

AKCIĐER KANSERİ

TANI – TEDAVİ – TAKIP

ANTAKYA KONSENSUSU



EDITÖRLER

PROF.DR. ADNAN AYDINER - PROF.DR. TURHAN ECE - PROF.DR. ERKAN TOPUZ

AKCİĞER KANSERİ

TANI - TEDAVİ - TAKİP

Antakya Konsensus Raporu

2010

Editörler

Prof. Dr. Adnan Aydın

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Turhan Ece

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erkan Topuz

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2010 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

AKCİĞER KANSERİ TANI - TEDAVİ - TAKİP

ANTAKYA KONSENSUS RAPORU 2010

Prof. Dr. Adnan Aydiner - Prof. Dr. Turhan Ece - Prof. Dr. Erkan Topuz

ISBN: 978-975-420-777-4

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınmaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Düzenleme: Nobel Tıp Kitabevleri,
Cenk Akay
Kapak: Cenk Akay
Baskı / Cilt: Nobel Matbaacılık, Hadımköy-İSTANBUL



NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

ÇAPA

Millet Cad. No:111 Çapa-İstanbul
Tel: (0212) 632 83 33 Fax: (0212) 587 02 17

CERRAHPAŞA

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı
Park içi Cerrahpaşa-İstanbul
Tel: (0212) 586 17 58

KADIKÖY

Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No: 7
Kadıköy-İstanbul
Tel: (0216) 336 60 08

SAMSUN

Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6
Tel: (0362) 435 08 03

ELAZİĞ

Yahya Kemal Cad. Üniversite Mah. No: 36/B
Tel: (0424) 233 43 43

ANTALYA

Meltem Mahallesi Dumlupınar Bulvarı
Falez Sit. Toros Apt. No: 183/2
Tel: (0242) 238 15 55

BURSA

Altıparmak Cad. Burç Pasajı, Bursa
Tel: (0224) 224 60 21

Ankara

MN MEDİKAL & NOBEL TIP KİTABEVİ

Halk Sok. No: 5 Sıhhiye-Ankara
Tel: (0312) 431 16 33

İzmir / Bornova

İZMİR GÜVEN KİTABEVİ

168. Sok. No: 10/1 Bornova-İzmir
Tel: (0232) 339 16 96

İzmir / Konak

İZMİR GÜVEN KİTABEVİ

SSK İş Hanı P/36 Konak-İzmir
Tel: (0232) 425 27 58

Adana

ADANA NOBEL KİTABEVİ

Adnan Kahveci Bulvarı 31/C Adana
Tel: (0232) 233 00 29

www.nobeltip.com

Panelistler

Tanı ve Evreleme Grubu

Dr. Mustafa Yaman
Dr. Sadettin ıkırıkioğlu

Dr. Canan Akman
Dr. Sedat Altın
Dr. Ceyda Anar
Dr. Sami Bayram
Dr. Benan ađlayan
Dr. Kadri ırak
Dr. Levent Dalar
Dr. Hüseyin Halilolar
Dr. Ahmet Ilgazlı

Dr. Murat Kıyık
Dr. Filiz Koşar
Dr. Muzaffer Metin
Dr. Atilla Saygı
Dr. Kerim Sönmezođlu
Dr. Bge z
Dr. Mustafa zhan
Dr. Veysel Yılmaz

Patoloji Grubu

Dr. Bge z

Dr. Pınar Fırat
Dr. Aydanur Kargı
Dr. Leyla Memiő
Dr. Serpil Dizbay Sak

Dr. Ali Veral
Dr. Dilek Yılmazbayhan
Dr. Handan Zeren

Radyodiagnostik Grubu

Dr. Canan Akman

Dr. etin Atasoy
Dr. Figen B. Demirkazık
Dr. Can Karaman
Dr. Nihat Kodallı

Dr. Ragıp zkan
Dr. Recep Savaş
Dr. Atadan Tunacı

Cerahi Grubu

Dr. Őükrü Dilege

Dr. Mehmet Ali Bedirhan
Dr. Alparslan akan
Dr. Cengiz Gebitekin
Dr. Onur Genç
Dr. Adem Güngör
Dr. M. Zeki Günlüođlu
Dr. Atilla Gürses
Dr. Semih Halezerođlu

Dr. Kamil Kaynak
Dr. Okan Solak
Dr. İrfan Taőtepe
Dr. Alper Toker
Dr. Salih Topçu
Dr. Akif Turna
Dr. Yener Yrk
Dr. Gökhan Yuncu

Mezoteliyoma Grubu

Dr. Bülent Arman

Dr. Ayten Kayı Cangır
Dr. Ilgaz Doğusoy

Dr. Levent Elbeyli

Radyoterapi Grubu

Dr. Sedat Sadık Koca

Dr. Ufuk Abacıođlu
Dr. Müge Akmansu
Dr. Görkem Aksu
Dr. Hale Başak Çađlar
Dr. A. Nur Demiral
Dr. Fazilet Dinçbaş
Dr. Sevil Kılçksız
Dr. Ahmet Kizir

Dr. Zafer Koçak
Dr. Sait Okkan
Dr. Ethem N. Oral
Dr. Serdar Özkök
Dr. Esra Sağlam
Dr. Adnan Yöney
Dr. Faruk Zorlu

Sistemik Tedavi Grubu

Dr. Adnan Aydın

Dr. Gökhan Demir
Dr. Ahmet Demirkazık
Dr. Yeşim Eralp
Dr. Melek Erkişi
Dr. Türkan Evrensel
Dr. Erdem Göker

Dr. Abdurrahman Işıkdoğan
Dr. Mustafa Özgürođlu
Dr. Ulus Ali Şanlı
Dr. Necdet Üskent
Dr. Fulden Yumuk

Destek Tedavi ve Palyatif Bakım Grubu

Dr. Günay Aydın

Dr. Benan Çađlayan
Dr. Fazilet Dinçbaş
Dr. Mustafa Erelel
Dr. Kamil Kaynak
Dr. Filiz Koşar

Dr. Mustafa Özhan
Dr. Ferit Pekel
Dr. Bülent Saka
Dr. Mert Savrun
Dr. Hande Turna

İçindekiler

I. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)	1
Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme	30
İnvaziv Evreleme	41
Uzak Metastatik Hastalığın Evrenmesi	52
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	72
Evre II	84
Evre IIIA	89
Lokal Rekürren veya Uzak Metastatik Hastalık	103
II. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ.....	115
Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	117
Sınırlı Hastalık	124
Yaygın Hastalık.....	134
III. AKCİĞER KANSERİNDE PALYATİF BAKIM	143
Hemoptizi	153
Ağrı.....	153
Dispne	162
Endobronşiyal Tedavi (EBT).....	165
Malign Plevral Effüzyonlar	169
IV. AKCİĞER KANSERLERİNDE PALYATİF TEDAVİ	175
Kemik Metastazlarında Radyoterapi.....	180
Spinal Kord Basısı.....	182
Vena Cava Superior Sendromu	184
Anoreksi-Kaşeksi Sendromu	185
Depresyon Ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar	190
V. MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA.....	195

KONSENSUS ÖNERİ DERECEŚİ

- Öneri 1: Tüm kişiler tarafından onaylanan yüksek kanıt düzeyli öneriler.
2 (2a): Tüm kişiler tarafından onaylanan düşük kanıt düzeyli öneriler.
(2b): Çoğunluk tarafından onaylanan düşük kanıt düzeyli öneriler.
3: Büyük oranda karşı çıkılan öneriler.

Not: Aksi belirtilmediđi takdirde öneriler öneri 2 düzeyindedir.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ ve ETİYOLOJİ

Akciğer kanseri, kanserden ölümün başlıca nedenidir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri insidansı artmasına karşılık erkeklerde azalmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan analizlerde sigara içmeyen erkeklerde de artış olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sigara sorumludur. Sigara, akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır. (1) On paket-yıldan (10 yıl günde bir paket sigara içilmesi) fazla sigara içenlerde ölüm sıklığı içmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır. Risk; kullanılan sigara sayısı ve kullanım süresine göre farklılık göstermektedir. Sigara bırakıldıktan sonra akciğer kanseri oluşma riski, 15 yılda içmeyen kişilere yakın düzeyde bir risk düzeyine inmektedir.

Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Havayla taşınan, küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiği olan asbest; hava yoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. (2) Radyasyona maruz kalanlarda da akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akciğer kanseri etiyojisinde rol oynayan diğer bir radyoaktif maddedir ve doğada değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilmektedir. Radyoaktif bir gaz olan ve radyum 226'nın bozunmasıyla ortaya çıkan radon gazı, akciğer kanserinin ikinci sıradaki nedenidir. (3) Bu izotopun bozunması alfa partikülleri yayan maddelerin üretilmesine yol açar, bu partiküller hücre hasarına yol açabilir ve dolayısıyla malign dönüşüm potansiyelini artırır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), tekrarlayan akciğer inflamasyonu ve akciğerdeki skar dokularında (örn. tüberküloza bağlı) kanser gelişimi artmaktadır. "Field" etki denen durumda özellikle baş-boyun kanseri olan kişilerde akciğer kanseri daha sık olarak görülmektedir. Bu, kanserojen faktörün tüm epitel yüzeye etki yapmasına bağlıdır. Ek risk faktörleri olarak, aile öyküsü ve bis (klorometil) eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bileşikleri gibi diğer karsinojenlerle karşılaşma bulunmaktadır. (4,5)

KORUNMA ve TARAMA

Akciğer kanserinin önlenmesi ve mortalitesinin azaltılması; sigaraya başlanmasını engelleyecek etkin halk sağlığı politikalarını, tütün ürünleri tüketiminin denetim altında tutulmasını ve diğer tütün kontrol önlemlerini gerektirir. Herkes tütün kullanımının neden olduğu sağlık sonuçları, bağımlılık yapma özelliği ve taşıdığı hayati tehlike hakkında bilgilendirilmelidir. Tüm bireyleri tütün dumanına maruz kalmaktan korumak için hükümet düzeyinde etkin önlemler alınmalıdır. Akciğer karsinojenlerini dağıtan sistem aynı zamanda bağımlılık yapma özelliği yüksek olan bir madde olan nikotini içermektedir. Akciğer kanseri mortalitesinin azaltılması için

nikotin alışkanlığı bulunan kişilerin tanımlanması, danışmanlık verilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Vareniklin, sigara bırakmada kullanılan yeni bir ilaçtır. Nikotin replasmanı (örn: sakız, inhaler, nazal sprey, band) ve Bupropion diğer ilaçlardır. Çalışmalar, sigara bırakmada Vareniklinin Bupropiondan daha iyi olduğunu göstermiştir. (27,28) Ancak, hastaların neredeyse % 30'unda Vareniklin kullanılırken bulantı olmuş ve çoğu Vareniklinle de sigarayı bırakamamıştır. FDA, Vareniklinin nöropsikiyatrik semptomlarına ilişkin uyarı yayınlamıştır.

Sağ kalımın tarama ve erken tanıdan olumlu etkilendiği gerçeğinden hareketle, akciğer kanseri toplum bazlı bir tarama yaklaşımı için uygun bir hastalıktır. Akciğer kanseri taramasında spiral BT ile gerçekleştirilen pilot çalışmaların umut verdiği ve yeni tanı konulan olguların %80'den fazlasında evre I saptanabilen akciğer kanseri bulunduğu bildirilmiştir. (6,7) Bugün için halen standart bir uygulama değildir. Uluslararası Akciğer Kanseri Erken Eylem Programı (I-ELCAP), kanser riski olan hastalarda yıllık spiral BT ile taramanın erken evre akciğer kanseri tespitinde artışa neden olup olmadığını değerlendirmektedir. ELCAP'tan gelen veriler yıllık düşük doz CT tarama kullanılarak evre I akciğer kanserinin tespit edilebileceğini göstermiştir. Kanserleri hemen alınan (opere edilen) evre I hastaların 10 yıllık sağkalımı % 92 dir; fakat tedaviyi kabul etmeyen evre I hastaların tümü 5 yıl içinde ölmüştür. (29). ELCAP ile ilgili daha fazla bilgi <http://www.ielcap.org/index.htm>. sitesinden elde edilebilir. Tarama erken evre akciğer kanseri tanısını arttırabilir ve mükemmel sağkalım dadasına neden olabilir. Diğer taraftan, tarama ile mortalitenin azaldığı şimdye kadar net olarak gösterilememiştir.

Günümüzde BT ile tarama; standart klinik pratikte rutin olarak önerilmemektedir (Öneri 3). Mevcut veriler (29-32) çelişkilidir (33,34); düşük doz BT ile akciğer kanseri taramasının kâr ve zararını tanımlamak için devam eden çalışmalardan elde edilecek yeni verilere ihtiyaç vardır. Yüksek riskli bireylerin BT taramasının değerlendirildiği klinik bir çalışmaya alınması önerilebilir. Çalışma yoksa veya yüksek riskli kişi çalışma için uygun değilse, o zaman hasta konusunda uzman bir merkeze (radyoloji, patoloji, sitoloji, torasik cerrahiye, akciğer kanseri tedavisinde deneyimli hekime) gitmeli ve BT ile taramadan önce potansiyel risk ve faydalarını tartışmalıdır. (35) Eğer bir tarama stratejisi kullanılırsa, o zaman I-ELCAP tarama protokolü takip edilebilir <http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>.

PATOLOJİ ve DOĞAL SEYİR

Genel Bilgiler

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanseri olgularının %80-85 kadarından sorumludur ve başlıca üç tipi vardır; Skuamöz hücreli (epidermoid)

kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser tipleridir.

Squamos hücreli kanser tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20-30'unu oluşturur. Eskiden bu hücre tipindeki tümörlerin akciğer santralinde ve adenokanserlerin periferde oluşma eğilimi olduğu düşünülürken yeni çalışmalarda her iki tip tümörün de benzer lokalizasyonlar gösterdiği yayınlanmıştır. Diğer tiplere göre skuamöz hücreli kanserler lokal kalma eğilimi gösterirler. Tedavilerden sonra da lokal tekrarlamalar bu tipte veya grupta daha fazladır.

Adenokarsinom, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Sigara içmeyenlerde en sık görülen hücre tipidir. Gen ekspresyon profili (DNA mikroarraylar kullanılarak) evre-spesifik sağkalım ve metastatik özellik ile korelasyon gösteren akciğer adenokarsinomlarının alt tiplerini belirlemektedir. Bronşoid tümörler, erken evre hastalıkta uzun sağkalıma sahipken, skuamoid tümörler ileri evre hastalıkta uzun sağkalıma sahiptirler. (36) KHDAK'li hastalarda bazı prognostik faktörler sağkalım için prediktiftir. İyi prognostik faktörler; tanı sırasında erken evre hastalık, iyi performans statüsü ([PS] Eastern Cooperative Oncology Group 0, 1, 2) ve önemli kilo kaybının olmaması (% 5'ten daha fazla olmayacak) ve kadın cinsiyet.

Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen akciğer kanseri tipi adenokanserdir. Ancak, hastaların çoğunda sigara içme hikayesi bulunur. Akciğer periferinde yerleşen tümörlerin yarıdan fazlasında lenf nodu metastazı bulunur. Bu tümörlerin metastaz yapma eğilimleri daha fazladır.

Bronkioloalveoler karsinom (BAK), pulmoner adenokarsinomun önemli bir alt tipidir. Saf BAK'ta stroma, plevra veya lenfatik boşluk invazyonu olmaması gerekir.(8) BAK üç alt tipe ayrılır: Nonmüsinöz, müsinöz ve mikst (bir müsinöz ve nonmüsinöz veya belirlenemeyen form). Nonmüsinöz BAK; tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ve sitokeratin-7 (CK7) pozitifliği gösterir. Müsinöz BAK; sıklıkla CK7+/CK20+, TTF-1 negatif olarak bildirilmiştir. (9) CDX-2 intestinal kökenli adenokarsinomlar için oldukça duyarlı ve özgül bir belirteçtir ve müsinöz BAK'ı metastatik primer gastrointestinal kanserlerden ayırt etmek için kullanılabilir. Buna karşılık BAK'lar çoğunlukla CK7+ ve CK 20-'dir ve bu nedenle CK7- ve CK20+ olan metastatik kolorektal adenokarsinomdan ayırt edilebilirler.

Histopatolojik Tanı İçin Değerlendirmeye Gelebilecek Materyaller

Preop tanıda balgam sitolojisi (en az 3 kez), santral kitlelerde bronkoskopi ile birlikte bronş lavajı, bronş fırçalama, bronkoskopik forseps biyopsisi, transbronşiyal ince iğne aspirasyonu (TBİİA), periferik kitlelerde transtorasik ince iğne aspirasyonu (TTİİA) veya tru-cut biyopsi, mediastinal evrelemede endobronşiyal ultrason

(EBUS) rehberliğinde TBİİA, endoözefagial ultrasonografi (EUS) transözofagial, ince iğneaspirasyonu (TOİİA) veya mediastinoskopik biyopsi ve varsa plevra-perikardial sıvı sitolojik inceleme için gönderilebilir.

Küçük periferik lezyonlarda, video torakoskopik biyopsi (VATS) ile alınan materyaller üzerinden tanıya gidilmeye çalışılabilir.

Operasyon sırasında frozen section inceleme ya da perop TBİİA, mediastinal lenf nodu örnekleme, bronş rezeksiyon hattı ve diğer rezeksiyon sınırları, plevra-perikard sıvısı incelemesi yapılabilir. (37,38)

İleri evre vakalarda; varsa patolojik periferik lenf nodları, metastaz düşünülen karaciğer, kemik, adrenal lezyonları ince iğne aspirasyonu İİA veya tru-cut ile örnekleme özellikle yapılmalıdır.

Morfolojik ve İmmunhistokimyasal Değerlendirme

Patolojik değerlendirme; akciğer kanserinin sınıflanması, invazyonun derecesinin belirlenmesi, kanser tutulumunun belirlenmesi, cerrahi sınırların durumu ve epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz inhibitörlerine (EGFR-TKI) duyarlılık ve direncin tahmin edilmesine yönelik moleküler anormalliklerin belirlenmesi için yapılmaktadır. (39)

Operasyon ile çıkartılan piyeste cerrahi sınırlar, tümörün alt tip tayini, ayrıntılı morfolojik özellikler ve prognostik faktörler araştırılmalıdır.

Patolojik incelemede, akciğer karsinomu Dünya Sağlık Örgütü sınıflanmasına göre sınıflanmalı, kanserin cerrahi sınırları tutma durumu, çap ve invazyon derecesi belirlenmeli; aynı zamanda lenf düğümü metastazı araştırılarak "N" faktörü ortaya çıkartılmaktadır (37,38). Lenf nodu sayısı, boyutu ve bütünlüğü, pozitif LN sayısı ile birlikte varsa kapsül invazyonu, perinodal yumuşak doku invazyonu da ayrıca raporda belirtilmelidir.

Patolojik tanıda Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ve Cerrahi Patoloji Raporu örneği (akciğer kanseri çalışma grubu raporu) kullanılması önerilir. (38-40)

Akciğer karsinomu rapor edilirken, boyutu, lokalizasyonu, plevra invazyon durumu, lenfatik, kan damarı invazyonu, perinöral invazyon, cerrahi sınırların tümör içerip içermemesi de önemle gözden geçirilmeli ve raporda belirtilmelidir. (38-42) Tümör boyutu mümkünse taze dokudan ölçülmeli, materyal fikse edildikten sonra tümör ölçülmüş ise tümör boyutunda küçülme olacağından yanlış T evrelendirmesine neden olmamak için raporda bu durum belirtilmelidir. (41)

Akciğer karsinomlarının % 85'inden fazlasını 2 majör tip küçük hücreli dışı akciğer karsinomu oluşturmaktadır: 1-Non-skuamöz karsinomlar (Adenokarsinom, Büyük hücreli karsinom ve diğer subtipler) 2-Skuamöz hücreli karsinomlar.

Akciğer kanserlerinin geri kalanı (yaklaşık %15) ise küçük hücreli karsinomlardır.

Akciğerde, primer karsinomlar yanı sıra sık olarak metastatik karsinomlar da olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Dolayısıyla adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom ve hatta KHDAK tanısı bile metastatik karsinoma ait olabilir. Bu durumda

hastanın klinik bilgileri ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır. Bu gibi durumda materyali değerlendirecek olan patologa hastaya ait bilgilerin eksiksiz olarak önceden bildirilmesi hatalı yorumların oluşmasını engelleyecektir.

- Skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli dışı kanser grubunun sık görülen tümörlerindedir. Tanımlanmasında keratohyalen değişikliğin ve veya inter-sellüler köprülerin saptanması gerekir.
- Skuamöz hücreli karsinom alt tipleri olarak; papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid morfoloji tanımlanmıştır. (38) Şeffaf hücre diferansiyasyonunun sadece skuamöz hücreli karsinomda değil, adenokarsinomda, büyük hücreli karsinomda ve ayrıca bazı metastatik tümörlerde özellikle böbrek hücreli karsinomda da görülebileceği akılda tutulmalıdır.
- Akciğer kanserleri içinde gelişmiş ülkelerde ilk sırada izlenen tümör tipi adenokarsinomlardır. Genç kadın hastalarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tümör tipi de adenokarsinomdur. DSÖ adenokarsinomları 4 ana gruba ayırmakta; ayrıca nadir görülen varyantlarını tanımlamaktadır. Dört ana grup; asiner, papiller, bronkoalveoler ve solid tip olup, genellikle değişen oranlarda bir arada görülmekte ve adenokarsinomların büyük bir kısmını mikst tip oluşturmaktadır.

Bronkioloalveoler karsinom; stromal, lenfatik ya da plevral invazyon olmaksızın, alveoler yapılar boyunca neoplastik hücrelerin proliferasyonu (lepidik yayılım) ile karakterize, akciğer adenokarsinomunun önemli bir sub tipidir. Üç alt grubu mevcuttur: 1- Müsinöz, 2- Nonmüsinöz, 3- Mikst müsinöz ve nonmüsinöz veya intermediate form. Bronkioloalveoler karsinom son yıllarda tedavi biçimi nedeni ile özellikle önem kazanmıştır. Akciğer kanserinde EGFR mutasyonun bronkioloalveolar differansiyasyon ile bağlantısına dair kanıtlar nedeni ile giderek daha çok dikkat çekmektedir. (43) Veriler gefitinib ve erlotinibin BAK'lı hastalarda yararlı olduğunu ileri sürmektedir. (43,44)

- Akciğer karsinomları; kombine küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom şeklinde görülebilir. Ayrıca %10 vakada küçük hücreli dışı karsinomda immunhistokimyasal yöntemlerle saptanan nöroendokrin diferansiyasyon görülebilir.

İmmunhistokimyasal değerlendirme:

- İmmunhistokimyasal yöntemler tanısal değil tanıya yardımcı yöntemlerdir. Klinik ve morfolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önerilir.
- Küçük hücre dışı akciğer kanserleri sınıflanırken TTF-1, Sitokeratin 7, Sitokeratin 20, Sitokeratin 5-6, p 63 vb. immünhistokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır.

