk harfi ve özel isimler büyük harflerle yazılmalıdır.

Dergi isimleri *Index Medicus*'ta belirtildiği gibi kısaltılmalıdır. Kabul edilmiş bir kısaltma bulunamazsa, derginin isminin tamamı yazılmalıdır.

Kaynakların yazım örnekleri aşağıdaki gibidir;

Dergi;

Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011; 4 (2): 25-7

Kitap;

Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayımlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa 25-7.

Şekiller ve Tablolar

Şekil ve tablolar metin içinde mutlaka yer almalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir, çünkü en fazla dört adet ekleme kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde

numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar bülten editörlüğü ile iletişime geçilmelidir.

Tablolar, derleme içinde ayrıntıları tartışılmış olan listelenmiş bilgiler için kullanılabilir ve metin içinde alıntılanmış olmalıdır. Uygun bir başlık konulmalıdır.

Tablolar ve şekiller;

- Mümkünse orjinal olmalıdır.
- “Orjinal” ya da “daha önce yayınlanmış” olduğu açıkça belirtilmelidir.

- Eğer orjinal değilse mutlaka tüm kaynak detayları verilmelidir.

- Şekiller JPEG, TIFF, EPS, PPT or WORD dökümanı formatında ve baskı için uygun olan en az 300 dpi çözünürlüğünde olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.



T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakıf amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaca yönelik olarak Vakıf her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek araştırmalarına yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami bir yıldır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 35 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziği, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman, uzmanlık öğrencisi olmak.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.
- KPDS, ÜDS veya TOEFL gibi uluslararası bir yabancı dil sertifikası (kurul tarafından yeterliliği değerlendirilecektir.)

- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan proje ile ilgili uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı ve 3 aylık ilerleme raporu göndereceklerine dair yazı.
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Katılacağı çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan aslı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Projeler, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, en az üçü ilgili uzmanlık dallarından olmak üzere 5 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

Bursiyer, yapmış olduğu çalışmalarını burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını mufassal bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir.

Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.) T.K.S.V.'ni destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

- Burs Danışmanı :**
- Burs Tarihleri :**
- Burs Alan Kişi :**
- İmza :**

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM
TOPLANTILARI

Pankreas Kanseri

16 ŞUBAT 2011



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM
TOPLANTILARI

KHDAK'de Multipl N2 Hastalığa Yaklaşım

7 Nisan 2011



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM TOPLANTILARI

ORGANA SINIRLI PROSTAT KANSERİNE YAKLAŞIM

26 Mayıs 2011



Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Onkolojide Güncel Yaklaşım Toplantıları

Metastatik Kolorektal Tümörlerde Yenilikler

15 Şubat 2012



Onkolojide Güvenilir Çözüm Ortağınız



Novatis

truoBEAM^{STX}



Branşlarımız

- ▶ Medikal Onkoloji
- ▶ Radyasyon Onkolojisi
- ▶ Genel Cerrahi
- ▶ Kadın Hastalıkları ve Doğum
- ▶ Göğüs Cerrahisi
- ▶ Psiko-Onkoloji
- ▶ Psikiyatri
- ▶ Nükleer Tıp
- ▶ Radyoloji

Cihazlarımız

- ▶ Novalis Radyocerrahi destekli TrueBeam STx
 - Tek platformda radyoterapi ve radyocerrahi
Daha yüksek dozu daha kısa sürede vererek
seans süre ve sayısını azaltır
Yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve hızlı doz
gönderimi sayesinde isabetli ışınlama
- ▶ Trilogi
- ▶ Tomosentez (Dijital Mamografi)
- ▶ Brakiterapi
- ▶ PET-CT
- ▶ Gamma Kamera
- ▶ Kemik Dansitometresi

Nispetiye Mah. Yücel Sok. No: 6
1. Levent 34340 Beşiktaş - İSTANBUL

Tel : (212) 385 31 00
info@neolife.com.tr
www.neolife.com.tr

neolife
tıp merkezi