- Skuamöz karsinomlar TTF-1, Sitokeratin 7 ve 20 negatif iken; adenokarsinomlar genel olarak TTF-1 ve Sitokeratin 7 pozitif, Sitokeratin 20 negatif immünreaktivite göstermektedir. Skuamöz hücreli karsinomlarda p63 ve Sitokeratin 5-6 pozitif ve özellikle az diferansiye olduklarında bu incelemenin yapılması tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir. (45,46)
- Skuamöz hücreli karsinomun Küçük hücreli tipi ve Bazaloid tipinin özellikle küçük biyopsilerdeki ayırıcı tanısı için; Kromogranin-A, Sinaptofizin, NCAM, CD57, TTF-1, p63, HMWK gibi immünohistokimyasal çalışmalardan yardım alınabilir. Az diferansiye skuamöz hücreli kanserde TTF-1 (-), P63 (+), HMWK (+) olarak saptanır. (39) Bazaloid tip Kromogranin-A ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyicilerle negatif boyanırken HMWK ile pozitif sonuç içerir. (47)
- TTF-1, primer ve metastatik adenokarsinomların ayırımında çok önemlidir. Çoğu akciğer adenokarsinomu TTF-1 (+)' tir. Diğer bir TTF-1 (+) tümör olan tiroid karsinomlarında TTF-1 yanı sıra Tiroglobülin pozitifliği, akciğer adenokarsinomundan ayırma yardımcı olabilir.
- Akciğer adenokarsinomu genellikle Sitokeratin 7 pozitif, Sitokeratin 20 negatiftir. Kolorektal adenokarsinomlar, Sitokeratin 7 (-) / Sitokeratin 20 (+) boyanmaları ile kolaylıkla ayırt edilebilir.
- Non-Müsinöz tip BAK TTF-1 ve CK7 pozitif, CK 20 negatif iken; müsinöz tip BAK, sıklıkla TTF-1 negatif olup, CK 7 Ve CK 20 pozitifdir. (48,49)
- Metastatik adenokarsinomların ayırımında CDX-2 gastrointestinal adenokarsinomlar için oldukça sensitif ve spesifik bir belirteçtir. Prostat kökeni için PSA, PSAP; meme kökeni için GCDPF-15 kullanılabilir. (39)
- Akciğerin nöroendokrin tümörlerinin tanısında belirteç olarak en sık kromogranin ve sinaptofizin kullanılır. Bütün tipik ve atipik karsinoidler kromogranin ve veya sinaptofizin pozitifdir. Ancak, küçük hücreli akciğer kanserinin %25 oranında negatiflik gösterebileceği unutulmamalıdır.
- Nöroendokrin diferansiyasyonun saptanabilmesi için gerektiğinde Neuron specific enolase, Nöronal hücre adezyon molekülü-NCAM (CD 56), Leu-7 gibi diğer nöroendokrin belirleyiciler de kullanılabilir. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom ayırımı salt nöroendokrin belirleyicilerle olmamalı mutlak morfoloji ile birleştirilmelidir. Küçük hücreli dışı karsinomların %10 oranında en az bir belirteç için immünoaktif olduğu da unutulmamalıdır. (47)
- Adenokarsinom ile epitelioid mezotelioma ayırımı için, mezoteliomada pozitif boyanması beklenen 2 immünbelirleyici ve 2 adet de negatif belirleyici (ancak adenokarsinom için pozitif olan) en az 4 belirleyiciden oluşan bir panel uygulanmalıdır. (38)

- Adenokarsinom için pozitif belirteçler CEA, B72.3, Ber-EP4, MOC31, CD15, TTF-1'dir. Mezotelioma için ise Kalretinin, Mezotelin, Sitokeratin 5/6, WT-1, Trombomodulin ve D2-40 kullanılabilir. (50,51)
- Diğer bir sorun ise biyopsilerde ne zaman mezoteliyoma tanısının patolojik olarak kesin konulacağıdır. Bu konuda öneri, tümör olması kuvvetli atipik mezotelyal hücre üreyişinin bir anatomik bölgeye invazyonunun saptanması (örn. akciğer parankimine invazyon, parietal plevrada yağlı doku ya da çizgili kas dokusuna invazyon gibi) halinde tanının kesin mezoteliyoma olarak verilmesi şeklindedir. Ayrıca immunhistokimyasal olarak bu hücrelerde p53 pozitifliğinin saptanması aynı hücrelerde Desmin negatifleşmesi de mezoteliyoma tanısında destekleyici olabilir.

Prognostik ve Prediktif Belirleyiciler

1996-2004 yılları arasında akciğer kanserinin toplam 5 yıllık rölatif sürvi hızı % 15.2 idi ([Surveillance, Epidemiology and End Results] United States). Akciğer ve bronş kanser olgularından % 16'sında kanser halen primer bölgede sınırlı (lokliza evre) iken tanı konur; % 25'ine kanser bölgesel lenf nodlarına veya primer yerin ötesine yayıldığında tanı konur; % 51'ine kanser metastaz yaptıktan sonra tanı konur; geri kalan % 8'in ise evrelerine ait bilgi edinilememektedir. İlgili 5 yıllık rölatif sağkalım hızları: Lokalize için % 49.5, bölgesel için % 20.6, uzak metastaz için % 2.8, ve evrelemiyenler için % 8.3 (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>). Ancak, bu veriler daha kötü prognoza sahip olan küçük hücreli akciğer kanserini de içermektedir. Patolojik evre I KHDAK'ının 5 yıllık sağkalımı lobektomi sonrası hastanın evre 1A veya 1B olmasına veya tümör lokalizasyonuna göre %45 ila % 65 arasında değişmektedir. Evre I hastalarla yapılan başka bir çalışma (n=19, 702) % 82'sinde cerrahi rezeksiyon saptadı, bunların 5 yıllık toplam sağkalımını % 54 olarak tespit etti; fakat tedavi edilmemiş evre I KHDAK'ının 5 yıllık toplam sağkalımı sadece % 6 idi. Cerrahi önerildiği halde cerrahiye reddeden evre I hastaların % 78'i 5 yıl içinde akciğer kanseri nedeni ile vefat etti.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Birliği (IASLC) tarafından yeni bir akciğer kanseri evreleme sistemi önerilmiştir.

KHDAK için birçok biyokimyasal göstergeler (biyomarkerlar) prognostik ve prediktif marker olarak ortaya çıkmıştır. Bu biyomarkerlardan en güçlü kanıtlar, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), nükleotid eksizyon tamir kompleksinin 5'endonükleaz enzimi (ERCC1), proto-onkogen olan Kirsten-Rous sarkom virusu (K-ras) ve ribonükleotid redüktazın regülator subuniti aittir. (RRM1) Bir prognostik biyogösterge; kişinin alacağı tedaviden bağımsız olarak hastanın sağkalımı hakkında bilgi veren biyomoleküldür; ki bu biyomolekül tümörün agresifliğinin belir-

teçidir. Bir prediktif biyogösterge (biyomarker) teröpatik etkinliğe işaret eden bir biyomoleküldür; ki bu biyomolekül ile tedavinin arasında hastanın gidişatı ile ilişkili bir etkileşim mevcuttur.

EGFR exon 19 delesyonu veya exon 21 L858R mutasyonunun varlığı, tedaviden bağımsız olarak KHDAK'li hastaların sağkalımı için prognostik görünmüyor. Ancak, EGFR exon 19 delesyonu ve exon 21 L858R mutasyonunun varlığı, EGFR-TKİ tedavisinden fayda göreceğine dair prediktiftir. (43,53) Yüksek ERCC1 düzeyleri düşük ERCC1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında KHDAK'li hastalar için daha iyi sağkalım için tedaviden bağımsız olarak prognostiktir. (54) ERCC1'in yüksek düzeyleri platin bazlı kemoterapiye kötü yanıt alınacağıının habercisidir (prediktif bir göstergedir). (54,55) K-ras mutasyonlarının varlığı, K-ras mutasyonlarının yokluğuna göre, tedaviden bağımsız olarak KHDAK'li hastalar için sağkalım için kötü prognostik önemi vardır. K-ras mutasyonlarının varlığı platin/vinorelbin kemoterapisi veya EGFR TKİ tedaviden fayda görülmeyeceğini de predikte eder. (43,56) KHDAK'li hastalarında yüksek RRM1 düzeyleri, düşük RRM1 ekspresyon düzeylerine göre tedaviden bağımsız olarak sağkalım için daha iyi prognostiktir. (57) Yüksek RRM1 ekspresyon düzeyleri, gemsitabin bazlı kemoterapiden kötü yanıt alınacağıının da habercisidir (prediktiftir). (55,58)

- Histopatolojik tip doğrudan prognoz ile bağlantılı değildir.
- EGFR normalde epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelere değişen derecelerde "overekspresyonu" saptanır. EGFR mutasyonu özellikle bronkioloalveoler diferansiyasyon ile ilişkilidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide göstergesidir. (59)
- EGFR mutasyonuna bakılması immünohistokimyasal incelemelerden daha duyarlıdır. Özellikle Exon 19 delesyonu tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılık ile ilişkilidir. Ayrıca FISH ile amplifikasyon ve polizomi değerlendirilebilir. (60)

EGFR bir transmembran reseptörüdür. EGF ekstrasellüler domain'e bağlandığında, reseptör dimerleri oluşarak intrasellüler tirozin kinaz domain'i aktive eder. Bu da otofosforilasyon ve "downstream" moleküllerinin fosforilasyonu ile sonuçlanır. Böylece proliferasyon ve sürviyi de içeren birçok sellüler fonksiyonlar aktive olur. EGFR KHDAK'li hastaların yaklaşık % 80-85'inde tespit edilebilir ve devamlı bir ölçekte üzerinde ekspresyon düzeyleri çok değişkenlik gösterir.

Günümüzde 3 ayrı metod, tümör hücrelerinde EGFR statusunun belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bunlar; mutasyon analizi, gen kopya sayısının belirlenmesi ve EGFR ekspresyon düzeyidir. En sık bulunan EGFR mutasyonları exon 19 (E19del) delesyonları ve exon 21'deki (L858R) bir mutasyondur. Her iki mutasyonda tirozin kinaz domain'inin aktivasyonu ile sonuçlanır ve her ikisi de erlotinib ve gefitinib gibi küçük

moleküllü TKİ'lerine hassasiyet ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, KHDAK'li Kafkas hastaların yaklaşık % 10-15'inde ve Asyalı hastaların % 30-40'ında bulunmaktadır.

EGFR mutasyonlarından E19del ve L858R'nin prognostik etkisi net değildir, çünkü çoğu çalışmalar aktif terapi alan hastalardan oluşmaktadır. Tsao ve arkadaşları ikinci seçim gefitinib ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada yer alan 177 hastada mutasyonları belirledi. Kırk hastada mutasyon saptanmış, 20'sinde de E19del veya L858R mevcutmuş. Mutasyon durumu ile gen kopya sayısı veya standart immunohistokimya ile saptanan ekspresyon arasında bir ilişki bulunamadı. Plasebo ile tedavi edilen grupta, 19 hastada EGFR mutasyonu saptanmış ve toplam sağkalım mutasyonu olmayan 44 hastadan belirgin bir farklılık göstermedi. Erlotinibli veya erlotinibsiz kemoterapi ile birinci seçim tedavi alan retrospektif bir çalışmada mutasyonu olan tüm hastaların (N=11) ortanca toplam sağkalımı mutasyonu olmayan hastaların (N=45, 10 ay) toplam sağkalımından belirgin olarak daha iyi (>20 ay, P<0.001) bulunmuştur.

EGFR mutasyonlarından E19del ve L858R'in prediktif etkileri iyi tanımlanmıştır. Bu mutasyonları olan hastalar erlotinib ve gefitinibe belirgin olarak daha iyi yanıt verir. İlk retrospektif çalışmalar, bu ilaçlara yanıt veren hastaların yaklaşık %90'ında mutasyon olduğunu, cevap vermeyen hastaların mutasyona sahip olmadığını göstermiştir. Sonraki retrospektif çalışmalar, adenokarsinomun bronşiolalveolar varyantı ve bir EGFR mutasyonu olan hastalarda tek-ajanlı terapi ile ortanca progresyonsuz sağkalımın 13 ay olduğu yaklaşık % 80 objektif bir yanıt oranı göstermiştir. (43) Yeni bir prospektif çalışma nonskuamöz hücre histolojisi ve EGFR mutasyonları (%53 E19del, %26 L858R, %21 diğer mutasyonlar) olan Kuzey Amerikalı hastalarda objektif cevap oranının 9.2 aylık ortanca progresyonsuz sağkalım ile % 55 olduğunu göstermiştir. (53) Birinci seçim tedavisinde erlotinib olan veya olmayan hastalarda, EGFR mutasyonları, erlotinib alan hastalarda daha iyi bir yanıt için prediktiftir (mutasyonu olan hastalarda % 53 iken, mutasyonu olmayanlarda %18). Sadece kemoterapi alan hasta grubunda cevap oranları mutasyonu olanlarda %21 ve mutasyonu olmayanlarda % 27'dir.

- K-ras EGFR yolağında kritik bir öneme sahiptir. Akciğer adenokarsinomlarının % 15-30' unda mutasyonu saptanmakta ve özellikle sigara ile ilişkili olduğu söylenmektedir. K-ras mutasyonu; tirozin kinaz inhibitörleri ve platinum/vinorelbine kemoterapisi direnci ile ilişkilidir. (59,61)

Günümüz verileri Kuzey Amerika popülasyonunda adenokarsinomların yaklaşık % 25'inde K-ras mutasyonları olduğunu göstermektedir. (43,56) K-ras mutasyon prevalansı sigara içimi ile ilişkilidir. (59) Ancak, Tsao ve arkadaşları, Kanadalı adjuvan kemoterapi çalışmasının (JBR10) gözlem kolunda ras mutasyon statusunun

sağkalım sürelerine belirgin etkisi olmadığını göstermiştir ($p=0,40$). (56) Bu raporda, otörler her 3 ras geninin kodon 12, 13, ve 61'ini incelemiş ve herhangi bir mutasyon tespit edildiğinde, hastaları ras mutasyonlu olarak kategorize etmiştir.

K-ras mutasyonel durumu, EGFR-TKİ'lerinin teröpatik etkinliği için de prediktiftir; ancak, kemoteröpatik etkinliği etkilemiyor gözükmektedir. Adenokarsinomun bronkioloalvelolar varyantına sahip 101 hastadan oluşan bir retrospektif bir çalışmada, hastaların % 23'ünde (18/80) K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları bulunmuştur. (43) Tüm hastalar birinci seçim tek ajan erlotinib ile tedavi edilmiştir. K-ras mutasyonlu hastaların hiçbirisinden yanıt alınamamıştır (0/18), diğer taraftan K-ras mutasyonu olmayan 20'si yanıt vermiştir (20/62, %32). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Birinci seçim kemoterapi artı erlotinib veya kemoterapi artı plasebo ile tedavi edilen hastalarda (TRIBUTE çalışması), K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları sırasıyla 51/264 ve 4/264 hastada bulunmuştur. K-ras mutasyonlu hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 8'lik (2/25) yanıt oranına ve sadece kemoterapi kolunda (7/30) % 23'lük yanıt oranına sahiptir. K-ras mutasyonlu olmayan hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 26'lık yanıt oranına ve sadece kemoterapi kolunda % 26'lık (27/103) yanıt oranına sahiptir. Bu çalışmada, kemoterapi artı erlotinib alan K-ras mutasyonlu hasta grubunda progresyona kadar geçen zaman ve toplam sağ kalım da en kısadır. Bu da K-ras mutasyonlu hastalarda kemoterapiye erlotinib eklemenin kemoteröpatik etkinliği tam tersine engellemekte olduğunu gösterir. Tsao ve arkadaşları Kanadalı adjuvan kemoterapi çalışmasında (JBR10) herhangi bir ras mutasyonu olan (K-ras'ın kodon 12, 13, ve 61, N-ras, H-ras) 88 hasta ve olmayan 333 hasta belirledi. (56) Ras mutasyonu olan hastaların adjuvan sisplatin/vinorelbin den fayda görmediklerini (kemoterapiden ölüm versus gözlem için hazard ratio 0.95, CI, 0.53-1.71; $P=.87$) göstermişlerdir, ras mutasyonu olmayanlar ($N=333$) adjuvan tedaviden belirgin fayda gördüler (kemoterapiden ölüm versus gözlem için hazard ratio 0.69, CI, 0.49-0.97; $P=.03$). Ancak, hem tedavi kolu hem de ras mutasyonel durumu dikkate alındığında (ki bu, etkileşim için test edilirken), P -değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. ($P=.29$)

- Yüksek ERCC1 ve RRM1 düzeyleri, tedaviden bağımsız olarak küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde iyi prognozu göstermektedir. Aynı zamanda ERCC1 yüksek ekspresyon düzeyi platinum temelli kemoterapi için, RRM1 yüksek ekspresyon düzeyi ise Gemcitabine temelli kemoterapi için yetersiz cevap açısından bir göstergedir. (62,63)

ERCC1, nükleotid eksizyon tamir kompleksinin 5'endonükleaz'dır. Tüm tümör hücrelerinde bulunur ve ekspresyon düzeyleri oldukça değişkendir. Tamamiyle rezeke edilmiş perioperatif kemoterapi veya radyasyon almamış KHDAK'li hastalarda,

ERCC1 mRNA düzeyleri sağkalım için prognostiktir. Tümörlerinde yüksek düzeyde olan hastalar (N=26, kohort ortancası 50'nin üzerinde olan rölatif ERCC1 ekspresyonu) tümörlerinde düşük düzeylerde bulunan hastalardan (N=25, 50'nin altında rölatif ekspresyon) belirgin olarak daha uzun yaşamıştır. Bu sonuçlar, standart immunohistokimya kullanılarak benzer bir hasta kohortunda (N=372) bağımsız olarak doğrulanmıştır. Yüksek tümöral ERCC1 ekspresyonu olan hastalar 55 aylık ortalama toplam sağkalıma sahip iken, düşük ERCC1 ekspresyonu olanların 42 aydır. (54)

Çok yakın zamanda, Bepler ve arkadaşları toplum bazlı randomize faz III klinik bir çalışmadan prospektif olarak toplanan tümör örneklerinde in situ ERCC1 protein düzeylerini carboplatin/gemcitabine veya tek başına gemcitabine ($P=.003$, $r=0.39$) hastalığın verdiği cevap ile belirgin ters orantılı bulmuştur; bu da ERCC1'i düşük düzeylerde eksprese eden hastalarda yanıtın daha iyi olduğunu göstermektedir. (58)

RRM1 tümör hücrelerinde bulunmuştur, ekspresyon düzeyleri devamlı olarak değişkenlik göstermektedir. Perioperatif kemoterapi veya radyoterapi almamış tümüyle rezeke KHDAK'li hastalarda, RRM1 mRNA düzeyleri sağkalım açısından prognostiktir. Yüksek düzeylere sahip tümörü olan hastalar (N=39, ortalama kohortu 12.2'nin üzerinde olan rölatif RRM1 ekspresyonu), tümörleri daha az düzeylere sahip olan hastalardan (N=38, ortalama kohortu 12.2'nin altında olan rölatif RRM1 ekspresyonu) belirgin daha uzun yaşamışlardır. Bu sonuçlar evre 1 hastalığı olan 187 hastadan oluşan bir kohort ile bağımsız olarak doğrulanmıştır. Yüksek tümöral RRM1 ekspresyon düzeyi olan hastalar 120 aydan daha uzun ortalama genel sağkalıma sahipken düşük RRM1 ekspresyona sahip hastaların 60.2 aydır. (57)

Gemcitabin ve karboplatin ile tedavi edilmiş hastalardan prospektif olarak elde edilen taze donmuş tümör örneklerinde, RRM1 ekspresyon düzeyleri tümör cevabını predikte etmiştir. Düşük RRM1 ekspresyonu olan tümörler, yüksek ekspresyon düzeyleri olan tümörlere göre tedaviye belirgin olarak daha iyi yanıt verdiler. (55) Ek olarak, gemcitabin ve sisplatin ile tedavi edilmiş ileri evre KHDAK'li hastalarda RRM1 mRNA düzeyleri genel sağkalım ile belirgin olarak ilişkili bulunmuştur. Bu analizde düşük RRM1 düzeyleri olan hastalar 13.7 aylık ortalama genel sağkalıma sahip iken, yüksek düzeyleri olan hastalar, 3.6 aylık ortalama genel sağkalıma sahiptir. Bir gemcitabin rejimine vinca alkaloidi eklenmesi, genel sağkalım üzerine RRM1 ekspresyonunun etkisini ortadan kaldırmaktadır, bu da hastanın gidişatı üzerine biyomarker ve tedavi rejiminin etkileşimi olduğunu göstermektedir. Çok yakın zamanda, Bepler ve arkadaşları toplum bazlı bir randomize faz III klinik çalışmadan prospektif olarak elde edilen tümör örneklerinde in situ RRM1 protein düzeylerinin gemcitabine veya carboplatin/gemcitabine hastalık cevabı ile belirgin ters orantılı olduğunu bildirmiştir ($P=0.001$, $r=0.41$); bu da düşük RRM1 ekspresyon düzeyleri olan hastalarda cevabın daha iyi olduğu anlamına gelmektedir. (58)

KHDAK hastalarında sağkalımı öngören bazı prognostik faktörler bulunmaktadır. İyi prognoz faktörleri tanı sırasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, 1 veya 2), önemli kilo kaybı olmaması (%5'ten fazla değil) ve kadın cinsiyettir. K-ras onkogenlerin ve diğer biyolojik belirteçlerin aktivasyonu ve tümör supresör gen (*p53*) mutasyonları gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmekte önemli değeri olabilir. (10,11) Yaş ve histolojik alt tipin prognostik önemi azdır.

Küçük Hücreli Akciğer Karsinomunda Patoloji

Küçük hücreli karsinom (KHK), dar sitoplazmaya, iyi tanımlanamayan hücre sınırlarına, ince granüler çekirdek kromatinine sahip (hiperkromatik çekirdek), nükleolü bulunmayan veya çok küçük olan hücrelerden oluşan bir malign epitelyal tümördür. (64) Balgam ve/veya bronkoskopi ile alınan materyalde tanı şansı çok yüksektir. Hücre çekirdekleri yuvarlak, oval veya iğsi şekildedir ve oldukça dar sitoplazmalıdır. Mitoz sayısı çok yüksektir.

Biyopsi örneklerinde nekroz sıktır ve canlı tümör hücrelerinin çekirdeklerinin birbirinin kenarlarına yapışarak oluşturdukları nükleer “molding” sık izlenen bir histomorfolojik bulgudur. Özellikle küçük bronkoskopik biyopsilerde ezilme artefaktı oluşması tanıyı güçleştirebilir, hatta imkânsız kılabilir.

KHK pür ya da diğer bir KHDAK komponenti ile birlikte olabilir. Bu durumda “Kombine KHK” adını alır. Raporlanırken KHK ve diğer komponentin tipi raporda belirtilmelidir.

Küçük hücreli karsinomlar akciğer dışı organlardan da (örn. gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem vb.) kaynaklanabilir. (65,66) Akciğer ve akciğer dışı küçük hücreli karsinomların klinik ve biyolojik davranışları benzerdir; erken evredeyken yaygın hematogen ve lenfojen metastaz yapabilirler.

KHK'ların histomorfolojik ayırıcı tanısında akciğerin diğer nöroendokrin tümörleri (tipik ve atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom), KHDAK ve lenfoma öncelikle yer alır. KHK'ların cerrahiden fayda görebilecek olan bronşiyal karsinoidler (tipik ve atipik) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan ayrılması önemlidir. Ayrımında histomorfoloji ve immünohistokimya yardımcıdır. (67,68)

Akciğerin nöroendokrin tümörlerinde ayırıcı tanı “DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflaması” kriterleri kullanılarak yapılmalıdır. (64)

KHK'de İmmunhistokimya

Birçok KHK (yaklaşık %90), nöroendokrin farklılaşma bulgusu olarak nöroendokrin belirleyiciler olan [(kromogranin A, sinaptofizin, nöral hücre adezyon molekülü

(CD 56), ve PGP 9.5 vb.)] için pozitif boyama gösterir. (67,69)

KHK malign epitelyal tümör olduğundan pansitokeratin pozitiftir. Ancak, özellikle hücreler indiferansiye olduğunda %10 kadar KHK'un keratin ile boyanmayabileceği unutulmamalıdır. (64)

KHK'lar ayrıca tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1) için de immünoreaktiftir. Ancak, bu sadece akciğer kaynaklı KHK için değil diğer organların KHK'ları için de pozitif olduğu bildirilen bir belirleyicidir. (64)

KHK ve lenfoma ayrımında LCA (Lökosit ortak Antijeni), keratin, TTF1 ve nöroendokrin belirleyicilerin kullanılması tanıya yardımcıdır. LCA lenfoma hücrelerinde pozitifken; keratin, TTF1 ve nöroendokrin belirleyicilerden hepsi ya da bazıları KHK'da pozitiftir.

KHK, KHDAK arasında en sık skuamöz hücreli karsinomun küçük hücreli ve bazaloid varyantı ile karışabilir. Skuamöz hücreli karsinomlar Kromogranin-A, Sinaptofizin, CD56, TTF-1 negatif; p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin pozitiftir. KHK ise genellikle Kromogranin-A, Sinaptofizin CD56, TTF-1 pozitif; p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin negatiftir. (70)

Küçük ve ezilme artefaktı gösteren biyopsilerde KHK ile diğer nöroendokrin tümörlerin ayrımında Ki 67 kullanılabilir. (71,72)

ESKİ EVRELEME:

Akciğer Kanseri 1997 Uluslararası Evrelemesi

“American Joint Committee on Cancer (AJCC)” ve “Union Internationale Contre le Cancer (UICC)” tarafından Akciğer Kanserinin Uluslararası Evrelemesi 1997 yılında kabul edilmiştir. Evrelemedeki bu yenileme bazı hasta gruplarına daha spesifik dikkat çekmek için yapılmıştır. Özet. Tümör büyüklüğüne göre evre I iki alt gruba ayrılmıştır; IA: T1N0M0 ve IB: T2N0M0. Evre II’ de tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumuna göre iki alt bölüme ayrılmıştır; IIA: T1N1M0 ve IIB: T2N1M0. 1986 TNM sınıflamasında evre IIIA olarak sınıflanan T3N0M0 prognozunun daha iyi olması nedeniyle yeni sınıflamada evre IIB olarak kabul edilmiştir. Diğer bir değişiklik de birden çok tümör nodüllerinin tanımlanması ile yapılmıştır. Primer tümör ile aynı lobda olan ve lenf nodu olmadığı ortaya konan komşu tümör nodülleri T4 lezyonlar olarak değerlendirilmiştir. Primer tümörün bulunduğu lob dışındaki intrapulmoner tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılmıştır. (24-26) Bu yenilenen evreleme sisteminde, aşağıdaki değişiklikler yapılmıştır:

- Evre I hastalık: Evre IA (T1, N0, M0) ve Evre IB’ye (T2, N0, M0) ayrılmıştır, çünkü T1, N0 olan hastalarda sağkalım oranları T2, N0 hastalardan daha yüksektir.
- Evre II hastalık da aynı nedenle benzer şekilde evre IIA (T1, N1, M0) ve evre IIB’ye (T2, N1, M0 ve T3, N0, M0) ayrılmıştır.
- Evre IIIA T3, N0, M0 olarak tanımlanan tümörler dışında aynı kalmaktadır, Çünkü bu tümörlerin bulunduğu hastalarda sağkalım T2, N1, M0 hastalıkla benzerdir; buna bağlı olarak, bu iki kategori artık birlikte evre IIB hastalık olarak gruplandırılmaktadır.
- Evre IIIB ve evre IV, T4 ve M1 tanımlayıcıları için yapılan değişiklikler dışında aynı kalmaktadır. Malign perikardiyal veya plevral efüzyon, T4 tanımlayıcısı olarak eklenmiştir ve akciğerin ipsilateral primer-tümör lobundaki satellit tümör nodülünün/nodüllerinin varlığı T4 olarak sınıflandırılmıştır. Akciğerin ipsilateral veya kontralateral lobundaki ayrı metastatik tümör nodülü/nodülleri M1 olarak sınıflandırılmıştır.
- M1 hastalık olarak sınıflandırılmakla birlikte, ipsilateral metastaz preoperatif dönemde farklı bir senaryo sunmaktadır. Tıbbi literatürde akciğer kanserinin akciğer metastazları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte, bir akciğer metastazı bulunduğu zaman, çoğunlukla başka sistemik metastazları bulunan hastalarda ortaya çıkmaktadır.

Eski TNM Sınıflaması

“The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” TNM sınıflaması aşağıdaki gibidir. (25)

Primer tümör(T)

- Tx: Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen, radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması.
- T0: Primer tümör belirtisi yok
- Tis: İnsitu karsinom
- T1: En geniş çapı < 3 cm, olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa*) invazyon yapmayan tümör.
- T2: Aşağıdaki özelliklerden birini içeren tümör;
- en geniş çapı >3 cm.
 - ana bronşa invaze, ancak ana karinadan 2 cm, uzakta
 - visseral plevraya invaze
 - hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
- T3: Herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze veya karinaya <2 cm. yakın fakat karinayı invaze etmeyen veya bütün bir akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniyeye neden olan tümör. Nervus frenikus, nervus vagus invazyonları, mediastinal yağlı doku, ekstraparikardiyal pulmoner arter ve azigos ven invazyonları.
- T4: Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, özefagus, vertebra, trakeal karinadan herhangi birine invaze veya malign plevral- perikardiyal effüzyon** ya da aynı lobda satellit nodülleri olan tümör. Nervus laringeal rekürrens invazyonu.

Bölgesel lenf nodları (N) NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi. N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt in-vazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu. N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz. N3: Karşı taraf mediastinal- hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz. Uzak metastaz (M) MX: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi. M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var.***

* Bronş duvarına sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki mukozal yüzeysel tümörler ana bronş proksimaline yayılmış olsalar bile T1 olarak evrelenirler.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Ancak, bazı olgularda tekrarlanan effüzyon sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi saptanamayabilir. Genellikle kansız, transüda özelliğinde olan, klinik ve sitolojik olarak malignite düşündürmeyen plevral-perikardiyal effüzyonlar evrelemede dikkate alınmamalı, tümör diğer özelliklerine göre T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir.

*** Primer tümörün bulunduğu lob dışındaki satellit tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

TNM' ye göre evreleme:

Gizli karsinom Tx N0 M0

Evre 0: Tis N0 M0

Evre IA: T1 N0 M0

Evre IB: T2 N0 M0

Evre IIA: T1 N1 M0

Evre IIB: T2 N1 M0, T3 N0 M0

Evre IIIA: T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0

Evre IIIB: Herhangi bir T N3 M0 T4 herhangi bir N M0

Evre IV: Herhangi bir T Herhangi bir N M1

Yeni Evreleme:

IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmadı. Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

1. T (Primer tümör):

- Tx primer tümörün belirlenmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- T0 primer tümör kanıtı yok.
- Tis karsinoma in situ.
- T1 en büyük çapı ≤ 3 cm. olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örn., ana bronşda invazyon yok)*.
- T1a tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.
- T1b tümörün en büyük çapı > 2 cm. ancak ≤ 3 cm.
- T2 tümörün en büyük çapı > 3 cm. ancak ≤ 7 cm. olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
 - Ana bronş tutulmuş, ancak karınaya uzaklık ≥ 2 cm.
 - Visseral plevra invazyonu.
 - Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
- T2a tümörün en büyük çapı > 3 cm. ancak ≤ 5 cm.
- T2b tümörün en büyük çapı > 5 cm. ancak ≤ 7 cm.
- T3 tümörün en büyük çapı > 7 cm. veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karınaya 2 cm'den daha yakın, ancak karınayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).
- T4 tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküran larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karına gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

2. N (Bölgesel lenf bezleri):

- Nx bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N0 bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N1 aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
- N2 aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- N3 karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

3. M (Uzak metastaz):

- Mx uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M0 uzak metastaz yok.
- M1 uzak metastaz var.
- M1a karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**
- M1b uzak metastaz.

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evlendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Bu dağılıma göre N , T ve M dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	N0	N1	N2	N3
T1a (<2 cm.)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b (2-3 cm.)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a (3-5 cm.)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b (5-7 cm.)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3				
(7 cm.)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invazyon	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
Aynı lob nodül	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4				
Yaygın invazyon	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
Diğer lob nodül	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (Plevral sıvı)	IV	IV	IV	IV
Karşı akciğer nodül	IV	IV	IV	IV
M1b (Uzak metastaz)	IV	IV	IV	IV

Bu veriler sonucunda IASLC yeni evrelerin şu şekilde olmasını önermektedir:

- Gizli karsinom T_x N₀ M₀
- Evre 0 Tis N₀ M₀
- Evre IA T_{1a} N₀ M₀
T_{1b} N₀ M₀
- Evre IB T_{2a} N₀ M₀
- Evre IIA T_{1a} N₁ M₀
T_{1b} N₁ M₀
T_{2a} N₁ M₀
T_{2b} N₀ M₀
- Evre IIB T_{2b} N₁ M₀
T₃N₀ M₀
- Evre IIIA T₁ N₂ M₀
T₂N₂ M₀
T₃N₁ M₀
T₃N₂ M₀
T₄N₀ M₀
T₄N₁ M₀
- Evre IIIB T₄ N₂ M₀
Herhangi T N₃ M₀
- Evre IV Herhangi T Herhangi N M_{1a}
Herhangi T Herhangi N M_{1b}

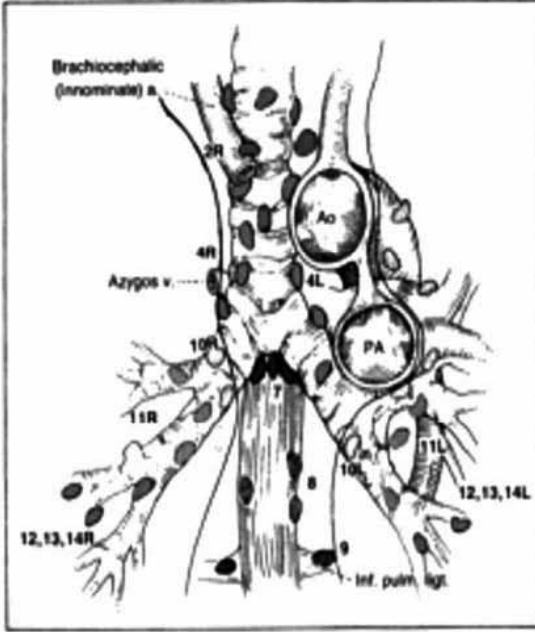
INTRAOPERATİF EVRELEME

PET görüntüleme, mediastinel nodal hastalığı belirlemede BT görüntülemeye göre daha sensitif bulundu (%70'e %65). PET-BT'nin neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemede de faydalı olduğu gösterilmiştir. (73,74) Ancak, PET-BT sadece PET'e göre daha sensitiftir. Erken evre hastalığı olan hastalar PET-BT kullanılarak kesin bir şekilde evrelenebiliyor, gereksiz cerrahiden kaçınılmış oluyor. Pozitif PET-BT görüntüleme bulguları, patolojik veya diğer radyolojik doğrulanmayı (örn. kemiğin MRI'sı gibi) gerekli kılmaktadır. PET-BT görüntülemede mediasten pozitif ise lenf nodu statusunu belirlemede patolojik doğrulamayı gerekli kılar. BT ve PET ile karşılaştırıldığında; endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile transbronşiyal iğne aspirasyonu akciğer kanserli hastalarda mediastinal ve hiler lenf nodu evrelemede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. (75)

Mediastinal lenf nodu tutulumu ve ameliyat sırasında karşılaşılan beklenmeyen tümör metastazlarının, yapılacak rezeksiyon cerrahisi sonrasında sağkalımı kötü yönde etkilediği birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (öneri 1). Bu nedenle, KHDAK cerrahisi öncesinde invazif mediastinal evreleme yapılmış olsa bile, ameliyat sırasında mediastinal lenf nodlarının ve T faktörünün değerlendirilmesi gereklidir. Cerrah Onkoloji Amerikan Koleji Grubu; N0 (bölgesel lenf nodlarına metastaz gösterilememiş) veya N1 (direkt yayılım dahil ipsilateral peribronşial ve/veya hiler bölgedeki lenf nodlarına yayılım) hastalığı olan KHDAK'li hastalarda pulmoner rezeksiyon sırasında mediastinal lenf nodu örnekleme ile total lenfadenektomiye karşılaştıran randomize bir çalışma (ACOSOG Z0030) başlattı. Bu çalışmanın birincil amacı, komplet mediastinel lenf nodu diseksiyonunun N0 veya non-hiler N1 KHDAK'li rezeksiyon yapılmış hastalarda mediastinel lenf nodu örnekleme sine göre daha iyi genel sağkalımla sonuçlanıp sonuçlanmadığını değerlendirmektir. (76,77)

N evrelemede uluslararası kabul gören akciğer kanseri evrelemede kullanılan lenf nodu isimlendirme haritasının kullanılması uygun olur (öneri 1).

Ameliyat sırasında N2 tutulumunu gösterebilmek amacı ile sistematik örnekleme ya da lenf nodu diseksiyonu yapılması gereklidir. Rezeksiyon sırasında parçaları ile birlikte en az 11 lenf nodunun çıkarılması önerilir (öneri 1). Evre I KHDAK'li olgularda dahi lenfadenektomi yapılması gerekir (öneri 1). Multipl N2'nin, mutlaka ortaya çıkarılması gerekir. Gizli N2'nin ortaya çıkarılması yapılan lenf nodu diseksiyonuna bağlıdır. Lenf nodu diseksiyonu sağkalımı olumlu yönde etkiler ancak, nüks oranlarına etkisi tam belli değildir. Hiler ve mediastinal lenf nodlarından en az altısının çıkarılması nodal evreleme ve gerçek pN0'in ortaya çıkarılması için gereklidir (öneri 2b). Birden fazla istasyonda ya da birden fazla seviyede lenf nodu tutulumu kötü sağkalımı işaret eder.



N2 LENF

- 1 Yüksek mediastinal
- 2 Üst paratrakeal
- 3 Prevasküler/ Retrotrakeal
- 4 Alt paratrakeal
(Azigos lenf nodları dahil)

AORTİK

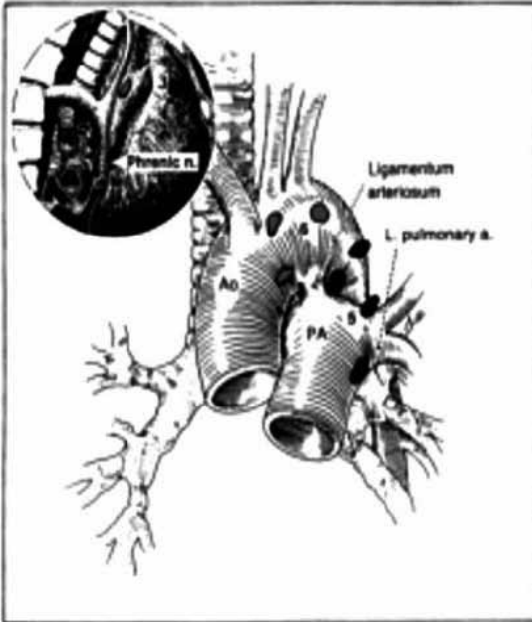
- 5 Subaortik(A-P pencere)
- 6 Para- aortik(çıkan aorta ve frenik)

ALT MEDİASTİNAL

- 7 Subkarinal
- 8 Paraözefajial
- 9 Pulmoner ligament

N1 LENF

- 10 Hiler
- 11 İnterlobar
- 12 Lober
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



İntraoperative lenf nodu değerlendirme yöntemleri:

1- Seçilmiş Lenf Nodu Biyopsisi:

Bu yöntemde, bir ya da birden fazla şüpheli lenf noduna biyopsi yapılır. Bu yöntem sadece rezeksiyonun mümkün olmadığı (eksploratris torakotomi) hastalarda N1 ya da N2 hastalığı göstermek gerektiğinde kabul edilebilir bir metoddur.

2- Örneklem:

Preoperatif ya da intraoperatif bulgulara dayanarak bir ya da daha fazla lenf nodunun çıkarılmasıdır. "Sistematik örneklem" ise, cerrah tarafından daha önceden belirlenen lenf nodu istasyonlarının örneklenmesidir.

3- Sistematik Lenf Nodu Diseksiyonu:

Belli anatomik sınırlar içinde kalan tüm lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Sol tarafta, üst ve alt paratrakeal lenf nodlarına ulaşmak amacı ile, ligamentum arteriosus divizyonu yapıp, aort kavsi serbestleştirilebilir. Her iki tarafta da subkarinal lenf nodu mutlaka dahil olmak üzere en az 3 istasyonun çıkarılması gereklidir. Mediastinal lenf nodlarının yanı sıra hiler ve intrapulmoner lenf nodları da sistematik lenf nodu diseksiyonuna eklenebilir.

4- Loba Özgü Lenf Nodu Diseksiyonu:

Primer tümöre göre yapılan lenf nodu diseksiyonudur.

5- Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu:

Medyan sternotomi ve servikotomi ile yapılan bilateral mediastinal ve servikal lenf nodu diseksiyonudur.

SAĞ TM: 2,4,7,8 MUTLAKA ÖRNEKLENMELİ,

ORTA-ÜST: +10 MUTLAKA EKLENMELİ.

ORTA-ALT: + 9, MUTLAKA ÖRNEKLENMELİ,

SOL TM: 5,6,7,8,9 MUTLAKA ÖRNEKLENMELİ

KHDAK cerrahisinde R0 cerrahi sınırlar elde etmek esastır. Bu, bronş cerrahi sınırlarının ya da gerek görülen olgularda (göğüs duvarı rezeksiyonu ya da bronkovasküler plastilerde) peroperatif cerrahi sınır bakılması ile elde edilir. Buna rağmen, literatürde bronş cerrahi sınır mikroskopik pozitifliği %1.2 - 14.7 arasında değişmektedir. Hangi olgulara bronş cerrahi sınır bakılması gerektiğine ait bir algoritma yoksa da tüm rezeksiyonlardan sonra özellikle neoadjuvant tedavi almış, peroperatif N2 saptanan, # 10 pozitif bulunan olgularda bakılması gereklidir. (öneri düzeyi 2A)

Bronşiyal cerrahi sınır mikroskopik pozitifliği mukozal ya da peribronşiyal düzeyde olabilir. Bronşiyal sınırda displazi ya da metaplazi, ilave rezeksiyon gerektirmez.

Intraoperatif Kapsül Pozitif Lenf Nodları

1. İntraoperatif lenf nodu örnekleme sırasında; mediastinal kapsül pozitif lenf nodu tespitinde pnömonektomi tavsiye edilmez. (öneri düzeyi: 2A)
2. İntraoperatif olarak; birden fazla lenf gangliyonunda pozitif lenf gangliyonu olan hastalarda rezeksiyonun yararı şüphelidir. (öneri düzeyi: 2A)
3. İntraoperatif lenf nodu örnekleme sırasında mediastinal kapsül pozitif lenf nodu tespitinde seçilmiş olgularda lobektomi uygulanabilir.
4. İntraoperatif lenf nodu örnekleme sırasında ana bronş ya da ana pulmoner artere invaze kapsül pozitif lenf nodu tespitinde pnömonektomi ya da bronşiyal/vasküler sleeve rezeksiyon uygulanabilir. (öneri düzeyi: 2A)
5. İntraoperatif lenf nodu örnekleme sırasında 11 numaralı istasyonda kapsül pozitif ve bronşa fikse görümlü lenf nodu tespitinde lobektomi yerine sleeve rezeksiyon ya da pnömonektomi yapılabilir (öneri düzeyi: 2A). Mümkünse sleeve rezeksiyon yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG et al. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *BMJ* 1986;293:1217-1222.
2. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56.
3. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 2001:925-983.
4. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323(10):632-636.
5. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55(5):1039-1046.
6. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer* 2000;89[Suppl 11]:2485-2488.
7. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;92(1):153-159.
8. Brambilla, E., Travis, W. D., Colby, T. V., Corrin, B. & Shimosato, Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18, 1059-68 (2001).
9. Goldstein, N. S. & Thomas, M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol* 116, 319-25 (2001).
10. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993;53(1):1-4.
11. Slebos RJ, Kibbe-laar RE, Dalesio O et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323(9):561-565.
11. www.nccn.org
12. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon Y et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94(5):679-684.

13. Seely JM, Mayo JR, Miller RR et al. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186(1):129-132.
14. Kerstine KH, Trapp JF, Croft DR et al: Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:458.
15. Chin R, Ward R, Keyes JW et al. Mediastinal staging of nonsmall-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-2096.
16. Fossella, F. V., Putnam, J. B. & Komaki, R. Lung cancer (Springer, New York, 2003).
17. Travis, W. D., World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (IARC Press, Lyon, 2004).
18. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for noninvasive mediastinal staging. *Thorax* 47(5):337-341, 1992.
19. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182(2):319-323.
20. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343(4):254-261.
21. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(1):37-42.
22. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995;50(12):1267-1269.
23. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of highcontrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(1):215-217.
24. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002;23(1):103-121.
25. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
26. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-233S.
27. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, ve ark for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an 4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
28. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, ve ark, for the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an [alpha]4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
29. Henschke CI, Yankelevitz DE, Libby DM, ve ark; the International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-1771.
30. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:69S-77.
31. McMahan PM, Kong CY, Johnson BE, ve ark. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology* 2008;248(1):278-287. Epub 2008 May 5.
32. van Klaveren RV, Oudkerk M, Mali W, ve ark. Baseline and second round results from the population based Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:1508.
33. Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. *Oncologist* 2008;13(4):435-438.

34. Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer-caveat emptor. *Oncologist* 2008;13(4):439-444.
35. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, ve ark. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297(9):953-961.
36. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, ve ark. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5079-5090.
37. Osella FV, Putnam JV, Komaki V. *Lung Cancer*, Springer, New York, 2003.
38. Schwartz AM, Henson DE. *Diagnostic Surgical Pathology in Lung Cancer. ACCP Evidence based Clinical Practise Guidelines (2nd Ed)* .Chest 2007;132:79-93
39. Travis WD. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. *Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC press, 2004.
40. NCCN, *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non- Small Cell Lung Cancer Principles of pathologic review V.2.2010*
41. Travis WD; IASLC Staging Committee. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology*. 2009;54(1):3-11.
42. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, Goldstraw P; International Staging Committee. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *Thorac Oncol*. 2008;3(12):1384-90.
43. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, ve ark. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478.
44. West HL, Franklin WA, McCoy J, ve ark. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1807-1813.
45. Zhang H, Liu J, Cagle PT: Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol*. 2005;18(1):111-8.
46. Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma. *APMIS* 2008; 116: 526-9.
47. Sturm N, Rossi G, Lantuéjoul S, Laverrière MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology*. 2003;42(2):156-66.
48. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma : A review of the epidemiology , pathology and tretment. *Sem Resp Critical Care Med* 2005;342-352.
49. Blons H, Cote JF, Le Corre D et al. Epidermal Growth Factor Mutation in Lung Cancer are linked to bronchioloalveoler differentiation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1309-15.
50. Butnor KJ, Sporn TA, Ordonez NG; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of pleural mesothelioma. *Hum Pathol*. 2007 ; 38(11): 1587-9. Epub 2007 Feb 2.
51. Ordóñez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol*. 2007; 38(1): 1-16. Epub 2006 Oct 23. Review.
52. Ignatius Ou SH, Zell JA, Ziogas A, ve ark. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer* 2007;110:1532-1541.
53. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, ve ark. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449.

54. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, ve ark. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-991.
55. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, ve ark. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731-4737.
56. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, ve ark. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247.
57. Zheng Z, Chen T, Li X, ve ark. The DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800-808.
58. Bepler G, Li X, Schell M, ve ark. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine alone [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:8033.
59. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1472-1478
60. Savic S, Tania C, Grilli B, et al. Comprehensive epidermal growth factor gene analysis from cytological specimens of non-small cell lung cancers. *BJCancer* 2008; 98: 154-60
61. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240-5247
62. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006; 355: 983-991.
63. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4731-4737.
64. Travis WD. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press, 2004.
65. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
66. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:17291736.
67. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414.
68. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic Surgical Pathology in Lung Cancer. ACCP Evidence based Clinical Practise Guidelines (2nd Ed) .Chest 2007;132:79-93.
69. Moran CA , Suster, S, Coppola, D, Wick, M R. Neuroendocrine Carcinomas of the Lung: A Critical Analysis. *Am J Clin Pathol* 2009;131: 206-221.
70. Sturm N, Rossi G, Lantuéjoul S, Laverrière MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology*. 2003 ;42(2):156-66.
71. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb;29(2):179-87.
72. Aslan DL, Gülbahce HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki 67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol*. 2005 Jun;123(6):874-8.
73. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, ve ark. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography/computed tomography scan compared with re-mediastinoscopy in

the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3333-3339.

74. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(6):1229-1235. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(3):565-567. cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7502.
75. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, ve ark. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130(3):710-718.
76. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, ve ark. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1013-1019; discussion 1019-1020.
77. Allen MS, Darling GE, Decker PA, ve ark. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:7555.

AKCİĞER KANSERİNDE TANI VE EVRELEME

Klinik ve Radyolojik Tanı

İlk klinik değerlendirmede klinik evre; hastalık öyküsü (yani öksürük, kilo kaybı, vb.) ve fizik muayeneyle birlikte patolojik bir incelemeyi, üst abdomen ve adrenal-ler dahil olmak üzere toraks BT'sini (kontrastlı spiral, mümkünse çok kesitli), tam bir kan sayımını (CBC) ve kan biyokimya profilini içeren sınırlı bir test dizisiyle belirlenmektedir.

Akciğer kanserli hastalarda en sık görülen semptomlar sıklık sırasına göre uzun süren ve karakteri değişen öksürük, kilo kaybı, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, parmak çomaklaşması (clubbing), ateş, halsizlik, vena cava superior (vsc) obstrüksiyonu, disfaji, wheezing ve stridorudur. Bu semptomların bir kısmı tümörün toraks içi yayılımına bağlı iken (ses kısıklığı, nefes darlığı, omuz ve kol ağrısı, horner sendromu, göğüs ağrısı, VCS obstrüksiyonu bulguları, öksürük, hemoptizi) bir kısmı da ekstratorasik yayılımını gösterir (kemik metastazlarına bağlı kemik ağrısı, akciğer metastazlarına bağlı halsizlik ve kilo kaybı, beyin metastazlarına bağlı bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular, nöbetler).

Akciğer kanserli hastalarda paraneoplastik olarak; endokrin, nörolojik, iskelet sistemine ait, renal, metabolik, kutanöz, hematolojik sistemik sendromlar, kollajen vasküler hastalıklar ve koagulopatiler görülebilir. (1)

Bu klinik tablo ile akciğer kanseri ön tanısı alan olgularda; belirtilerin başlangıcı ve seyrine ilişkin anamnez, fizik muayene, postero-anterior (PA) ve lateral akciğer grafisi ile ön değerlendirme yapılmalıdır. İyi kalitede iki yönlü akciğer grafisi genellikle (%85) akciğer kanserini ekarte ettirir. Akciğer kanseri lokalizasyonuna (santal, periferik yerleşim) ve hücre tipine göre farklı radyolojik bulgularla ortaya çıkar. Nodül, kitle (kavite içerebilir), mediastende ya da hilusta genişleme akciğer kanseri ön tanısını kuvvetlendiren bulgulardır. Akciğer apeksinden kaynaklanan süperior sulkus tümörleri apekte kitle, tek taraflı asimetric apikal kalınlaşma ("apikal cap") ve kemik destrüksiyonuna sebep olabilir. Beş milimetreyi aşan asimetric apikal kalınlaşma şüphyle karşılanmalıdır. Pnömoniyi taklit eden hava bronkogramı içeren konsolidasyonlar; adenokarsinom ve bronkioloalveolar karsinomda görülebilen bulgulardır. Santral yerleşimli tümörlerde ise atelektazi-konsolidasyon gibi bronşiyal sistemin tıkanmasına sekonder değişiklikler izlenir. Bronşta parsiyel tıkanma söz konusu ise obstrüksiyonun distalinde hava hapsine bağlı ışın geçirgenlik artışı-hiperlüksensi görülür. Plevral efüzyon, diyafram yüksekliği gibi bulgular da akciğer kanseri açısından kuşkuludur.

Fizik muayenede; özellikle supraklaviküler ve baş-boyun bölgesindeki lenfadenomegaliler, yumuşak doku şişlikleri veya ciltaltı nodüller, kemik hassasiyeti, loka-

lizasyon gösteren nörolojik bulgular, papil ödemi, yüz ve boyun bölgesinde ödem dikkatle aranmalıdır.

Klinik bulgular ve akciğer grafisi ile kesin ileri evre akciğer kanseri (T4, N3, M1) olduğu düşünülen olgularda; balgam sitolojisi, varsa plevral effüzyon incelenmesi veya metastatik cilt lezyonlarından, supraklavikuler veya skalen lenf nodundan biyopsi yapılarak tanı konulmaya çalışılmalıdır. Diğer olgularda ise tanı yöntemlerinin seçilmesi ve hastalığın evrenmesi için; karaciğer ve adrenal glandları da görüntüleyen kontrastlı ve mümkünse çok kesitli toraks- üst batin bilgisayarlı tomografi (BT) çektirilir. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için; tam kan sayımı, sodyum, potasyum, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, LDH, ALT, AST, kalsiyum ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir. Metastazdan şüphelenilen bölgelere yönelik radyolojik inceleme yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinde MRG rutin radyolojik tanı yöntemi değildir.

Klinik tanı ve radyolojik değerlendirmede PET-BT rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak, tanı zorluğu yaşanan ve cerrahi için yüksek risk taşıyan akciğer kanseri şüpheli, radyolojik olarak gizli veya sınırda rezektabl olgularda, soliter pulmoner nodül veya kitlelerin tanımlanmasında, metastatik, ikinci primer akciğer kanseri ve/veya satellit nodüller (T3,T4) ile nüks akciğer tümörlerinin belirlenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllük sonuçları verilmektedir. Pozitif prediktif değeri düşüktür ve çoğunlukla sitopatolojik değerlendirme gerektirir. Ancak, negatif prediktif değerinin yüksek olması klinik kullanım açısından önemlidir.

Histopatolojik Tanı

Klinik ve standart akciğer grafisi ile ileri evre (T4,N3, M1) olduğu düşünülen olgularda balgam sitolojisi (en az üç kez), torasentez ile alınan plevral sıvı sitolojisi, patolojik periferik lenf nodu veya yumuşak doku metastazı iğne aspirasyonu veya biyopsisi ile tanı konulabilir. Bu olgularda ileri incelemeye gerek yoktur.

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada plevral sıvı mevcut ise tanı için torasentez önerilir. En az iki torasentezin sitolojik bulguları tanısal değil ise bir sonraki aşama klinik olarak önemli olduğu düşünülen plevral sıvı için torakoskopidir. (2,3) En az iki torasentez ve/veya kapalı plevra biyopsisi negatif ise torasentez önerilir. (öneri Derecesi 2b)

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada metastaz açısından şüpheli olduğu düşünülen toraks dışı tek bir metastaz bölgesi varlığında metastatik lezyonun ince iğne aspirasyonu veya biyopsi ile tanı konması önerilir. Birden fazla uzak metastaz şüphesi olan bölge mevcut olup biyopsi teknik olarak güç ise en kolay metod (balgam sitolojisi, bronkoskopi veya ince iğne aspirasyonu) ile primer lezyona yönelik tanı elde etme daha uygundur.

Klinik ve radyolojik olarak erken evre veya kesin ileri evre olmayan olgularda tanısal prosedürler; balgam sitolojisi (ekspektore veya aspire edilmiş, spontan veya indüklenmiş), Fiberobtik (FOB) veya Videobronkoskopi ile (biopsi, fırçalama, lavaj, TBİA, BAL), Trantorasik ince iğne aspirasyonu (TTİA), Mediastinoskopi, Video yardımcı torakoskopi (VATS) ve Torakotomidir.

Akciğer kanseri şüphesi olan ve santral yerleşimli lezyonu olan bir hastada metastatik hastalığın bulgusu olsun ya da olmasın eğer bronkoskopi ya da TTİA gibi aslında semiinvazif olan tanısal tetkikler riskli ise balgam sitolojisi tanı açısından uygun olabilir, ancak tanı değeri lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır. Sitoloji tanısal değil ise diğer yöntemlere geçilebilir. (5)

Radyolojik olarak lokalize edilebilen bir patolojik bulgusu olmayıp balgam sitolojisinde ciddi displazi, insitu karsinoma veya kanser saptanan olgularda eğer yapılabilir ise Otofloresan bronkoskopi (OFB) kullanılmalıdır, aksi durumda ise standart FOB yapılabilir. (6)

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada radyolojik bulgularla yaygın mediasten invazyonu mevcut ise kanser tanısının en kolay ve en emniyetli olan metod ile konması önerilir. (FOB, TBİA, EBUS-İA, EUS-İA eşliğinde yapılan bronkoskopi, TTİA veya mediastinoskopi) (4)

Bronkoskopi hem santral hem de periferik akciğer lezyonlarının lokal evrelemede de kullanılmakta ve evre I, evre II, evre IIIA ve evre IIIB (T4, N0-1) tümörlerin tedavi öncesi değerlendirmesinde önerilmektedir.

Santral lezyonlarda bronkoskopinin tanı değeri % 67-97 arasındadır. (ort.% 88) Periferik lezyonlarda ise bu değer daha düşüktür (% 36-88, ort % 78). Periferik lezyonlarda bronkoskopinin tanı değeri çap ile ilişkilidir; Çapı < 2 cm. olan lezyonlarda % 34 ve çapı > 2 cm. olan lezyonlarda % 63 civarında tanı şansı vardır. (1) Üzeri nekrotik tümörlerde, submukozal yayım gösteren tümörler ve kanamaya meyilli lezyonlarda TBİA tercih edilmesi uygundur.

Periferik yerleşimli tümörlerde de bronkoskopik örnekler ile sınırlı da olsa tanı koyma olasılığı nedeniyle ve aynı zamanda santral bronşlarda olabilecek diğer lezyonların değerlendirilmesi için bronkoskopi öncelikle yapılmalıdır. Bununla birlikte, soliter bir pulmoner nodülü bulunan hastalarda malignite şüphesi yüksekse, öncesinde invaziv testler yapılmaksızın cerrahi rezeksiyon yapılması mantıklı olabilir.

Akciğer kanseri şüphesi olan ve < 2 cm. periferik lezyonu olan bir hastada daha sonraki tedavi planlaması için doku teşhisi gerekiyorsa TTİA önerilir. TTİA'nın periferik bronş kanserlerinde tanı değeri ortalama % 90 civarındadır. TTİA Ancak, tanısal değil ise ve kanser şüphesi devam ediyor ise ileri tanı yöntemlerine geçilir, torakoskopik veya rezeksiyon yapılır. (1) Çapı < 20 mm. olan periferik lezyonlarda tanı değerini arttırdığı için TTİA öncesi tecrübeli ellerde radial problu US ile birlikte yapılan FOB

düşünülebilir. (4) Bir cm'den küçük subplevral yerleşimli nodüller ve diyafragmatik bölgelerde lokalize nodüllerde torakoskopi (VATS) tanı için uygun bir yöntemdir.

Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada, sitolojik tanı yöntemleri (balgam, TTİA veya bronkoskopik örnekler) ile KHDAK tanısı elde edilmiş ise bu tanıya hücre tipi açısından güvenilebilir. Sitolojik düzeyde KHAK tanısı klinik ile uyumlu değil ise yanlış tanı olasılığı akılda tutulmalıdır. Böyle bir durumda kesin hücre tipi tanısı için histolojik tanı yöntemlerine başvurulması önerilir.

Akciğer kanserini sınıflamak, invazyon derecesini belirlemek ve kanserin cerrahi sınırları tutma durumunu ortaya koymak için patolojik inceleme yapılmaktadır. (16) Cerrahi patoloji raporu, Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer karsinomları için yayınladığı histolojik sınıflandırmayı içermelidir. (17)

Preoperatif değerlendirmeler aşağıdaki örneklerin incelenmesini kapsar: Bronş fırça biyopsisi, bronş lavajı, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne (core needle) biyopsisi, endobronşiyal biyopsi ve transbronşiyal biyopsi. Buna ek olarak, evrelemeyi ve terapötik seçenekleri değerlendirmek için mediastinal lenf nodlarından örnek alınmaktadır. Lobektomi veya pnömektomi örnekleri, cerrahi rezeksiyon sınırlarının durumunu belirlemek, cerrahi sırasında keşfedilen nodüllere tanı koymak veya bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek için, intraoperatif olarak incelenmektedir. Postoperatif değerlendirme, tümör tipinin sınıflandırılması, evreleme ve prognostik faktörler için gerekli olan patolojik özellikleri sağlamaktadır.

Evreleme

Klinik-Radyolojik Evreleme

Radyolojik Evreleme

- Tüm olgulara rutin olarak iki yönlü akciğer grafisi ve klinik- radyolojik olarak çok ileri evrede değilse kontrastlı toraks- üst abdomen BT çektilir. İncelemeler spiral mümkünse çok kesitli BT ile 5 mm. kesit kalınlığında olmalı ve intravenöz kontrast madde otomatik enjektör kullanılarak verilmelidir.
- BT ile primer tümörün büyüklük ve lokalizasyonu, çevresindeki organlar ve fissürler ile ilişkisi, ince kesitlerden oluşturulan sagittal, koronal plandaki reformat görüntüleri ile göğüs duvarı, mediasten ve diyafram invazyonu değerlendirilebilir (6).
- Akciğer kanserinin evrelemesinde MRG primer görüntüleme yöntemi değildir. Mediasten ve göğüs duvarı invazyonu açısından arada kalan olgularda, vertebra invazyonu şüphesinde MRG ilave bilgiler sağlayabilir. Süperior sul-

kus tümörlerinde özellikle lokal yayılımının (brakial pleksus tutulumu) değerlendirilmesinde MR tercih edilmelidir.

- BT ile hiler, mediastinal lenf nodlarının varlığı, boyutları değerlendirilir. Lenf nodunun kısa çapının 1 cm'den büyük olması patolojik kabul edilir. Ancak, boyuttan bağımsız olarak küçük bir lenf nodu metastaz barındırabileceği gibi, büyümüş bir lenf nodu da metastaz içermeyebilir. BT nin sadece boyut ölçütüne dayanan değerlendirmesinin duyarlılığı % 58-79, özgüllüğü % 78-82, pozitif-negatif öngörme değerleri % 56-83 arasında değişmektedir. (6,7)

Akciğer kanseri tanısıyla radyoterapi gören hastalarda tedavi sonrası takip incelemelerde rutin olarak BT kullanılır. Radyoterapiye bağlı değişiklikler ve nüks ayırımı açısından arada kalınan olgularda PET/BT önerilebilir.

Akciğer Kanserlerinde PET ve PET/BT Kullanımı

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) evrelemesinde FDG-PET/BT

Malign tümörlerin metabolik ve biyolojik aktivitesini ortaya koyan bir sintigrafik görüntüleme yöntemi olan Flor (F)-18 işaretli Fluorodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), akciğer kanserlerinin görüntülenmesinde çok önemli katkılar sağlamaktadır. Akciğer kanserlerinde çoğunlukla FDG tutulumunun yüksek olması ve tüm vücut tarama özelliği sayesinde PET aynı anda hem T ve N hem de M evreleme yapabilen tek görüntüleme yöntemidir. Ayrıca yeni nesil PET tarayıcılara çok kesitli BT eklenmesi sonucunda geliştirilen "hibrid PET/BT" sistemlerinde metabolik veriye ilave olarak elde edilen detaylı morfolojik bilgilerin kombine edilmesi sonucunda yöntemin tanısal doğruluğunda önemli iyileşmeler sağlanmıştır. (1)

KHDAK kanserinin T evrelemesinde PET/BT'de konvansiyonel PET'e göre daha yüksek doğrulukta sonuçlar vermektedir. Özellikle çalışmanın BT komponenti yüksek dozda, iv kontrast verilerek ve soluk tutturularak yapıldığında T evrelemedeki PET/BT'nin doğruluğu en azından diagnostik toraks BT'ye eşdeğer düzeye gelmektedir. (2-6) Ancak, günümüzde çoğu merkezde PET/BT çalışmasının BT komponenti genellikle düşük dozda, hastaya soluk tutturulmadan ve çoğunlukla iv kontrast verilmeden yapıldığı için T evrelemede PET/BT genellikle diagnostik toraks BT çalışmasının yerini dolduramaz. Yine de primer tümörü atelektaziden daha iyi ayırdığı, atelektazik zeminlere gizlenmiş diğer satelit tümöral odakları gösterebildiği ve plevra metastazlarını veya malign plevral efüzyonları ortaya koyabildiği için PET/BT uygulanan BT protokolünden bağımsız olarak birçok durumlarda T evrelemeye katkı sağlayabilmektedir.

N evrelemede konvansiyonel BT'ye oranla daha iyi sonuçlar vermesine rağmen, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması (%13-44) nedeniyle PET/BT'nin özgüllüğü ve Pozitif prediktif değeri (PPD)'i yeterli etkinliğe ulaşamamaktadır. (7-14) PET/BT'de mediastinal lenfatik istasyonlarda tespit edilen lenf nodu pozitifliklerinin invaziv evreleme ile doğrulanması gerekmektedir. Yine de tüm istasyonları ortaya koyan PET/BT invaziv evrelemeye rehberlik etme açısından önem taşımaktadır. Ayrıca PET/BT konvansiyonel yaklaşımda gözden kaçabilen, ancak N evrelemeyi etkileyen supraklaviküler lenf nodu metastazlarını da başarıyla ortaya koyar. Diğer yandan PET/BT santral yerleşimli tümörlerde kitlenin çok yakınındaki lenf nodunu ayırt edemediği veya mikroskopik metastatik lenf nodlarını gözden kaçırdığı için N evrelemede %5-13 oranında yalancı negatiflik değerleri rapor edilmektedir. Bu nedenle PET/BT'nin duyarlılık ve negatif prediktif değer (NPD) değerleri bazı serilerde invaziv evrelemeyi ekarte edecek düzeyde yetkin bulunmamıştır. (15,16) Son dönemde yapılan bir meta-analiz çalışmasında BT'de mediastende 16 mm'den büyük lenf nodu olan, ancak PET'i negatif olan hastalarda test sonrası N2 bulunma olasılığı %21 bulunmuştur. (17) Bu bulgular ışığında ancak iyi derecede FDG tutan periferik yerleşimli erken evre tümörlerde PET'de N1 bulgusu olmaması ve BT'de 1 cm'den büyük mediastinal lenf nodu bulunmaması durumunda NPD'in invaziv evrelemeyi ekarte edecek düzeylerde (> %97) olduğu genellikle kabul gören bir görüştür. (18,19)

M evrelemede bir seferde tüm vücudu görüntüleyen ve malig nitelerde yüksek lezyon kontrastı veren FDG- PET/BT kranyum hariç akciğer kanserlerinin toraks dışı uzak metastazlarının gösterilmesinde etkin bir yöntemdir. National Institute for Clinical Excellence (NICE) tarafından yapılan metaanalizde uzak metastaz bulmada FDG-PET'in duyarlılığı %93, özgüllüğü %96 bulunmuştur. (20) Konvansiyonel yöntemlere PET veya PET/BT eklendiği zaman ilave %10-40 arasında (ortalama %15) hastada uzak metastaz bulunmaktadır. En sıklıkla kemik iliği, kemik ve adrenal metastazları tespit edilmektedir. Entegre PET/BT sistemlerinde şüpheli bazı metastazların konfirme edilmesi veya PET negatif metastazların (özellikle akciğer parankim) görülebilmesi mümkün olmakta ve tanısal doğruluk artmaktadır. (21) Kemik metastazların gösterilmesinde PET/BT daha yüksek tanısal doğruluk sağlayarak kemik sintigrafisinin yerini almıştır. (22) Adrenal metastazların gösterilmesinde PET/BT'nin doğruluğu yüksektir. Karaciğer metastazlarının gösterilmesinde PET en az BT kadar etkin bulunmuştur. Beyinde ise gri korteksteki yoğun ve fizyolojik FDG tutulumundan dolayı PET yaklaşık %60 duyarlılık vererek metastazları göstermede yetersiz kalmaktadır. (23)

Konvansiyonel evrelemeye PET eklendiğinde yaklaşık olarak 1/3 hastada evrelemenin değiştiği ve bunların da önemli bir kısmında hasta yaklaşımının değiştiği ortaya konmuştur. (24,25) Prospektif randomize PLUS çalışmasında rezektabl ol-

duğu düşünölen 188 hastada gereksiz torakotomi oranları karşılaştırılmış ve sadece konvansiyonel evreleme yapıldığında gereksiz torakotomi oranı % 41 bulunurken, evrelemeye PET eklendiğinde bu oranın %21'e düştüğü (p=0.003) ortaya konmuştur. (26)

Konsensus önerileri

- Küratif tedavi planlanan KHDAK tanısı almış tüm hastalarda evreleme amaçlı PET/BT yapılması önerilir.
 - Evre IA (öneri derecesi 2a)
 - Evre IB-IIIB (öneri derecesi 2b)
- Atelektazi yapmış santral yerleşimli tümörlerde veya plevral kalınlaşma ya da efüzyonu bulunması durumunda PET/BT, T evrelemeye katkı sağlayabilir (öneri derecesi 2b)
- PET/BT'de tespit edilen mediasten pozitiflikleri invaziv evreleme ile doğrulanmalıdır (öneri derecesi 2a).
- Santral yerleşim, FDG afinitesi düşük primer tümör, peribronşial lenf nodu tutulumu (N1 hastalık) varlığı ve bariz hiperglisemi (> 180 ng/dL) gibi PET'de yanlış negatifliklere yol açan faktörlerin herhangi birinin varolması durumunda PET/BT sonucuna bakılmaksızın invaziv evreleme yapılmalıdır (Öneri derecesi 2a).
- Toraks BT'de veya PET/BT'nin BT komponentinde mediastende 1 cm'den büyük lenf nodu olması durumunda PET N0 olsa bile invaziv evreleme yapılmalıdır (öneri derecesi 2b)
- PET/BT'de uzak metastaz (özellikle soliter) bulunması durumunda olası yalancı pozitifliklerden kaçınmak için MR veya BT gibi diğer görüntüleme yöntemleri ve/veya biyopsi konfirmasyonu yapılmalıdır (öneri derecesi I).
- PET/BT bulguları metastaz için karakteristik ise (multipl metastazlar, eşlik eden tipik BT bulguları vb. gibi) histopatolojik konfirmasyon yapılmayabilir (öneri derecesi 2a).

Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme

Lokal ileri KHDAK olgularında neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evrelemedeki PET sonuçları, primer mediasten evrelemede olduğu kadar başarılı değildir ve seriler arasında önemli oranlarda değişkenlikler rapor edilmiştir. Neoadjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiye sekonder inflamatuvar değişiklikler PET sonuçlarını ciddi bir biçimde etkileyebilmektedir. Bu nedenle radyoterapi uygulanmış hastalarda PET yapılması için en az 1 ay beklenmesi önerilir. Sadece KT yapılan hastalarda ise 2 hafta yeterlidir. Entegre PET/BT ile son dönemde yapılan çalışmalarda;

neoadjuvan tedavi sonrası mediasten evrelemede PET/BT remediastinoskopiden daha etkin bulunmuştur. (27) Otuz hastada yapılan bu prospektif araştırmada evre IIIA-N2 hastalarda neoadjuvan sonrası N2 değerlendirilmede duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri PET/BT için %77, %92 ve %83 iken, remediastinoskopi için aynı değerler sırasıyla %29, %100 ve %60 bulunmuştur. (p=0.0001)

Konsensus önerileri

- Neoadjuvan tedavi sonrası N evrelemede uygulanan tedavi protokolüne göre uygun süre beklendikten (radyoterapi için 4 hafta; kemoterapi için 2 hafta) sonra PET/BT kullanılabilir (öneri derecesi III).

KHDAK'nde takip ve yeniden evrelemede PET/BT

Morfolojik değişikliklerden ziyade metabolik değişimlere hassas olması nedeniyle FDG-PET/BT tedavi sonrası oluşan nedbe ve nekroz gibi doku değişiklikleri zemininde oluşan nükslerin tanısında etkindir. Tedavi sonrası nükslerin belirlenmesinde FDG-PET'in doğruluğu % 78-98, duyarlılığı % 97-100, özgüllüğü % 63-100 bulunmuştur. (28) Ancak, radyoterapi sonrası oluşan inflamasyon FDG-PET'de yanlış pozitif yoruma neden olabilir. Bu nedenle küratif radyoterapi sonrası kontrol PET çalışmalarının 3 ay sonra yapılması önerilmektedir. Kemoterapiden sonra PET/BT yapmak için ise tümör hücrelerindeki olası "stunning" etkisinden kaçınmak için 2 hafta beklemek yeterli görülmektedir.

Konsensus önerileri

- Takipte lokal nüks/metastaz şüphesi saptanan hastalarda tanı confirmasyonu (beyin hariç) ve yeniden evreleme amacıyla PET/BT kullanılabilir (öneri derecesi IIb).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde FDG-PET

Küçük hücreli akciğer kanserlerinde FDG-PET ile diğer yöntemlerin bulamadığı pekçok metastatik odak bulunarak hastalığın evresinin değiştiği ortaya konmuştur. (29) Ung ve grubunun meta-analiz çalışmasında sınırlı hastalık-yaygın hastalık ayırımında PET'in duyarlılığı %89-100; özgüllüğü %78-95 bulunmuştur. (30) Entegre PET/BT kullanıldığında ise özgüllük değerleri anlamlı olarak artmaktadır. (31)

Konsensus önerileri

- Küçük hücreli karsinom tanısı alan hastalarda yaygın hastalık varlığı bilinmiyorsa FDG-PET/BT ile evreleme yapılabilir. (IIb)

Soliter pulmoner nodül değerlendirilmesinde PET/BT

SPN'de malign-benign ayırımında PET'in duyarlılığı %80-100; özgüllüğü ise %40-100 arasında değişmektedir. Özgüllük değerleri özellikle ülkemiz gibi granülomatöz hastalık insidansı yüksek coğrafi bölgelerde azalmaktadır. Öteyandan 1 cm'den küçük tümörlerde, bronkoalveoler karsinomlarda ve karsinoid tümörlerde düşük metabolik aktivite ve yetersiz FDG tutulumu nedeniyle yalancı negatif sonuç oranları artmaktadır. (32) Bu nedenle SPN'lerde PET'in kullanımı tartışmalıdır. Sigaradan içicisi ve BT'de spiküler kontur gibi test öncesi malignite olasılığının yüksek olduğu olgularda PET'in gereksiz olduğu; buna karşılık test öncesi malignite olasılığının düşük-orta (%5-60) olan (özellikle cerrahi girişimin riskli olduğu) olgularda nodülün 1 cm. veya daha büyük olması durumunda torakotomiye gidecek hastaları seçme amaçlı metabolik karakterizasyon için PET'in kullanımı önerilmektedir. (33)

Konsensus Önerileri

Toraks BT'de malignite olasılığı yüksek nodül saptanan sigara içicisi hastalarda PET ile metabolik karakterizasyon yapılmasına gerek yoktur (öneri derecesi IIa).

Düşük-orta malignite olasılığı bulunan 0.8-1 cm. veya daha büyük soliter pulmoner nodüllerde, özellikle cerrahi girişimin riskli olacağı hasta gruplarında PET ile metabolik karakterizasyon yapılabilir (öneri derecesi IIa).

PET çalışması sonucunda nodül hipermetabolik ise histopatolojik konfirmasyon gereklidir (öneri derecesi I); Nodül normometabolik veya hipometabolik (SUV-max<1.5) ise yakın radyolojik takip yapılabilir (öneri derecesi IIb).

KAYNAKLAR

1. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med.* 2000;41:1369-1379.
2. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003 Nov;229(2):526-33.
3. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-smallcell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500-2507
4. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005 Sep;236(3):1011-9.
5. De Wever W, Meylaerts L, De Ceuninck L, Stroobants S, Verschakelen JA. Additional value of integrated PET-CT in the detection and characterization of lung metastases: correlation with CT alone and PET alone. *Eur Radiol.* 2007 Feb;17(2):467-73.
6. Pauls S, Buck AK, Hohl K, et al. Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin.* 2007;46(1):9-14
7. Toloza EM, Harpole L, McCrory D. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137S-146S

8. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer; priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1598–1609
9. Detterbeck FC, DeCamp MMJ, Kohman LJ, et al. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003; 123:167S–175S
10. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, Erelel M, Ece T, Mudun A. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med*. 2007;32:607-12.
11. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:294-9.
12. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2289-97.
13. Kim BT, Lee KS, Shim SS, et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT--a prospective study. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):501-9
14. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Feb;188(2):318-25.
15. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:147S–156S
16. Fischer BMB, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2:659–666
17. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis [Review]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26–9.
18. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, et al. Seeking a home for a PET, Part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125:2300–2308
19. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000; 215:886-890
20. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *Br Med J* 2005; 330: 439.
21. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS et al. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1017–1023.
22. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest* 2007; 132 (3 Suppl): 178S-201S.
23. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803–809.
24. Hicks R, Kalff V, MacManus M, et al. 18-F FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed small-cell cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42:1596–1604

25. McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, et al. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* 2000;118:1610-1615
26. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1388–1392
27. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective Comparative Study of Integrated Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan Compared With mediastinoscopy in the Assessment of Residual Mediastinal Lymph Node Disease After Induction Chemotherapy for Mediastinoscopy-Proven Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: A Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 24:3333-3339.
28. Patz E. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000;117: 90S-95S
29. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:483-488
30. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1753-57.
31. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007; 18: 338–345.
32. Awab A, Hamadani M, Peyton M, Brown B. False-negative PET scan with bronchioloalveolar carcinoma: an important diagnostic caveat. *Am J Med Sci* 2007;334:311–3.
33. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2001;285:914–24.

İnvaziv Evreleme

Uzak metastazı bulunmayan ve fonksiyonel olarak uygun durumda olan KHDAK hastalarında sağkalımı etkileyen en önemli faktör mediastinal lenf nodu metastazıdır. (MLNM) MLNM varlığı durumunda cerrahi sonrası sağkalım oranları iyi değildir. Bu nedenle bu hastalarda küratif amaçlı cerrahi planlanmadan önce mediastinal evreleme gereklidir.

Ancak, küratif amaçlı cerrahi tedavi öncesi mediastinal evrelemede toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), yeterince güvenilir değildir. Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde, BT'nin mediastinal evrelemede sensitivitesi %60, spesifisitesi ise %80'in altında saptanmıştır. Bu durum, BT kriterlerine göre malign olan lenf nodlarının %40'ının benign, aynı kriterlere göre benign olanların %20'sinin malign olduğuna işaret etmektedir (ortalama prevalans %28 iken). BT kriterlerine göre metastaz şüpheli mediastinal lenf nodu (MMLN) bulunmasa da, santral tümürlü veya şüpheli N1 metastazlı hastalarda %20-25 oranında mediastinal lenf nodu metastazına rastlanmaktadır. BT ile yapılan klinik evrelemeye göre T1N0 olarak evrelenen tümürlü hastalarda bile %5-16 oranında MLNM saptanmıştır. Bu nedenlerle BT, cerrahi öncesi mediastinal evrelemede yetersizdir.

Mediastinal evrelemede BT dışında bir non-invaziv inceleme yapma imkânı yoksa, klinik evre T1N0 skuamoz hücreli karsinom hastaları dışında tüm hastalar invaziv olarak evrelenmelidir. Klinik evre T1N0 skuamoz hücreli karsinomlu hastalarda ek mediastinal evreleme yapılması gerekmez. Klinik evre 1 skuamoz hücreli karsinomlu hastalarda BT ile yanlış negatif mediastinal evreleme oranı %10 olup bu oran T1 için %9 T2 için %13 bildirilmiştir. Skuamoz hücreli histolojik tipinde olup, klinik evre T1N0 olan tümürlü hastalarda MLNM pretest probability oranı düşük olduğundan invaziv evreleme gerekmeyebilir.

Yapılan metodolojisi iyi çalışmalar ve sistematik review çalışmalarında, PET'in mediastinal evrelemede sensitivitesi %70-80, spesifisitesi ise %80-90 arasında bildirilmiştir. Bu oranlara göre, mediastinal evrelemede PET'in BT'den üstün olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle PET, KHDAK'nin mediastinal evrelemesinde rol oynayabilir. Bununla birlikte bazı hasta sayısı yüksek çalışmalarda, PET'in mediastinal evrelemede yanlış pozitiflik oranının %40'a, yanlış negatiflik oranının %20'ye ulaştığı görülmekte olup, bu sonuçlar, BT'nin mediastinal evrelemedeki doğruluk oranı ile eşit bulunmaktadır. Bu bulgular ışığında, PET'in mediastinal evrelemede rutin olarak kullanılması uygun görünmemektedir ve rutin olarak kullanmak için yeterince güvenilir değildir.

Yapılan metodolojisi iyi çalışmalar ve sistematik review çalışmalarında, **BT'de büyümüş MLN varlığında** PET'in daha sensitiv olduğu bildirilmektedir. Gould tarafından yapılan meta-analizde, BT'de büyümüş MLN varlığında sensitivitenin

%100'e yaklaştığı görülmektedir. Ancak, bu hastalarda spesifisite belirgin şekilde düşmektedir (%78). Bu oranlar, mediastinal evrelemede yanlış pozitifliğin yüksek (en az %22) olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda, pozitif sonuçlanan her PET incelemesi, invaziv yöntemlerle doğrulamalıdır. PET incelemesinin negatif sonuçlanması durumunda ise, bu hasta grubunda yanlış negatiflik %25'e ulaşabilmektedir. Bu nedenle BT'de büyümüş MLN varsa PET negatif olduğunda da klinik şüphe ortadan kalkmamaktadır. Sonuç olarak, BT'de büyümüş MLN varlığında, PET'in ne pozitif ne de negatif mediasten değerlendirmesi yeterince güvenilir olmadığından, bu hastalarda mediasten PET ile evrelendirilmesine gerek olmaksızın, invaziv evreleme yapılmalıdır.

BT'de büyümüş MLN bulunan KHDAK hastalarında da invaziv evreleme yapılmalıdır. Bu hastalarda amaç, MLN larında metastazın ispat edilmesidir. Bu nedenle, mümkün olan en kolay yöntem tercih edilmelidir. Bu durumda, daha az invaziv olmaları nedeniyle cerrahi olmayan yöntemler tercih edilebilir. Tercih edilebilecek yöntemleri birbiriyle karşılaştıran çok uygun bir çalışma bulunmamakta olup, böyle bir karşılaştırmanın yapılması, her bir yöntemin ulaşabildiği alanlar birbirinden farklı olduğu için uygun da değildir. Bu amaçla tercih edilebilecek yöntemlerden biri transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) dur. İşlem, konvansiyonel fiberoptik bronkoskopi eşliğinde, BT bulgularının kılavuzluğunda yapılmaktadır. Örneklenecek lenf nodu, görüntülenmeden örneklediği için kör bir yöntemdir, operatör bağımlı ve başarısı örneklenecek lenf nodunun çapıyla orantılıdır. Genellikle subkarinal lenf nodlarının örneklenmesinde tercih edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar gözden geçirildiğinde, işlemin mediastinal evrelemede sensitivitesinin %90'ın üzerinde bildirildiği görülmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda MLNM prevalansının %70-80 olduğu da görülmektedir ki, bu durum, işlemin yapıldığı hastaların, kuvvetle MLNM beklenen seçilmiş hastalar olduğunu göstermektedir. Seçilmiş hasta grubunda (PET ile tutulum saptananlar), TBİA, hastaların yaklaşık yarısında metastazı ispat edebilir. Bu hasta grubunda işlem, metastazı ispat etmek amacıyla kullanılabilir. Öte yandan, Toloza tarafından yapılan meta-analizde, işlemin negatif prediktif değerinin %29 olduğu, bu nedenle yanlış negatiflik oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, negatif sonuçlar, cerrahi, invaziv bir yöntemle teyit edilmelidir.

Holty tarafından yapılan meta-analizde, MLNM prevalansı düştükçe, sensitivitenin de düştüğü, %39'a ulaştığı saptanmıştır. Ulaşılabilir lenf nodlarının sınırlı olduğu da göz önüne alınacak olursa, TBİA, mediastinal evrelemede rutin olarak kullanmak için uygun değildir.

TBİA'nun etkinliğini artırabilecek bir başka yöntem, EBUS-İA'dır. EBUS-İA ile sağ ve sol paratrakeal ile subkarinal lenf nodları örneklenebilir. EBUS-İA'nın evrelemedeki etkisi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, sensitivite oranının %90'ın üzerinde bildirildiği görülmektedir. Bununla birlikte, çalışmaların hemen hepsi,

%70 civarı yüksek prevalans grubunda yapılmış olup, bu durum, hastaların seçilmiş olduğunu göstermektedir. Hastaları, BT veya PET kılavuzluğu olmadan seçen tek çalışma olan Wallace tarafından yapılan çalışmada ise sensitivite sadece %69 bulunmuştur. Ping'in meta-analizinde, hastaları PET/BT'e göre seçen çalışmalarda sensitivite ortalama %94, diğer çalışmalarda ise sensitivitenin ortalama %76 olduğu hesaplanmıştır. Bu bulgular, seçilmiş hasta grubunda EBUS-İA'nın metastazı doğrulamada oldukça etkin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, %10 ve üzerinde bildirilen yanlış negatiflik oranı nedeniyle, negatif sonuçların, cerrahi, invaziv bir yöntemle teyit edilmesi gereklidir. BT veya PET'e göre seçim yapılmamış hastalar için ise sensitivitesi yüksek olmadığından, bu hastalarda rutin olarak kullanılması uygun değildir. EUS-İA ile inferior mediastinal ve aortiko-pulmoner alan lenf nodları örneklenebilir. Etkinliği ile ilgili çalışmalar yine genellikle yüksek prevalans grubunda yapılmıştır. Toloza'nın meta-analizinde ortalama %69 hastalık prevalansı grubunda mediastinal evrelemede sensitivite ortalama %88, negatif prediktif değer %77 bulunmuştur. Annema'nın çalışmasında ise %61 prevalans grubunda sensitivite %84, yanlış negatiflik %19 saptanmıştır.

Bu bulgular, seçilmiş hasta grubunda EUS-İA'nın metastazı doğrulamada oldukça etkin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bildirilen yüksek yanlış negatiflik oranı nedeniyle, negatif sonuçların, cerrahi, invaziv bir yöntemle teyid edilmesi gereklidir.

BT veya PET'e göre seçim yapılmamış hastalar için ise sensitivitesi ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığından, bu hastalarda rutin olarak kullanılması uygun değildir. TTİA, seçilmiş hastalarda %90'ın üzerinde sensitivite ile kullanılabilir. Ancak, işlem pratik değildir ve genellikle tek büyük MLN varlığında kullanılmaktadır. Seçilmiş hastalarda metastaz varlığını doğrulamada kullanılabilir.

Uzak metastazı bulunmayan ve fonksiyonel olarak uygun durumda olan KHDAK hastalarında, BT'de büyümüş mediastinal lenf nodları saptanmışsa, uygun bir iğne biyopsi yöntemi ile alınan örneklerde metastaz saptanmamışsa Mediastroskopi (MK), Genişletilmiş mediastroskopi (EMK), VATS veya Mediastroskopi (MT) gibi cerrahi invaziv yöntemlerden biri veya birkaçı ile metastaz bulunup bulunmadığı doğrulanmalıdır. İğne biyopsi yöntemlerinin yanlış negatiflik oranları yeterince düşük olmadığından negatif sonuçların cerrahi, invaziv bir yöntemle teyidi gerekir.

PET'in mediastinal evrelemede sensitivitesi %70-80, spesifitesi ise %80-90 arasında bildirilmiştir. Bununla birlikte PET'in mediastinal evrelemede yanlış pozitiflik oranının %40'a ulaştığı görüldüğünden PET ile elde edilen pozitif sonuçlar invaziv olarak doğrulanmalıdır.

BT'de büyümüş MLN yoksa; PET daha az sensitiv ama daha spesifiktir. Gould'un meta-analizine göre bu durumda spesifitesi %93'e ulaşmaktadır. Bu durumda yaklaşık %20 civarında yanlış negatiflik ile karşılaşılması beklenir, ancak MLNM prevalansı düşük ise (Örn. klinik evre I'de %15), PET negatif olduğunda yanlış negatiflik

sadece %5'e düşmektedir. Bu nedenle bu hastalarda invaziv evreleme gerekli olmayabilir.

BT'de büyümüş MLN yoksa PET daha az sensitiv ama daha spesifiktir. Gould'un meta-analizine göre bu durumda spesifisite %93'e ulaşmaktadır. Bu durumda yaklaşık %20 civarında yanlış negatiflik ile karşılaşılması beklenir, ancak MLNM prevalansı yüksek ise invaziv evreleme gerekir. Santral tümör ve hiler N1 varlığında MLNM oranı %25 olup, bu hastalarda PET'in yanlış negatifliği %24-83 bildirilmiştir. Adenokarsinom hücre tipinde de MLNM oranı skuamoz hücre tipine göre daha yüksek bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda PET bulguları ne olursa olsun invaziv evreleme yapılmalıdır.

BT'de büyümüş mediastinal lenf nodları saptanmamışsa, invaziv evreleme yapılacaksa mediastinoskopi tercih edilmelidir. Bu grup hastada yanlış negatiflik oranı en düşük olan yöntemin seçilmesi gerekir. Daha önce, iğne aspirasyon yöntemleri için anlatıldığı gibi, bu yöntemlerin, düşük prevalans grubu olan negatif BT grubunda yanlış negatiflik oranı yüksektir. BT'de büyümüş MLN bulunmayan KHDAK hastalarında invaziv evrelemede mediastinoskopi ile iğne yöntemlerinin başarısını direkt olarak karşılaştıran çalışma yoktur. Ancak bu hasta grubunda mediastinoskopinin yanlış negatiflik oranı %10'un altındadır. Mediastinoskopi ile en sık MLNM saptanan üst mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ulaşılabilir. Yanlış negatifliğin yarısı da mediastinoskopinin ulaşamadığı nodlardan kaynaklanmaktadır. Video yardımcı mediastinoskopi (VAMS), video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) ve Transservikal Extended Mediastinal Lenfadenektomi (TEMLA) modifikasyonlarıyla ise %100'e yakın negatif prediktif değer bildirilmektedir. Bu nedenle, BT'de büyümüş MLN bulunmayan KHDAK hastalarında invaziv evrelemede mediastinoskopi tercih edilmelidir.

İnferior mediasten veya solda aortikopulmoner pencere lenf nodlarının örneklenmesi gerektiğinde video yardımcı torakoskopi (VATS) tercih edilebilir. Yüzde 15 yanlış negatiflik bildirilmiştir. Tek başına kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Mediastinoskopi ile kombine edilebilir.

Sol üst lob KHDAK'li hastalarda aortikopulmoner pencerede büyümüş lenf nodları varlığında standart mediastinoskopiye ek olarak, bu alanın da örneklenmesi gereklidir. Çünkü bu hastalarda aortikopulmoner alan lenf nodlarına metastaz sık ve cerrahi sonrasında sağkalım iyi değildir. Bu amaçla VATS dışında, mediastinotomi veya extended mediastinoskopi tercih edilebilir. Mediastinotomi ile ilgili çalışmalar yetersizdir, ancak bu grupta sensitivite %80 civarındadır. Extended mediastinoskopi de sadece %11 yanlış negatiflik oranı ile uygulanabilir.

Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde mediastinoskopi altın standarttır. Ekstended mediastinoskopi (ECM), mediastinotomi (MT), VATS, EUS-İA veya EBUS-İA alternatif olabilir.

Uzak metastazı olmayan, ancak toraks tomografisinde (BT) yaygın mediastinal tümör infiltrasyonu ya da yaygın lenf nodu büyümesi görülen olgularda ileri girişimsel evrelemeye ihtiyaç yoktur.

BT’de belirgin mediastinal lenf nodu büyümesi olan (ve uzak metastazı olmayan) hastalar için, **N2-3 lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesi** için uygun deneyim ve beceri dahilinde pek çok invaziv teknik uygun yaklaşımlar olarak önerilir. (Transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA), özofageal ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyonu (EUS-İA), endobronşial ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyonu (EBUS-İA), transtorasik iğne aspirasyonu (TTİAB), mediastinoskopi, ekstended mediastinoskopi, VATS, mediastinotomi.)

Uzak metastazı olmayan, toraks BT’de lenf nodu büyümesi görülen olgularda N2 ve N3 tutulumun doğrulaması için iğne biyopsi tekniklerinden biri kullanılarak (EUS-NA, EBUS-NA, TBNA) negatif sonuç elde edildiye bu sonuç mediastinoskopi ile doğrulanmalıdır.

Periferik Evre 1 tümörlerde uzak metastaz yok ve PET’de mediastinal lenf nodlarında tutulum izleniyorsa, girişimsel evreleme önerilir. Genel olarak mediastinoskopi ilk seçenektir, ancak eğer EUS-NA veya EBUS-NA ulaşılabilir ise yapılar ve sonuçlar tanısal değil ise, mediastinoskopiye geçilebilir.

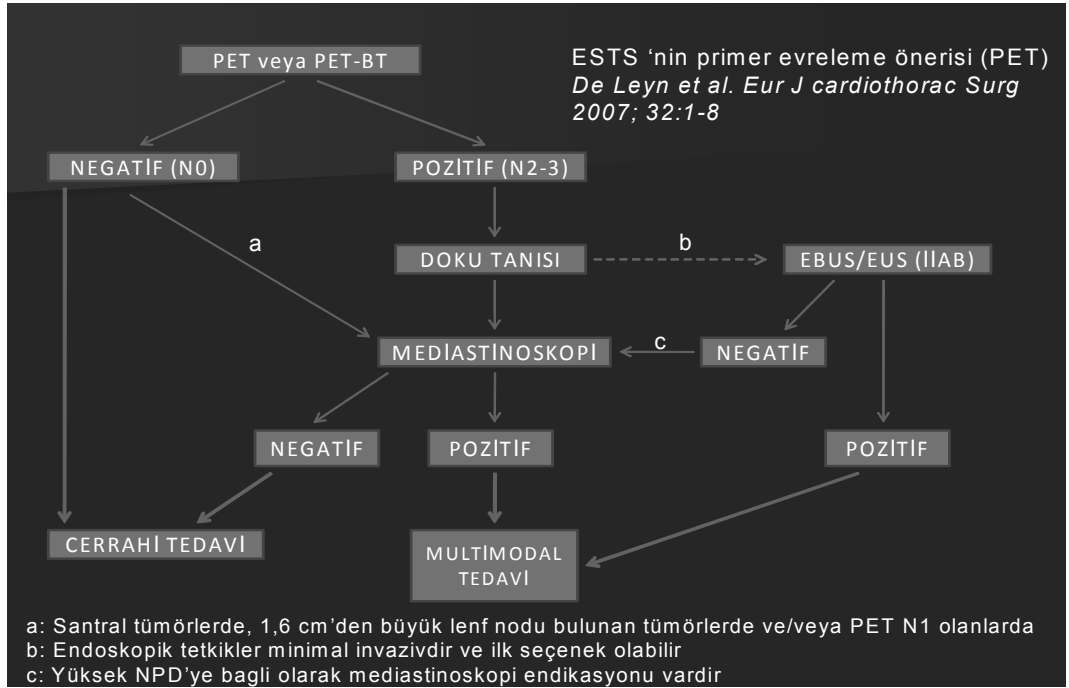
Periferik Evre 1 tümörlerde PET’de mediasten tutulumu yoksa girişimsel doğrulama gerekmez.

BT dışında non-invaziv inceleme yapma imkânı yoksa, klinik Evre T1N0 skuamöz hücreli karsinom hastaları dışındaki tüm hastalarda, invaziv evreleme yapılmalıdır.

BT’de belirgin lenf nodu büyümesi olmayan, santral T1 ve T2 tümürlü veya periferik T2 tümürlü veya N1 lenf nodu büyümesi olan (ve uzak metastazı olmayan) hastalar için, radyolojik evrelemenin **invaziv yöntemlerle onaylanması** önerilir. (PET bulgularının mediastinal lenf nodlarında pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın).

Genel olarak **mediastinoskopi** tavsiye edilir, EUS-İA veya EBUS-İA alternatif olabilir.

Ekstended mediastinoskopi, 5 ve 6 numaralı lokalizasyonda lenf nodu görüntüleme yöntemi ile pozitif olan ve servikal mediastinoskopisi negatif periferik yerleşimli sol akciğer tümörlerinde torakoskopi ve mediastinotomiye alternatif bir yöntemdir.



KAYNAKLAR

1. Cerfolio RJ, Bryant AS, et al. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1207–1214
2. Serra M, Cirera L, et al. Routine positron tomography(PET) and selective mediastinoscopy is as good as routine mediastinoscopy to rule out N2 disease in non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2006; 24:371s
3. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1087–1092
4. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, et al. Pitfalls in lymphnode staging with positron emission tomography in nonsmall cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005; 47:235–242
5. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 2003; 126:1900–1905
6. Kernstine K, Stanford W, Mullen B, et al. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1022–1028
7. Zimny M, Hochstenbag M, Lamers R, et al. Mediastinal staging of lung cancer with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography and a dual-head coincidence gamma camera. *Eur Radiol* 2003; 13:740–747
8. Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration* 2003; 70:500–506
9. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, et al. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:511–519
10. Kernstine KH, Mclaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDGPET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002; 73:394–401
11. Gerard A. Silvestri, MD, FCCP; Michael K. Gould, MD, MS, FCCP; Mitchell L. Margolis, MD, FCCP; Lynn T. Tanoue, MD, FCCP; Douglas McCrory, MD; Eric Toloza, MD, FCCP; and Frank Detterbeck, MD, FCCP. *Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)* ,CHEST 2007; 132:178S–201S
12. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914–924
13. Dillemans B. Value of CT and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in NSCLC. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8(1):37–42.
14. Arita T. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995; 50 (12):1267–69.
15. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 23(suppl):157S–166S
16. Cybulsky IJ, Bennett WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:176–178
17. Vallie`res E, Page´ A, Verdant A. Ambulatory mediastinoscopy and anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:1122–1126
18. Kiser AC, Detterbeck FC. General aspects of surgical treatment. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidencebased guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; 133–147

19. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:208–212
20. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAM-LA): a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *European J Cardiothorac Surg* 2003; 24:192–195
21. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10: 1547–1551
22. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:894–899
23. Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, et al. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as videomediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1102–1106
24. Kimura H, Iwai N, Ando S, et al. A prospective study of indications for mediastinoscopy in lung cancer with CT findings, tumor size, and tumor markers. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1734–1739
25. Choi YS, Shim YM, Kim J, et al. Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:364–366
26. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117:339–345
27. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1441–1446
28. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219:252–257
29. Kramer H, van Putten JW, Post WJ, et al. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. *Thorax* 2004; 59:596–601
30. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1861–1867
31. Annema JT, Veersteegh MI, Veselic M, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005; 294:931–936
32. Wallace MB, Ravenel J, Block MI, et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1763–1768
33. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003; 123:442–451
34. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:263–268
35. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2005; 48:85–92
36. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002; 57:98–103
37. Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. *Lung Cancer* 2004; 44:53–60
38. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging, in diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; 73–93

39. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005; 23:8357–8361
40. Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M, et al. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7:265–268
41. Garpestad E, Goldberg S, Herth F, et al. CT fluoroscopy guidance for transbronchial needle aspiration: an experience in 35 patients. *Chest* 2001; 119:329–332
42. Feller-Kopman D, Lunn W, Ernst E. Autofluorescence bronchoscopy and endobronchial ultrasound: a practical review. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2395–2401
43. Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61:795–798
44. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006; 28:910–914
45. Sebastian-Quetglas F, Molins L, Baldo X, et al. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer: a prospective study of 105 patients. *Lung Cancer* 2003; 42:297–301
46. Eggeling S, Martin T, Bottger J, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:679–684
47. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Arenas-Linares C, et al. The use of videoassisted thoracic surgery in lung cancer: evaluation of resectability in 296 patients and 71 pulmonary exeresis with radical lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:892–897
48. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1154–1158
49. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:776–778
50. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, et al. Thoracoscopic staging of IIIB non-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1409–1411
51. Detterbeck FC, Jones DR. Surgical treatment of stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. In: F.C. Detterbeck, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidencebased guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; 244–256
52. Jiao J, Magistrelli P, Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the peroperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:450–454
53. Best L-A, Munichor M, Ben-Shakhar M, et al. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:78–81
54. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673–678
55. Freixinet Gilart J, Garcia PG, de Castro FR, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1641–1643
56. Urschel JD, Vretenar DF, Dickout WJ, et al. Cerebrovascular accident complicating extended cervical mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:740–741
57. Lopez L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:555–558

58. Lopez L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:555–558
59. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, et al. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1207–1214
60. Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, et al. Seeking a home for a PET: part 3. Emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. *Chest* 2004; 126:1656–1666
61. Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37:281–285
62. Meersschant D, Vermassen F, Brutel de la Riviere A, et al. Repeat mediastinoscopy in the assessment of new and recurrent lung neoplasm. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:120–122
63. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, et al. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:240–243
64. Verhagen AFT, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004; 44:175–181
65. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:822–829
66. Luke WP, Pearson FG, Todd TR, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:53–56
67. De Leyn P, Schoonoghe P, Deneffe G, et al. Surgery for non-small cell lung cancer with unsuspected metastasis to ipsilateral mediastinal or subcarinal nodes (N2 disease). *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:649–655
68. Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck FC, et al. Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:266–271
69. Ratto GB, Frola C, Cantoni S, et al. Improving clinical efficacy of computed tomographic scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:416–25
70. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al. Comparison of imaging TNM [(i) TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:224–227
71. Deneffe G, Lacquet L, Gyselen A. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in patients with lung cancer and radiologically normal mediastinum. *Eur J Respir Dis* 1983; 64:613–619
72. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer: a study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:37–42
73. Caddy G, Conron M, Wright G, et al. The accuracy of EUS-FNA in assessing mediastinal lymphadenopathy and staging patients with NSCLC. *Eur Respir J* 2005; 25:410–415
74. Hermens F, Van Engelenburg TC, Visser FJ, et al. Diagnostic yield of transbronchial histology needle aspiration in patients with mediastinal lymph node enlargement. *Respiration* 2003; 70:631–635
75. Rong F, Cui B. CT scan directed transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal nodes. *Chest* 1998; 114:36–39
76. Patelli M, Agli LL, Poletti V, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:407–411

77. Utz JP, Patel AM, Edell ES. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1993; 104:1012–1016
78. Wang KP, Brower R, Haponik EF, et al. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1983; 84:571–576
79. Schenk DA, Strollo PJ, Pickard JS, et al. Utility of the Wang 18-gauge transbronchial histology needle in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989; 96:272–274
80. Selcuk ZT, Firat P. The diagnostic yield of transbronchial needle aspiration in superior vena cava syndrome. *Lung Cancer* 2003; 42:183–88
81. Wilsher ML, Gurley AM. Transtracheal aspiration using rigid bronchoscopy and a rigid needle for investigating mediastinal masses. *Thorax* 1996; 51:197–199
82. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50:347–354
83. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126:122–128
84. Kanoh K, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Endobronchial ultrasonography guidance for transbronchial needle aspiration using a double-channel bronchoscope. *Chest* 2005; 128:388–393
85. Westcott JL. Percutaneous needle aspiration of hilar and mediastinal masses. *Radiology* 1981; 141:323–329
86. Protopapas Z, Westcott JL. Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancers. *Radiology* 1996; 199:489–496
87. Rintoul RC, Swarski KM, Murchison JT, et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real time fine needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J* 2005; 25:416–421

Uzak Metastatik Hastalığın Evrenmesi

Metastatik Hastalığı Düşündüren Klinik Bulgular (1,2)

- Semptomlar
 - Son 6 ayda %5'den daha fazla kilo kaybı
 - Lokal kemik ağrısı
 - Baş ağrısı, senkop, inme, kol veya bacaklarda güçsüzlük, mental durumda yeni gelişen değişiklikler
- Bulgular
 - Periferik Lenfadenopati >1 cm
 - Ses kısıklığı
 - VCSS
 - Kemik duyarlılığı
 - Hepatomegali
 - Fokal nörolojik bulgular
 - Papilödem
 - Yumuşak doku kitlesi
- Laboratuvar
 - Hematokrit erkeklerde <%40, kadınlarda <%35
 - Yükselmiş ALP, GGT, SGOT, kalsiyum seviyeleri

Metastazların Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri (1,3,4)

- Her olguda mutlaka toraks BT çekilmelidir. Toraks BT, karaciğer ve sürrenal-lere metastazı göstermek açısından üst batını kapsamlı, kontrastlı ve mümkünse çok kesitli olmalıdır.
- Küratif tedavi planlanan klinik evre Ia olgularda mediastinal ve uzak metastaz araştırması için PET/BT çektirilebilir (öneri 2B)
- Klinik evre Ib - III b olgularda mediastinal ve uzak metastaz araştırması için PET/BT çektirilmelidir. (öneri 2A)
- PET/BT de pozitif bulgular, şüphe halinde diğer radyolojik yöntemlerle veya patolojik olarak doğrulanmalıdır.

Kemik Metastazı (5,6,7,8)

- PET/BT kemik metastazı araştırılmasında kemik sintigrafisine kıyasla benzer duyarlılıkta bulunmuş fakat özgüllüğü istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. (öneri 2A)
- Kemik metastazı değerlendirmesinde Serum ALP yüksekliği ve hiperkalsemi

özgüllüğü düşük, duyarlılığı yüksek bulunan laboratuvar metodlarıdır. (öneri 2A)

- Fokal kemik ağrısı ve kemik duyarlılığı kemik metastazı değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. (öneri 2A)
- Düz kemik grafisi ve MR kemik metastazı değerlendirilmesinde diğer yardımcı metodlar olarak kullanılabilir. (öneri 2A)
- Her türlü araştırmaya rağmen, halen kemik metastazı şüphesi varsa kemik biyopsisi ile patolojik olarak değerlendirilmelidir.
- PET/BT çekim alanına girmeyen bölgelerde kemik ağrısı veya duyarlılığı gibi bulgu varsa bu bölgelerin de PET/BT çekimine dahil edilmesi istenmelidir.

Beyin Metastazı (1,9,10)

- Beyin MR, merkezi sinir sistemi(MSS) semptom veya bulguları olan tüm olgularda istenmelidir. (öneri 2A)
- MSS semptom veya bulguları olmasa bile Evre II'den itibaren tüm olgularda beyin MR istenmelidir. (öneri 2A)
- PET/BT beyin metastazı değerlendirilmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü beyin MR'dan daha düşüktür.

Sürrenal Metastazı (1, 4, 11, 12)

- PET/BT, sürrenal bölgesindeki 15 mm'den büyük lezyonların değerlendirilmesinde daha etkilidir. (öneri 2 A)
- İ.V iyotlu kontrast madde verilmeden yapılmış PET/BT'de sürrenal lezyonunun dansitesi 10 HÜ'den az ise, FDG tutup tutmadığına bakmaksızın adenom olarak değerlendirilmelidir.
- Sürrenal lezyonu BT'de 10 HÜ'den fazla dansitede ve FDG tutulumu karaciğerden daha fazla ise, metastaz olarak kabul edilebilir veya biyopsi yapılır.
- Sürrenal lezyonu BT'de 10 HÜ'den fazla dansitede ve karaciğerden daha az FDG tutulumu varsa arada olgu olarak kabul edilmelidir. Sürrenal protokollü BT (dinamik BT) ya da yağ baskılı MR, soliter lezyonda ise kür elde edilebilecek olgularda öncelikle perkütan biyopsi yapılmalıdır (8-12). (öneri 2B)

Karaciğer Metastazı (13, 14, 15)

Karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde PET/BT genellikle yeterlidir. (öneri 2A)

Hemanjiyom veya basit kistlerin değerlendirilmesinde kontrastlı BT (veya ultra-son) kullanılabilir.

Görüntüleme metodları ile karaciğer metastazından emin olunamayan durumlarda biyopsi yapılmalıdır.

Plevra-Akciğer Metastazı (16,17,18,19)

- Akciğer metastazları ve malign plevral sıvı değerlendirilmesinde PET/BT kullanılabilir. (öneri 2A)
- Şüpheli durumlarda veya küratif cerrahi tedavi planlandığında patolojik doğrulama yapılmalıdır.
- Plevral sıvı veya perikardiyal sıvı varlığında torasentez veya perikardiyosentez yapılmalıdır. (öneri 2A)
- Plevral sıvı sitolojisi negatif olduğu durumda malignite kuşkusu varsa VATS yapılmalıdır. (öneri 2A)

TNM Sınıflaması

Geriyeye Dönük Yayınlanmış Raporlar:

- a. UICC'nin (Union Internationale Contre le Cancer - International Union Against Cancer) 1996 yılı raporu: İlk TNM Sınıflandırma önerisidir.
- b. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 1973 yılı raporu: 2155 hastanın veri tabanı kullanılarak oluşturulmuştur. T3N2 en ileri evreler olarak belirtilmiştir. Evreler I-II ve III olarak düzenlenmiştir.
- c. AJCC/UICC 1986 raporu: 3753 hastanın veri tabanı ele alınmıştır. T4 ve N3 ile evre IV eklenmiştir. Evre III, a ve b olarak iki alt gruba ayrılmıştır.
- d. 1992 raporu: Aynı lob nodülün T değerini bir derece arttırması ve diğer lobdaki nodülün T4 olarak kabul edilmesi önerilmiştir.
- e. AJCC/UICC 1997 raporu: 5319 hasta veri tabanına göre hazırlanmıştır. Evre I ve II'ye a ve b olarak iki alt grubun oluşturulması, aynı lob satelit nodülün T4 olması, başka lob nodülün M1 olması kabul edilmiştir.
- f. IASLC/AJCC/UICC 2009 raporu: 100.869 hasta verisi ile oluşturulmuştur. 81.015 olgu değerlendirmeye uygun bulunmuştur. KHAK olguları çıkartıldığında, 67.725 olgu raporun tabanını oluşturmuştur. Sadece klinik evrelendirme yapılan olgu sayısı 53.646, patolojik evrelendirme yapılan olgu sayısı 33.933 ve her ikisi bir arada yapılan olgu sayısı 20.006'dır.

Yeni Evreleme:

IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında, Malign Tümörlerin Yedinci TNM Sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışıldı. Temmuz 2009'da San Francisco'da kabul edildi.

IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda bir değişiklik yapılmadı. Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

1. T (Primer tümör):

- Tx primer tümörün belirlenmemesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- T0 primer tümör kanıtı yok.
- Tis karsinoma in situ.
- T1 en büyük çapı ≤ 3 cm. olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örn., ana bronşda invazyon yok)*.
- T1a tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm.
- T1b tümörün en büyük çapı > 2 cm. ancak ≤ 3 cm.
- T2 tümörün en büyük çapı > 3 cm. ancak ≤ 7 cm. olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
 - Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm.
 - Visseral plevra invazyonu.
 - Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
- T2a tümörün en büyük çapı > 3 cm. ancak ≤ 5 cm.
- T2b tümörün en büyük çapı > 5 cm. ancak ≤ 7 cm.
- T3 tümörün en büyük çapı > 7 cm. veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler).
- T4 tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküran larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması.

2. N (Bölgesel lenf bezleri):

- Nx bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N0 bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- N1 aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
- N2 aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- N3 karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

3. M (Uzak metastaz):

- Mx uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M0 uzak metastaz yok.
- M1 uzak metastaz var.
- M1a karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**
- M1b uzak metastaz.

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Bu dağılıma göre N , T ve M dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	N0	N1	N2	N3
T1a (<2 cm.)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b (2-3 cm.)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a (3-5 cm.)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b (5-7 cm.)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3				
(7 cm.)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invazyon	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
Aynı lob nodül	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4				
Yaygın invazyon	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
Diğer lob nodül	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (Plevral sıvı)	IV	IV	IV	IV
Karşı akciğer nodül	IV	IV	IV	IV
M1b (Uzak metastaz)	IV	IV	IV	IV

Bu veriler sonucunda IASLC yeni evrelerin şu şekilde olmasını önermektedir:

- Gizli karsinom Tx N0 M0
- Evre 0 Tis N0 M0
- Evre IA T1a N0 M0
T1b N0 M0
- Evre IB T2a N0 M0
- Evre IIA T1a N1 M0
T1b N1 M0
T2a N1 M0
T2b N0 M0
- Evre IIB T2b N1 M0
T3N0 M0
- Evre IIIA T1 N2 M0
T2N2 M0
T3N1 M0
T3N2 M0

- Evre IIIB
T4N0 M0
T4N1 M0
T4 N2 M0
Herhangi T N3 M0
- Evre IV
Herhangi T Herhangi N M1a
Herhangi T Herhangi N M1b

Preoperatif Değerlendirme

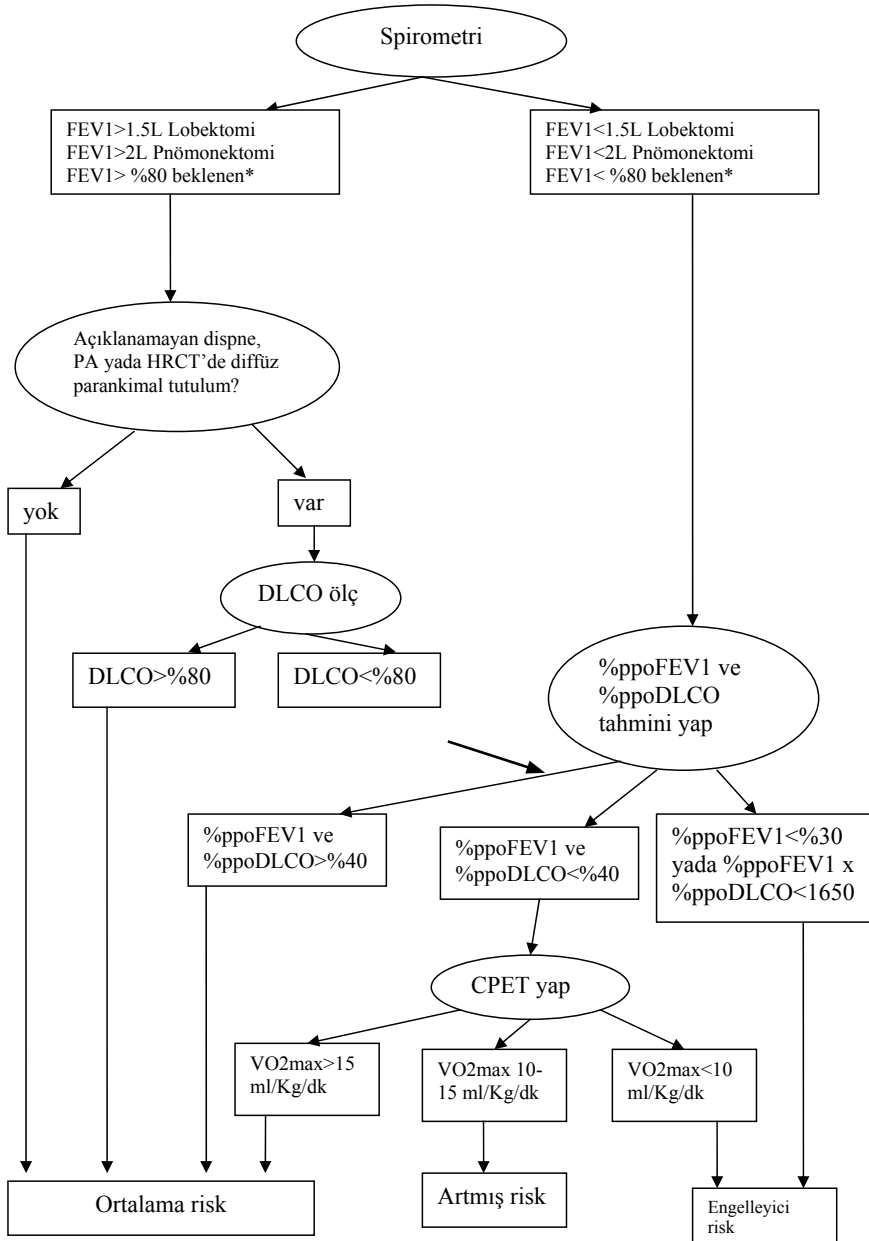
Solunum Fonksiyonları

1. Pnömonektomi için postbronkodilatatör FEV1>%80 (pred) veya FEV1>2L; Lobektomi için de FEV1>1.5L ise ve hastada, interstisyel akciğer hastalığı ve/veya kardiyovasküler hastalık yok ise, cerrahi uygulanabilir.
2. Yukarıdaki kriterleri doldurmayan hastalarda DLCO ölçümü ve kantitatif perfüzyon sintigrafisi yapılarak tahmini postoperatif değerler belirlenmelidir. **Tahmini postoperatif FEV1, 0.8L (veya %40 pred), DLCO %40, SaO2>%90 ise, kabul edilebilir bir operatif mortalite ile (%0-15) cerrahi uygulanabilir.** Tahmini postoperatif FEV1<%40 (pred) veya DLCO<%40 (pred) olan olgularda morbidite ve mortalite riski yüksektir. Daha ileri değerlendirmeye gereksinim vardır.
3. İlk iki basamakta mortalite riski tam belirlenememiş, ancak yine de rezeksiyon düşünülen olgularda standart kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO2max) belirlenmelidir. Post-op beklenen FEV1<%40 veya DLCO<%40 ve VO2max<15 ml/kg/dk ise morbidite ve mortalite riski yüksektir. FEV1>%40(pred), VO2max>20 ml/kg/dk olan olguların cerrahi riski kabul edilebilir düzeydedir.
4. Eğer kardiyopulmoner test yapılamıyorsa, giderek artan hızda 250 m. yürüme (shuttle) testi, 1-2 kat merdiven çıkma, 6 dakika yürüme gibi basit egzersiz testleri yaptırılmalıdır. İki denemede shuttle testini tamamlayamayanlarda ve bir kat merdiven çıkamayanlarda cerrahi risk yüksektir. **Egzersiz ile >%4 desatüre oluyorsa cerrahi ile morbidite ve mortalite riski yüksektir.**
5. Üst lobda amfizemi olup, aynı bölgede tümörü olan hastalarda, FEV1>%20(pred) ve DLCO>%20 (pred) olması durumunda LVRS ve rezeksiyon cerrahisi kombine olarak uygulanabilir.

Kardiyovasküler Yeterlilik

1. Bütün preoperatif hastalarda EKG çekilmelidir.
2. Duyulabilen üfürümü olan bütün hastalarda ekokardiografi çekilmelidir.

3. Son 6 haftada miyokard infarktüsü (MI) geçirenlerde akciğer rezeksiyonu yapılmamalı, 6 ay içinde geçirilmiş MI'nın ameliyat riskini artırdığı bilinmelidir.
4. Daha önce koroner "by-pass" geçirenlerde akciğer rezeksiyonu yapılabilir, ancak diğer hastalar gibi muhtemel yeni kardiyak risk faktörleri göze alınarak değerlendirilmelidir.
5. Koroner anjiyografide belirgin tıkanıklığı olan hastalarda akciğer rezeksiyonundan önce koroner "by-pass" yapılmalıdır.
6. Belirgin kardiyak hastalığı olan hastalar mutlaka pre-operatif kardiyolojik değerlendirmeye (egzersiz EKG testi ve ekokardiyografiyle) alınmalıdır.
7. Akciğer kanserli hastalarda cerrahi öncesi kardiyak ve pulmoner riskleri bir arada değerlendiren kardiopulmoner risk indeksi hesaplanması faydalıdır.
8. Öncesinde inme, geçici serebral iskemik atak, karotis yetersizliği hikâyesi olanlarda cerrahi öncesi karotis doppler incelemesi yapılmalı, nöroloji ve damar cerrahisi konsültasyonu yapılmalıdır.



*Akciğer harabiyeti olmayan olgularda

DLCO:

CPET:

VO2max:

FEV1:

Prognoz Değerlendirmesi

- Perioperatif morbidite artan yaş ile artar. Akciğer rezeksiyonuna gidecek yaşlıların perioperatif yoğun bakım-destek gereksinimi daha fazladır. Preop diğer hastalıklar dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.
- Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekielerde daha genç hastalarda olduğu kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir.
- Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi yüksektir. Pnömonektomiye uygunluğu belirlemede yaş dikkate alınmalıdır.
- Preoperatif kilo kaybı % 10 veya ECOG-WHO performans > 2 olanlarda prognoz kötüdür. Birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı yüksektir.
- Serum albumin düzeyi < 3 gr/ dl, vücut kitle indeksi < 18.5 olanlarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı yüksektir.

Tarama

Akciğer kanseri taramasında düşük doz spiral BT ile gerçekleştirilen pilot çalışmalarda yeni tanı alan olgularda % 80-92 oranında evre 1 saptanan akciğer kanseri bulunduğu bildirilmiştir (1,2). Ancak, mortaliteye etkisi bilimsel olarak kanıtlanmadığından halen standart tarama yöntemi olarak önerilmemektedir (3,4).

(öneri derecesi 3)

Ancak, hasta risk grubunda ise (yoğun tütün kullanımı, ailede kanser öyküsü, 40 yaş üstü) yakın takibinin erken tanı amacıyla yapılması önerilir. (5)

Soliter Pulmoner Nodül

Soliter pulmoner nodül (SPN) tek, yuvarlak, iyi sınırlı, 3 cm. veya daha küçük ve tamamen havalanan akciğer ile çevrili radyografik opasiteler olarak tanımlanır.

İlgili herhangi bir atelektazi, hiler dolgunluk veya plevral effüzyon gibi ek bulgular yoktur. Coin lezyon tanımı kullanılmamalıdır, çünkü nodüller bozuk para değil küre şeklindedir. Soliter nodülü olan hastalar tipik olarak asemptomatiktir. 3 cm. den büyük fokal pulmoner lezyonlara akciğer kitlesi denir ve aksi kanıtlanmadıkça bronkojenik karsinom olabilecekleri kabul edilir.

Ayrıca küçük subsantimetrik nodülleri de klasik SPN den ayırmalıyız. Çünkü 1 cm. altında olanlar daha büyüklere göre çok daha az malignite riski taşır, görüntüleme yöntemleri ve iğne biopsisi ile yaklaşım ve tanıları zordur.

SPN'nin önemi; malign nodüllerin, bronkojenik karsinomun potansiyel teda-

vi edilebilir kısmını oluşturmasındandır. İlerlemiş olanların aksine klinik evre 1A (T1N0M0) hastaların %60'ından fazlası tedaviden 5 yıl sonra hayatta olacaklardır.

Çoğu ABD'de yapılan PET araştırmalarında en sık benign SPN nedenleri şunlardır;

1. %25 iyileřmiř veya nonspesifik granölom
2. %15 aktif granölomatoz enfeksiyonlar (Tbc, koksidomikoz, histoplazmoz, kriptokokkoz ve aspergilloz)
3. %15 hamartom
4. Nadir sebepler;
 - Nonspesifik inflamasyon ve fibrozis
 - Akciğer absesi
 - Round pnömoni
 - Round atelektazi
 - Bronkojenik kistler
 - İyileřmiř pulmoner infarktlar
 - Fokal hemoraji
 - Hemanjiomlar
 - Arteriovenöz malformasyonlar

En sık malign SPN nedenleri

1. Adenokarsinom (47%)
2. Squamous cell carcinoma (22%)
3. Soliter metastaz (8%)
4. Ayrım yapılmamış non-small cell carcinoma (%7)
5. Small cell lung cancer (SCLC) [4%]
6. Bronchioloalveolar cell carcinoma (4%)
7. Nadir sebepler;
 - Büyük hücreli karsinom
 - Karsinoid tumor
 - İntrapulmoner lenfoma
 - Adenoskuamöz karsinom
 - Adenoid kistik karsinom
 - Malign teratom

SPN tanısı PA AC grafisi değerlendirmesi ile başlamalıdır. Bazen 5-6 mm. civarına kadar nodüller bu yolla saptanabilir. SPN'li tüm hastalarda eski grafiler araştırılmalıdır. Eğer varsa grafilerin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi gerekir ve en az 2 yıldır stabil olan nodüller için bu değerlendirme yeterlidir. Ancak, en az 2 yıl

görüntüleme testlerinde stabil görülen SPN'lerde daha uzun süreli takip gerekebilecek olan durum BT'de buzlu cam görüntüsüdür. Görüntülemelerde bariz büyüme görülen SPN'lerde özel bir kontraendikasyon yoksa doku tanısına gidilmesi gerekir.

PA AC grafisinde görülen belirsiz her SPN'de tercihen nodülden geçen ince kesitler alınmış BT uygun olur. Çünkü BT daha sensitiftir. Morfolojik özellikler tanıya gidilmesine yardımcı olabilir. Fungus topu, kavitesi olan bir SPN olarak görülür, ancak bu malignitede de görülebilir. BT'de küçük, düzgün sınırlı ve yağ dansitesinde görülebilen hamartomlar tanısal olabilir.

BT'de görülen belirsiz her SPN'de, önceki testlerin gözden geçirilmesi gerekir. Renal fonksiyonu normal, PA veya BT'de görülen belirsiz her SPN'de uygun merkezlerde dinamik kontrastlı BT çekilmelidir.

Bariz biçimde benign kalsifik patern gösteren SPN'lerde ek bir teşhis yöntemi ile değerlendirme önerilmez. Çünkü karakteristik olarak diffüz, santral, katmanlı ve popcorn özelliğe kalsifikasyon gösteren SPN'lerin benign olma ihtimali fazladır.

İnvaziv girişim öncesi düşük orta malignite riski olan (5 -60%) ve en az 8-10 mm. büyüklükteki her SPN'de nodül karakteristiğinin anlaşılması için PET-BT önerilir. Yüksek malignite riski (> 60%) olan ve 8-10 mm.'den küçük SPN'de PET önerilmez.

En az 8-10 mm. olan ve küratif tedavi adayı olan SPN'lerde seri BT tarama stratejisi şu durumlarda kabul edilebilir:

1. Klinik malignite riski çok düşükse (< 5%);
2. Klinik malignite riski düşükse (< 30 to 40%) ve lezyon FDG-PET tutmuyorsa veya dinamik kontrast BT de > 15 HU değilse,
3. İğne biopsisi diagnostik değilse ve lezyon FDG-PET tutmuyorsa
4. Tamamen bilgilendirilmiş olan bir hasta nonagresif yaklaşım yöntemini kendisi tercih ederse, bu tür hastalarda en azından 3., 6., 12., ve 24. aylarda seri BT ler ile değerlendirme yapılmalıdır.

En az 8-10 mm. olan ve küratif tedavi adayı olan SPN'de TTİA ve bronkoskopi yapılması ise şu koşullarda uygundur:

1. Klinik görüntüleme yöntemlerindeki bulgular uyumsuz ise, örneğin malignite ihtimali yüksek, ancak lezyon FDG-PET tutmuyorsa,
2. Özel bir tedavi gerektiren benign bir tanıdan şüpheleniyorsa (örn. tüberküloz),
3. Tamamen bilgilendirilmiş olan bir hasta cerrahi öncesi (özellikle risk yüksekse) malignitenin bir kanıtını isterse.

Genelde periferik nodülü olanlarda kontraendikasyon yoksa ilk seçenek BT eşliğinde TTİA olmalıdır. Bronkoskopi ise hava bronkogramı olan ve yeni tekniklerde uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.

Cerrahi

Tanısı konamamış SPN'de cerrahi altın standarttır. En az 8-10 mm. ve tanısı belirsiz olan SPN'de pek çok durumda cerrahi tanı önerilir:

1. Klinik malignansi ihtimali orta-yüksek (> 60%) ise,
2. Lezyon FDG-PET tutuyorsa,
3. Tamamen bilgilendirilmiş olan bir hasta definitif bir cerrahi prosedürü tercih ederse.

Akciğerin 1/3 periferinde yerleşmiş, bronkoskopi veya TTİA ile ulaşılamayan, tanısı belirsiz olan SPN'de hastaya cerrahi uygulanacaksa, VATS ile tanısal wedge rezeksiyon en uygun yöntemdir. Ancak, bu yöntemle ulaşılamayan, özellikle santrale yakın ve tanısı konamamış SPN'lerde, tanısal torakotomi yöntemi uygulanmalıdır.

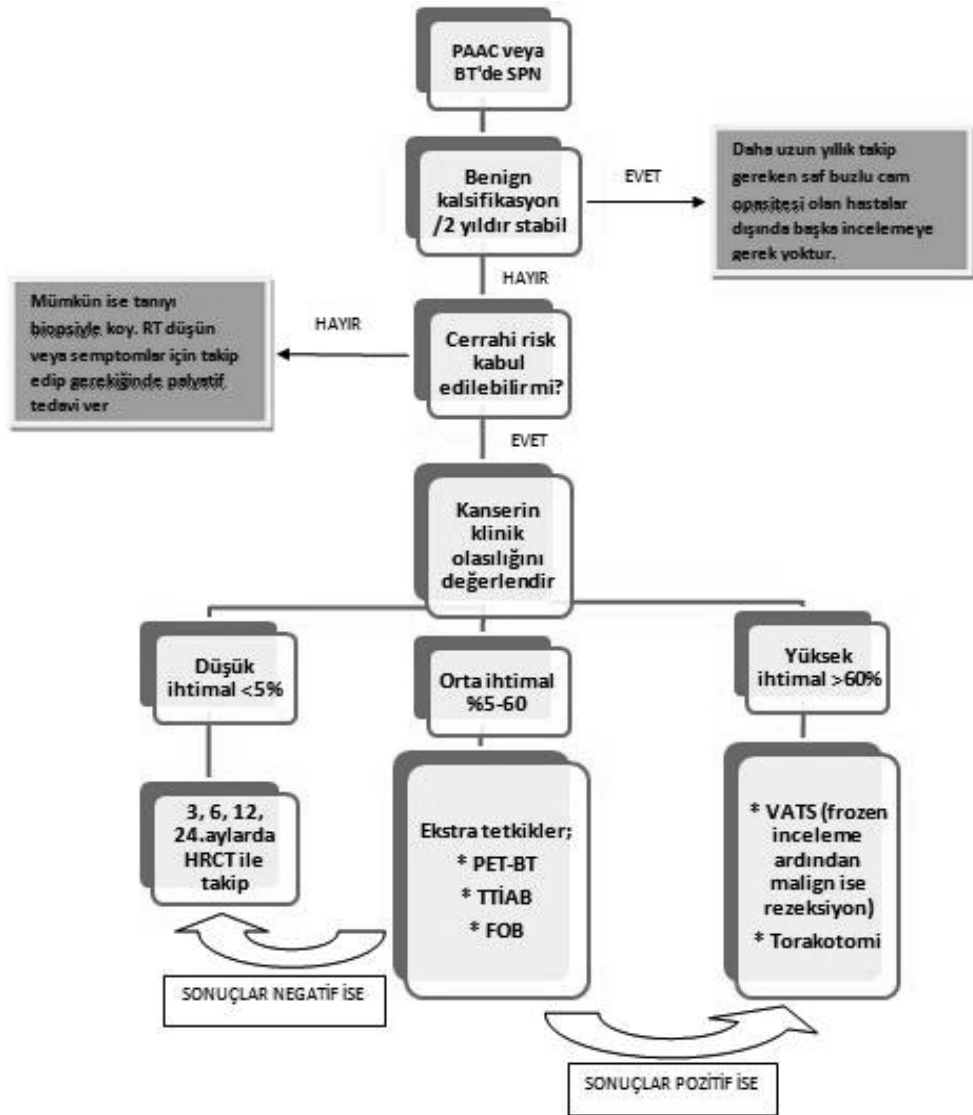
SPN için VATS ile wedge rezeksiyon yapılan hastada frozenda kanser çıkarsa aynı anestezi periyodunda ameliyata devam edilir. Ancak, multipl LN tutulumunu veya kapsül invazyonunu ekarte etmek için ulaşılabilen istasyonlardaki LN ları frozen ile incelenmelidir. Devamında da sistematik mediastinal lenf nodu örnekleme veya disseksiyonu ile anatomik rezeksiyon yapılabilir. Bazı durumlarda (lobektomi için sınırda) wedge rezeksiyon ve/veya segmentektomi ile birlikte sistematik mediastinal lenf nodu örnekleme veya disseksiyonu yeterli olabilir.

SPN'lü hastanın takibinde, kesin olarak büyüdüğüne dair kanıt varsa, TTİA, bronkoskopi veya cerrahi rezeksiyon ile (VATS veya torakotomi) kesin doku tanısı konmalı ve sonuca göre tedavi biçimi seçilmelidir. Küratif tedavi için aday olmayan, subsantimetrik nodülü olan hastalarda ise sınırlı takip (12 ay içinde) veya semptomlar geliştiğinde takip önerilir.

SPN'li hastalarda, soliter pulmoner metastaz tanısı konursa, ekstrapulmoner malinite kanıtı yoksa ve daha iyi bir uygun tedavi imkânı yoksa pulmoner metastazektomi yapılması gerekir. Genelde wedge rezeksiyon parankimal cerrahi sınırlar temiz olmak şartıyla yeterlidir.

SPN olan ve intraoperatif frozen inceleme ile KHAK tanısı alan hastalarda, ulaşılabilen LN ları frozen ile incelenmelidir. Nodal tutulum kanıtı yoksa ve hasta rezeksiyonu tolere edebilecekse, aynı anestezi periyodunda sistematik mediastinal lenf nodu örnekleme veya disseksiyonu ile anatomik rezeksiyon (lobektomi) önerilir. Cerrahi ardından hastaya adjuvant KT verilmelidir.

SPN olup, cerrahi aday olamayan ve bir tedavi yöntemini tercih eden hastalarda kontraendikasyon yoksa Akciğer kanseri tanısının biopsi ile tasdik edilmesi gerekir. Malign SPN olan ve cerrahi aday olamayan hasta tedaviyi tercih ederse, external-beam radiation, radiofrequency ablation veya stereotactic radiosurgery gibi klinik deneysel tedavilere yönlendirilmesi önerilir.



Konsensus Önerileri:

- PA AC grafisinde soliter pulmoner nodül (SPN) saptanan hastalarda önceki grafiler irdelenmelidir.
- Eski görüntülere göre bariz büyüme varsa doku tanısına gidilmelidir. (Öneri 2a)
- Eski grafiler incelendiğinde en az 2 yıl stabil görülen SPN'lerde ek bir değerlendirme gerekmez. (BT'de buzlu cam görüntüsü olanlar hariç tutulmalıdır) (Öneri 2b)
- Görüntüleme yöntemlerinde belirgin biçimde benign kalsifikasyon gösteren SPN'lerde ek bir değerlendirme önerilmez. (Öneri 2a)
- PA AC grafisinde görünen her SPN için tercihen nodülden geçen ince kesitli bt çekilmelidir.
- PA AC grafisinde veya toraks BTde görülen tanısı bilinmeyen her SPN'de, böbrek fonksiyonu normal ise, uygun merkezlerde dinamik kontrastlı toraks-BT çektirilebilir. (Öneri 2a)
- Düşük- orta malignite riski olan (5 -60%) ve 8-10 mm'den büyük her SPN'de, nodül karakteristiğinin anlaşılması için PET-BT önerilir. (Öneri 2a)
- Yüksek malignite riski olan (> 60%) ve 8-10 mm'den küçük SPN'de pet önerilmez. (Öneri 2b)
- 8-10 mm'den büyük olan SPN'lerde TTİA ve bronkoskopi yapılması şu koşullarda uygundur:
 1. Klinik ile görüntüleme yöntemlerindeki bulgular uyumsuz ise (örneğin malignite ihtimali yüksek, ancak lezyon FDG-PET tutmuyorsa),
 2. Özel bir tedavi gerektiren benign bir tanıdan şüpheleniyorsa (TBC),
 3. Tamamen bilgilendirilmiş olan bir hasta cerrahi öncesi tanı isterse,
- Genelde periferik nodülü olanlarda kontrendikasyon yoksa ilk seçenek BT eşliğinde TTİAB olmalıdır.
- Bronkoskopi ise hava bronkogramı olan ve yeni tekniklerde uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır. (Öneri 2a)
- 8-10 mm'den büyük ve küratif tedavi adayı olan SPN'lerde toraks-BT ile seri takip şu durumlarda kabul edilebilir:

1. Klinik malignite riski çok düşükse (< 5%);
 2. Klinik malignite riski düşük ve lezyonun FDG-PET tutulumu yoksa veya dinamik kontrast BT'de <15 hu (hounsfield unit) tutuyorsa,
 3. İğne biyopsisi diagnostik değilse,
 4. Tamamen bilgilendirilmiş olan bir hasta takip seçeneğini kendisi tercih ederse,
- Bu tür hastalarda en azından 3., 6., 12., ve 24. aylarda seri BT'ler ile değerlendirme yapılmalıdır (Öneri 2a)
 - <8-10 mm nodülü olup, kanser için risk faktörü olan hastalarda tercihen düşük doz BT ile takip yapılmalıdır. (Öneri 2b)
 - Takip esnasında kesin olarak büyüdüğüne dair kanıt olan hastalarda TTİAB, bronkoskopi veya cerrahi rezeksiyon ile (vats, torakotomi) kesin doku tanısı konmalıdır. (Öneri 2a)
 - Tanısı konamamış SPN'de cerrahi altın standarttır. Cerrahi yöntemlerle tanı konmasının en sık tercih edildiği durumlar şunlardır:
 1. Klinik malinite olasılığı orta veya yüksek (>%60)
 2. FDG-PET görüntülemeye hipermetabolik nodül
 3. Tam bilgilendirilmiş hastanın kesin tanı prosedürlerini tercih etmesi (Öneri 1)
 - Akciğerin 1/3 dış kesiminde olan ve 2 cm ve küçük SPN'lerde cerrahi yöntem uygulanacaksa vats ile tanısız wedge rezeksiyon tercih edilmelidir. (malign ve benin SPN'lerde vats'ın sensitivite ve spesifitesi %100'dür. torakotomiye oranla ağrı ve mortalite oranı düşüktür.) (Öneri 2a)
 - Bronkoskopi, TTİAB, vats için uygun olmayan ve tanısız işlem yapılması gereken hastalara tanısız torakotomi önerilir.
 - Vats veya torakotomide malignite saptanan SPN'li olgulara, lobektomi için sınırdaki ise kesin tedavi amacıyla wedge rezeksiyon / segmentektomi+ MLND / MLNS yapılabilir.
 - frozen ile parankimal cerrahi sınırların temiz olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. (Öneri 2a)
 - Tanısız amaçla vats veya torakotomi uygulanan SPN'li hastalarda frozen inceleme ile KHAK tanısı konursa, aynı anestezi altında anatomik rezeksiyon+ MLND/MLNS önerilir.

- Ancak, hastanın rezeksiyonu tolere edebilmesi ve ulaşılabilir mediastinal lenf nodlarının tutulumunun olmaması (frozen ile) gerekir.
- Cerrahiye takiben adjuvan KT ve profilaktik kaniyal RT önerilir. (Öneri 2a)
- Tanısı malign olarak konmuş SPN'li hastada cerrahi uygulanamıyorsa, external beam RT, radiofrequency ablation veya klinik çalışma olarak stereotaktik radiosurgery önerilir.
- Periferik tümör, < 5 cm ve ln tutulumunun olmaması önerilir. (Öneri 2b)
- Vats veya torakotomi ile tanısal amaçla wedge rezeksiyon yapılan SPN'lerde frozen ile benin veya soliter metataz saptanırsa, wedge rezeksiyon tedavi için yeterlidir. (Öneri 2a)

KAYNAKLAR

1. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003; 348:2535– 2542
2. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. Chest 2003; 123(suppl):89S–96S
3. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). Chest 2007; 132:94S–107S
4. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111:1710–1717
5. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, et al. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. Radiology 1993; 186:129–132
6. Dewan NA, Gupta NC, Redepening LS, et al. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules: potential role in evaluation and management. Chest 1993; 104:997–1002
7. Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology 1993; 188:487–490
8. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, et al. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions: a comparative risk-benefit analysis. Chest 1995; 108:441–446
9. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, et al. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110:130 –139; discussion 139–140
10. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, et al. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. Chest 1997; 112:416–422
11. Prauer HW, Weber WA, Romer W, et al. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. Br J Surg 1998; 85:1506–1511
12. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. Arch Intern Med 1997; 157:849–855

13. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128:2490–2496
14. Quekel G, Kessels A, Goei R, et al. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; 115:720–724
15. Ravin CE, Chotas HG. Chest radiography. *Radiology* 1997;204:593–600
16. Weiss W. Tumor doubling time and survival of men with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1974; 65:3–8
17. Bach PB, Silvestri GA, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007; 132:69S–77S
18. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* 1986; 160:313–317
19. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122:15–20
20. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Small lung tumors with the size of 1 cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer* 2004; 44: 43–51
21. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* 2000; 29:105–124
22. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914–924
23. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362:593–597
24. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45:19–27
25. Fletcher JW. PET scanning and the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14:268–274
26. Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1982; 81:665–671
27. Levine MS, Weiss JM, Harrell JH, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1988; 93: 1152–1155
28. Cortese DA, McDougall JC. Biopsy and brushing of peripheral lung cancer with fluoroscopic guidance. *Chest* 1979; 75:141–145
29. Reichenberger F, Weber J, Tamm M, et al. The value of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Chest* 1999; 116:704–708
30. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117:1049–1054
31. Bandoh S, Fujita J, Tojo Y, et al. Diagnostic accuracy and safety of flexible bronchoscopy with multiplanar reconstruction images and ultrafast Papanicolaou stain: evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2003; 124:1985–1992
32. Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2005; 128:3551–3557
33. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, et al. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest* 2006; 129:988–994
34. Wright G, Manser RL, Byrnes G, et al. Surgery for nonsmall cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2006; 61:597–603
35. Holty JE, Gould MK. When in doubt should we cut it out? The role of surgery in non-small cell lung cancer. *Thorax* 2006; 61:554–556

36. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, et al. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:825– 830; discussion 830–822
37. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:213–216; discussion 216–217
38. Allen MS, Deschamps C, Lee RE, et al. Video-assisted thoracoscopic stapled wedge excision for indeterminate pulmonary nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1048–1052
39. McKenna RJ Jr, Fischel RJ, Wolf R, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for bronchogenic carcinoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10:321–325
40. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: implications for preoperative marking. *Chest* 1999; 115:563– 568
41. Eichfeld U, Dietrich A, Ott R, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodules after computed tomography-guided marking with a spiral wire. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:313–316; discussion 316–317
42. Sortini D, Feo CV, Carcoforo P, et al. Thoracoscopic localization techniques for patients with solitary pulmonary nodule and history of malignancy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:258 –262; discussion 262
43. Marchevsky AM, Changsri C, Gupta I, et al. Frozen section diagnoses of small pulmonary nodules: accuracy and clinical implications. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1755–1759
44. Martini N, Ginsberg RJ. Treatment of stage I and stage II disease. In: Aisner J, Arriagada R, Green MR, et al, eds. *The comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996; 338–350
45. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114:675–680
46. Watanabe A, Koyanagi T, Obama T, et al. Assessment of node dissection for clinical stage I primary lung cancer by VATS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:745–752
47. McKenna R Jr. Vats lobectomy with mediastinal lymph node sampling or dissection. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:223–232
48. McKenna RJ, Wolf RK, Brenner M, et al. Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1903–1908
49. Watanabe A, Koyanagi T, Ohsawa H, et al. Systematic node dissection by VATS is not inferior to that through an open thoracotomy: a comparative clinicopathologic retrospective study. *Surgery* 2005; 138:510–517
50. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1087–1093; discussion 1093– 1084
51. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer: Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615– 622; discussion 622–613
52. Ikeda N, Maeda J, Yashima K, et al. A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1011–1016
53. Sadoff J, Detterbeck F. Pulmonary metastases from extrapulmonary cancer. In: Detterbeck F, Rivera M, Socinski M, et al, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; 450–464
54. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 2004; 125: 2175–2181
55. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic

- analyses based on 5206 cases; the International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37-49
56. Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-488
 57. Meyer JA, Comis RL, Ginsberg SJ, et al. Selective surgical resection in small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:243-248
 58. Meyer JA, Comis RL, Ginsberg SJ, et al. Phase II trial of extended indications for resection in small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83:12-19
 59. Leo F, Pastorino U. Surgery in small-cell lung carcinoma: where is the rationale? *Semin Surg Oncol* 2003; 21:176-181

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

KHDAK Tedavisi

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi, KHDAK hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Hastalığın durumuna bağlı olarak tek başlarına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Cerrahi olarak evrelenen hastaların %20'si evre II; %15'i evre IIIA; %15'i evre IIIB ve %40'ı evre IV'tür. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları T1, N0 hastalıkta %67, T2, N0 hastalıkta %57; evre IIA'da %55, evre IIB'de %38-39; evre IIIA'da %23-25, evre IIIB'de %37 ve evre IV hastalıkta %1'dir. (1)

KHDAC kanserinin tedavisinde son yıllarda olan en önemli gelişmeler aşağıda özetlenmiştir.

Cerrahi

Genel olarak evre I ve evre II hastalığı olan hastalar için cerrahi; kür elde etmede en iyi şanstır. Cerrahi prosedür, hastalığın yaygınlığı ve hastanın kardiopulmoner rezervine göre belirlenir. Anatomik olarak uygunsu ve negatif sınır elde edilebilecek rezeksiyon uygulanabileceksa akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon (sleeve lobektomi) pnömonektomiye tercih edilmektedir. Aksi takdirde fizyolojik olarak mümkünse lobektomi veya pnömonektomi yapılabilir. (2,3) Segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi akciğer koruyucu cerrahilerin ciddi ölçüde azalmış pulmoner fonksiyonu olan ve başka türlü cerrahi adayı olamayan hastalarda yararlı olup olmadığı tartışmalıdır. (3) Eğer bir torasik cerrah tarafından evre I ve II hastalar medikal inoperabl kabul edilirse, bu hastar potansiyel olarak küratif tedavi almak durumundadır. (3)

Radyoterapi

BT veya BT/pozitron emisyon tomografi (PET) ile modern 3-boyutlu konformal RT tekniklerine dayanan tedavi planlaması tüm hastalarda kullanılabilirdir. Akciğerler, özofagus, kalp, karaciğer, böbrek ve spinal kord doz volüm histogramları (DVH), normal dokuya toksisiteyi en aza indirmek için kullanılmalıdır. Uygun olduğu sürece, solunum tutma teknikleri (4-boyutlu BT veya solunum tutma gibi) radyoterapi planlaması ve uygulamasında kullanılmalıdır. Tedavi planlaması tedavi pozisyonunda alınan BT görüntüleri ile yapılmalıdır. Mümkünse hedef ve normal doku ayırımının iyi çizilebilmesi için tanısal veya simülasyon BT için IV kontrast kullanılmalıdır. Tedavi planlamasında PET/BT, atelektazisi olan olgularda gros tümör volümü (GTV) çiziminde tek başına BT'ye göre daha tercih edilir.

Genellikle, çoğu hastaya 4-10 MV arası foton ışın enerjisi önerilmektedir. Eğer büyük bir tümör mediasteni içeriyor ise veya hasta seperasyonunun 20 cm.'den daha fazla olduğu büyük ve proksimal bir lezyondan oluşan primer bir tümörse 15 mV veya 18 MV foton enerjisi de kullanılabilir. Eğer tümör vertebra korpusuna fikse ise, superior sulkusta ise veya bilateral mediasteni içeriyor ise, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) normal dokulara fazla dozu engellemek amacı ile kullanılabilir. Elektif nodal tedavi yapmaksızın tutulu alan radyoterapinin yüksek doza göre daha az toksisite, sağkalım avantajı ve izole nodal relaps için azalmış riske neden olduğu gösterilmiştir. (4,5)

Daha önce belirtildiği üzere, cerrahi evre I veya evre II hastalığı olan hastalarda kür için en iyi şansı oluşturmaktadır. Komplet olarak rezeke KHDAK'li hastalarda adjuvan kemoterapinin erken evre hastalığı olan hastalarda sağkalımı düzelttiği gösterilmiştir. (6) Halen, inoperabl evre III hastalığı olan hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi ardışık tedaviye üstün görünmektedir.

Kemoterapi Sonrası Cerrahi

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması (IALT), tam rezeke edilmiş evre I, II veya III KHDAK'li hastalarda sisplatin-bazlı adjuvan tedavi ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığını gösterdi. Çalışmaya cerrahi olarak rezeke akciğer kanseri olan 1.867 hasta alındı, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi veya ortanca takip süresi 56 ay olan izleme randomize edildi. İzlem ile karşılaştırıldığında adjuvan kemoterapi koluna alınan hastalarda belirgin yüksek sağkalım oranı (5. yılda 44.5% vs 40.4%; ölüm için risk oranı, 0.86; 95% güven aralığı [CI], 0.76 vs 0.98; $P < .03$) ve hastalısız sağkalım oranı (5. yılda 39.4% vs 34.3%; ölüm için risk oranı, 0.83; 95% CI, 0.74 to 0.94; $P < .003$) gözlemlendi. IALT verileri tamamiyle rezeke KHDAK'li hastalarda tedaviden 5 yıl sonra sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin sağkalımda düzelmeye neden olduğunu göstermektedir. Buna karşılık IALT'den gelen yeni veriler 7,5 yıllık takipten sonra kemoterapi kolunda daha fazla ölüm izlendiğini gösterdi. (7)

NCIC CTG JBR. 10 çalışması ve ANITA (Adjuvan Navelbin) Anita çalışmasında, evre IB (T2, N0), II veya IIIA KHDAK'li 840 hasta (ortanca yaş, 59 yaş) adjuvan vinorelbin artı sisplatin veya izlem kollarına randomize edildi. (6) Kemoterapi kolunda grad $\frac{3}{4}$ toksisite ile baş edilse de 7 toksik ölüm bildirildi. Yetmiş altı aylık takip sonrası ortanca sağkalım kemoterapi grubunda 65.7 ay, izlem grubunda 43.7 ay idi. Kemoterapi, evre I hastalıkta bir fayda sağlamasa da, tamamiyle rezeke evre II ve IIIA hastalığı olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalımda belirgin düzelmeye sağladı. Bazı klinisyenler, çalışmaların sayısı ve kullanım miktarına dayanılarak tamamiyle rezeke erken evre KHDAK için vinorelbin/sisplatin tercih edilen rejim olarak kabul etmektedir.

4.584 hastada yapılan yeni bir meta-analizde (akciğer Adjuvan Sisplatin Değerlendirmesi) post-operatif sisplatin-bazlı kemoterapinin sağkalımı 5 yılın üzerine çıkardığını göstermiştir (% 5.4'lük net fayda); ancak kemoterapi rejimleri (vinorelbin, etoposid, diğerleri) arasında bir farklılık gösterilememiştir. Fayda en çok evre II, III hastalığı olan ve iyi performans statüsü olan hastalarda daha fazladır. (8)

CALGB 9633 çalışması T2, N0, M0 evre IB akciğer kanseri olan hastalarda paklitaksel ve karboplatin değerlendirdi; güncellenmiş sonuçları bildirildi. (9) Bu çalışmada 344 hasta (34-81 yaş) rezeksiyondan 4-8 hafta içinde ve ortanca takip süresi 54 ay olan izlem koluna veya paklitaksel ve karboplatin koluna randomize edildi. Adjuvan kemoterapi iyi tolere edildi ve kemoterapiye bağlı ölüm gerçekleşmedi. Üç yıllık sağkalım anlamlı olmasına rağmen (79% vs 70%, $P=.045$), genel sağkalım 4. yılda belirgin farklı bulunmadı. CALGB'den gelen orijinal sonuçlar evre I hastalığı olan hastalarda paklitaksel karboplatin rejiminin sağkalımı düzelttiğini gösterdi ise de güncellenmiş sonuçlar sağkalımda düzelmeyi göstermedi (her ne kadar alt grup analizi 4 cm. üzerindeki tümörler için fayda gösterse de). Bu nedenle karboplatin/paklitaksel rejimi sadece sisplatin tolere edemeyen hastalar için önerilmektedir. (10)

Kemoradyoterapi

İnoperabl evre III hastalığı olan hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi ardışık tedaviye üstün görünmektedir (öneri 1).

SWOG (9504)'dan faz II bir çalışma, inoperabl evre IIIB KHDAK'ı olan 83 hastada dosetaksel ile konsolidasyonun yapıldığı eşzamanlı kemoradyoterapiyi (sisplatin/etoposid kullanılarak) değerlendirmiştir. SWOG 9504'ten gelen sonuçlar ortanca 26 aylık sağkalım ve % 29'lük 5-yıllık sağkalım oranı göstermiştir. (11) Ancak, sisplatin/etoposid ile eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası dosetaksel ile konsolidasyonu değerlendiren faz III bir çalışma sonuçları dosetaksel ile düzelmiş sağkalım göstermemiş ve hatta artmış toksisite göstermiştir. (12,13) Evre IIIA veya IIIB KHDAK'lı 203 inoperabl hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışma indüksiyon kemoterapisini takiben sadece radyoterapi veya paklitaksel kullanılarak kemoradyasyonu değerlendirmiştir; ortanca sağkalım sırasıyla 14.1 ay vs 18.7 ay bulunmuştur ($p=0,091$). (14)

Kemoterapi

Platinli rejimler; toksisite, uygulanabilirlik, maliyet açısından biraz farklılık göstermektedir; bu nedenle klinisyenler hastalarına göre tedaviyi kişiselleştirebilmektedir. Yeni kemoterapi rejimleri gelişmesine rağmen, ileri evre inoperabl akciğer kanserinde prognoz halen kötüdür. Diğer karboplatin bazlı tedaviler gemsitabin/carboplatin, dosetaksel/carboplatindir; (15) gemsitabin/dosetaksel başka bir opsiyondur.

Albumin bağlı paklitaksel şu hastalarda paklitaksel veya dosetaksel yerine kullanılabilir: 1) premedikasyona rağmen, dosetaksel veya paklitaksel alırken hipersensitivite reaksiyonu geçiren hastalar 2) standart premedikasyonun (dekzametazon, H2 blokerleri, H1 blokerlerinden oluşan) kontraendike olduğu hastalar. (16,17) İleri evre akciğer kanseri tedavisinde spesifik hedefe yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Bevasizumab vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF)'ünü bloke eden rekombinant bir monoklonal antikordur. Erlotinib EGFR'inin küçük bir molekül inhibitörüdür. Setüksimab EGFR'i hedefleyen monoklonal bir antikordur.

2.006 yılında, FDA anrezektabl, lokal ileri, rekürren veya metastatik yassı epitelium dışı KHDAK'li hastalarda bevasizumabı onaylamıştır. Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG), faz II-III klinik çalışmaların (ECOG 4599) sonuçlarına dayanılarak ileri evre yassı epitel dışı KHDAK'li seçilmiş hastalarda bevasizumabı paklitaksel karboplatin ile kombine olarak önermektedir. (18) Hastalar kemoterapi ile bevasizumabı kombine alabilmesi için aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır: Yassı epitelium dışı KHDAK, hemoptizi öyküsünün olmaması ve tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi metastazının olmaması. Trombositopeni dolayısıyla da kanama riski yüksek olan herhangi bir rejim bevasizumab ile birlikte son derece dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. En azından öncesinde bir kemoterapi rejimi başarısız kaldıktan sonra lokal ileri veya metastatik KHDAK'li hastaların tedavisinde 2004 yılında FDA erlotinibe onay vermiştir. Ancak, erlotinib (kemoterapi ile birlikte veya tek başına) hiç sigara içmemiş ve bilinen aktif EGFR mutasyonu veya gen amplifikasyonu olan ileri evre veya metastatik KHDAK'i olan hastaların birinci seçim tedavisi olarak da verilebilmektedir. (19) Faz III randomize büyük bir çalışma (FLEX) ileri evre KHDAK (hastaların çoğu evre IV hastalığa sahipti)'li hastalarda setüksimab ile veya setüksimabsız sisplatin/vinorelbini değerlendirmiştir. (20) Setüksimab eklemek genel sağ kalımı çok az arttırmıştır (11.3 vs 10.1 ay, P=0.04). Setüksimab ile tedavi kriterleri şunları içermektedir: Evre IIIB (plevral effüzyon)/IV KHDAK, immünohistokimya ile EGFR ekspresyonu (1 pozitif tümör hücreden daha fazla), 18 yaş veya daha fazla ve ECOG PS 0-2. Ayrıca, hastalar daha önce kemoterapi, anti-EGFR tedavisi almamalı veya beyin metastazı olmamalıdır.

EVRE I (T1aN0M0, T1bN0M0, T2aN0M0)

Evre I, Evre IIA, ve Evre IIB (T1-2, N1) Hastalık Pratiğinin önemli kısmında akciğer cerrahisi yapan cerrahi torasik onkolog tarafından tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi kuvvetle önerilmektedir. Komorbite varlığında çapı ve tipine dayanılarak, evre I veya evre II tümörlerin bir kısmına sahip hastalar (T1-2, N1), cerrahi rezeksiyon veya mediastinal nod örnekleme için genellikle adaydırlar. Bazı durumlarda, pozitif mediastinal lenf nodları (N2) cerrahi sırasında tespit edilir; bu durumda, evreleme ve tümör rezektabilitesi için ek değerlendirme yapılmalıdır ve tedavi (örn. mediastinal lenf nodu disseksiyonunu içeren) buna göre yeniden modifiye edilmelidir. Bu nedenle, tedavi T1-2, N2 hastalık için 2 farklı yolu içermektedir: 1) cerrahi eksplorasyon sırasında beklenmedik bir şekilde saptanan T1-2, N2 hastalık ve 2) torakotomi öncesi doğrulanan T1-2, N2 hastalık. İkinci durumda, başlangıç beyin MRI ve PET/CT görüntüleme (eğer daha önce yapılmadı ise) metastatik hastalığı dışlamak için önerilmektedir. Bu durumlarda uygulanacak algoritma aşağıda tanımlanmıştır.

Evre I veya II hastalıkta cerrahi en iyi tedavi şansını sağlamaktadır. Kullanılan cerrahi girişim, hastanın kardiyopulmoner rezervinin yanı sıra hastalığın yaygınlık derecesine de bağlıdır. Cerrahi evreleme sırasında tam mediastinal lenfadenektomi yapılması mı, yoksa lenf nodu örneği alınması mı gerektiği tartışmalıdır. (21) Amerikan Cerrahi Derneği Onkoloji Grubu (American College of Surgeons Oncology Group), bu konuya yönelik olarak N0 (bölgesel lenf nodlarında gösterilebilen bir metastaz yok) veya N1 (ipsilateral peribronşiyal ve/veya hiler bölge lenf nodlarına metastaz, direkt yayım dahil) KHDAK hastalarında pulmoner rezeksiyon sırasında mediastinal lenf nodu örneği alınmasıyla tam lenfadenektomiye karşılaştıran randomize bir çalışma (ACOSOG Z0030) yürütmektedir. Bu çalışmanın primer amacı, rezeksiyon yapılan N0 veya hiler N1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında tam mediastinal lenf nodu disseksiyonunun mediastinal lenf nodu örneği alınmasından daha iyi genel sağkalım sağlayıp sağlamayacağını incelemektir. (22) Bugünkü bilgilerimize göre sistematik mediastinal ve hiler lenf nod disseksiyonu veya sistematik lenf nodu örnekleme yapılmalıdır.

T1, N0 hastalığı ve pozitif cerrahi sınırı (R1, R2) olan hastalarda tedavi opsiyonları şunları içermektedir 1) rezeksiyon; 2) kemoradyasyon (öneri 2B); veya 3) RT (öneri 2B). Her ne kadar kemoterapi opsiyon 1 veya 2'ye eklenebilirse de, bu öneriyi destekleyecek veri eksikliği nedeni ile görüş ayrılıkları çoktur (öneri 3). (23)

Sağ taraf ameliyatlarında

- I. Her olguda 2, 4, 7, 8 no'lu lenf nodları,
- II. Yukarıdakilere ilave olarak orta ve alt lob tümörlerinde 9 no'lu lenf nodu
- III. Orta ve üst lob tümörlerinde 10 no'lu lenf nodu örneklenmeli veya lenf nodu disseksiyonu uygulanmalıdır.

Sol taraf ameliyatlarında

“5-6”, 7, 8, 9 ve 10 numaralı lenf nodları tüm yerleşimler için örneklenmeli veya lenf nodu disseksiyonu uygulanmalıdır.

Tanısı olmayan, ancak evre I olduğu düşünülen hastalarda önce VATS veya mini torakotomi ile lezyon rezektore edilerek frozen patoloji sonucuna göre ameliyat devam etmeli (malignite varlığında) veya sonlandırılmalıdır (lezyonun benign olması durumunda). Tanısı olmayan bu grup hastada frozen patoloji incelemesi ile malignite tanısı kesinleştirilmeden lobektomi yapmaktan sakınılmalıdır.

Evre I'de tam cerrahi rezeksiyon, önerilen tedavi biçimidir. Cerrahi tedavi *kabul etmeyenlerde veya fonksiyonel olarak cerrahiye uygun olmayan hastalarda diğer yöntemler önerilebilir*. STREOTAKTİK RT TERCİH EDİLMELİDİR. YAPILAMADIĞI DURUMLARDA, IMRT VEYA KONFORMAL RT SEÇENEKLER ARASINDADIR. Tümörün rezektabil olup olmadığının, pratikte ağırlıklı olarak akciğer kanseri cerrahisiyle uğraşan toraks cerrahisi tarafından belirlenmesi kuvvetle önerilmektedir. Mevcut komorbiditenin yaygınlık derecesine ve tipine bağlı olarak, evre I tümörleri bulunan hastalar genellikle cerrahi rezeksiyon ve mediastinal nod haritalaması adayı olarak kabul edilirler.

Bazı olgularda, cerrahide pozitif mediastinal nodlar (N2) bulunacaktır, bu noktada evreleme ve tümör rezektabilitesinin yeniden değerlendirilmesi yapılmalı ve tedavi, uygun şekilde örneğin mediastinal lenf nodu disseksiyonunun eklenmesi şeklinde değiştirilmelidir. Lobektomi; segmentektomi ve wedge rezeksiyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağladığından dolayı T1N0M0 tümörlere uygulanması önerilmektedir.

Mediastinal lenf nodunun metastatik olduğu cerrahi girişim sırasında saptanan t1a,t1b,t2a hastalarda ameliyatı rezeksiyon yapmadan sonlandırmak yerine pnömo-nektomi uygulamamak koşulu ile cerrahi rezeksiyona devam etmek ve adjuvan tedavi uygulanması önerilebilir. Segmentektomi veya wedge rezeksiyon; lobektomi yapılmayan, özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde hasta özelliklerine göre uygulanabilir.

Wedge rezeksiyon çok seçilmiş olgularda diğer rezeksiyon yöntemlerinin uygun olmadığı solunum fonksiyonlarının çok kısıtlı olduğu hallerde kullanılabilir. Ancak lokal nüksler fazla ve beklenen yaşam süresi lobektomiye göre kısadır.

Preoperatif kemoterapi sonrası cerrahi araştırma konusudur.

Postoperatif iyileşme ve morbidite üzerindeki olumlu etkilerine dayanarak, VATS cerrahi açıdan rezektabil olan hastalarda, toraks cerrahisinin standart onkolojik ve disseksiyon prensiplerine aykırı bir durum olmadıkça, uygulanabilir bir seçenek olarak yerini almıştır.

Video yardımcı toraks cerrahisi (Video-assisted thoracic surgery; VATS) nispeten yeni olan minimum invaziv bir cerrahi tedavidir ve halen akciğer kanserinin tüm

yönlerinde araştırılmaktadır. (24,44) VATS işlemi; adele koruyucu torakotomiye üstün bulunmamıştır. Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde VATS'tan sonraki uzun süreli sağkalım ve lokal rekürrens, lenf nodu diseksiyonlu VATS'tan sonraki 5 yıllık sağkalım oranı, rutin açık akciğer rezeksiyonuyla elde edilen sonuçlarla benzerdir. (25, 26) Yayınlanan çalışmalar VATS'ın standart torakotomiye göre (veya plerotomiye göre) birçok avantajı olduğunu göstermektedir. (27-30). VATS düşük postoperatif morbidite ve mortalite ile birlikte ve intraoperatif kanama ya da loko-rejyonel rekürrens riski de minimumdur. (31,34) VATS'ın yaşlı hastalarda ve yüksek riskli popülasyonlarda hastanın bağımsızlığa geri dönüşünü artırdığı gösterilmiştir. (35,36) VATS'a eşlik eden akut ve kronik ağrı minimaldir; böylece, bu prosedür çok daha kısa süre hospitalizasyonu gerektirir. (37) VATS düşük postoperatif morbidite ve mortaliteye, intraoperatif kanama açısından da minimal riske sahiptir. (33,34)

Yeni veriler postoperatif kemoterapi rejimlerini tamamlamada VATS uygulanan hastaların daha iyi olduğunu göstermiştir. (36,38) Bronş içi yerleşimi olmayan evre I KHDAK olgularında torakotomi veya VATS ile uygulanan lobektomi ve medias-tinal lenf nodu diseksiyonu/ örnekleme eşit onkolojik sonuçlar vermiştir. Seçilmiş bazı hastalarda sublobar rezeksiyon yerine VATS lobektomi bir alternatif olabilir.

Postoperatif iyileşme ve morbidite üzerine iyi etkilerine dayanılarak, VATS kılavuzlarda, standart onkolojik ve torasik cerrahi diseksiyon prensiplerine aykırı olmayan cerrahi ve rezektabl hastalar için uygun bir opsiyon olarak yer almaktadır.

Minimal fissür invazyonu varolan evre I olgularda lobektomi + diğer loba segmentektomi ve/veya wedge rezeksiyon önerilebilir.

Adjuvan kemoterapi evre I hastalıkta standart olarak önerilmez. Ancak evre IB hastalarda yapılan randomize çalışmada adjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığı görülmüştür. Alt grup analizlerinde 34 mm üstü tümörlerde adjuvan kemoterapi yararlı bulunmuştur. Hastalığın sağkalımını uzatmak veya lokal yineleme sıklığını azaltmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif RT önerilmez. Buna karşılık cerrahi yapılmayan olgularda radikal RT düşünülmelidir.

Evre I akciğer adenokarsinomu hastalarında onkogen aktivasyonu gibi spesifik genetik anomalilerin prognoz ve hastaliksız sağkalım açısından olumsuz bulunduğu bildirilmiştir. Akciğer kanserinin tamamen rezeke edildiği bu hastalarda adjuvan kemoterapi klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. (39-42)

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatin (NP) veya gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir. (39) Medyan izlem dönemi 70 ayı geçmiştir. NP grubundaki grade 3/4 toksisiteler tedaviyle halledilebilmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 idi. Evre I/II/IIIAda 5 yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve

gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I'de bir yarar gözlenmemiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağkalım yararı sağlandığı bildirilmiştir. (42) Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen ve ya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1.867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; $p < 0.03$) ve hastalısız sağkalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını göstermektedir.

NCIC CTG JBR.10 ve ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association; Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmaları, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan vinorelbin artı sisplatin ile gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. NCIC CTG JBR.10 çalışmasında, tamamen rezeke edilen 482 evre IB (T2, N0) veya evre II (T1, N1, or T2, N1) hastası (ECOG PS 0 veya 1), vinorelbin artı sisplatin (242 patients) veya gözlem (240) gruplarına randomize edilmiştir. (41) Medyan yaş her iki grupta da 61 idi. Kemoterapi aşırı derecede toksik değildi. Adjuvan kemoterapi genel sağkalımı (94'e karşılık 73 ay, ölüm için tehlike oranı, 0.69, $p = 0.04$) ve relapsız sağkalımı (bir grupta ulaşılammışken diğerinde 46.7 ay, rekürrens için tehlike oranı, 0.60; $p < 0.001$) sadece gözleme kıyasla anlamlı derecede uzatmıştır. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69 ve %54 idi ($p = 0.03$).

CALGB 9633 çalışması, paklitaksel ve karboplatinin T2, N0, M0, evre IB akciğer kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi olarak etkinliğini test etmek amacıyla tasarlanmıştır. 344 hasta (34-81 yaşları arasında) rezeksiyondan sonraki 4-8 hafta içinde paklitaksel ve karboplatin almak veya gözlenmek üzere randomize edilmiştir. Medyan izlem süresi 34 aydır. Adjuvan kemoterapi iyi tolere edilmiş ve kemoterapi ile ilişkili toksik ölüm gözlenmemiştir. 4 yıldaki genel sağkalım (%71'e karşılık %59) ve başarısızlık gözlenmeyen sağkalım kemoterapi grubu lehineydi. Kemoterapi grubunda 19 akciğer kanseri ölümü ve kontrol grubunda 34 ölüm vardı. 4. yılda akciğer kanseri mortalitesi kemoterapi grubunda %15 ve kontrol grubunda %26 idi. Buna karşılık, güncel sağkalım analizi adjuvan kemoterapinin genel sağkalımda artışa neden olmadığını göstermiştir. (42)

T1-2, N0 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi, 1998'de yayınlanan bir rapora dayanarak büyük ölçüde fikir ayrılığına yol açmıştır (PORT

Meta-analysis Trialists Group, 1998). (43) Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir,

Lenf nodu negatif KHDAK hastaları dahil edilmiştir (bu hastalara rutin olarak postoperatif radyoterapi uygulanmamaktadır),

Birçok hasta homojen olmayan bir doz dağılımı veren kobalt 60 donanımıyla tedavi edilmiştir;

Meta analize; evrelemenin yeterli olmadığı 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar alınmıştır;

Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır;

T1, N0 hastalığı ve pozitif cerrahi sınırı R1, R2) olan hastalarda tedavi opsiyonları şunları içermektedir 1) rerezeksiyon; 2) kemoradyasyon (kategori 2B); veya 3) RT (kategori 2B). Her ne kadar kemoterapi opsiyon 1 veya 2'ye eklenebilirse de, bu öneriyi destekleyecek veri eksikliği nedeni ile görüş ayrılıkları çoktur (öneri 3). (23)

Adjuvan Tedavide Sonuç

- T1, N0 tümörleri ve negatif cerrahi sınırları bulunan hastalarda KEMOTERAPİ ÖNERİLMEZ. Kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon, wedge rezeksiyonu ve minimum sınırları gibi yüksek riskli olanlarda adjuvan tedavi olarak kemoterapi uygulanması (öneri 2b) hastanın performansı; yaşı ve komorbid durumları göz önüne alınarak önerilebilir.
- T1, N0 hastalığı ve pozitif cerrahi sınırları bulunan hastalarda MÜMKÜNSE yeniden rezeksiyon; OLAMIYORSA radyoterapi+/- KT yapılmalıdır.
- T2, N0 tümörleri olan hastalar cerrahi sınırları negatifse, 4 cm'den büyük tümör İSE VE OLUMSUZ FAKTÖRLER VARSA adjuvan kemoterapi (öneri 2b) yapılabilir. SINIR pozitifse yeniden rezeksiyonla kemoterapi veya rezeksiyonsuz radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111(6):1710-1717.
2. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, ve ark. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Feb;135(2):247-54. Epub 2007 Dec 21.
3. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, ve ark. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-242S.

4. Yuan S, Sun X, Li M, ve ark. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):239-244.
5. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5557-5561. Epub 2007 Nov 5.
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 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
7. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, ve ark; IALT Collaborative Group. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7507.
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, ve ark; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-3559. Epub 2008 May 27.
9. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, ve ark, for the CALGB, Radiation Therapy Oncology Group. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:7007.
10. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, ve ark. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323. Epub 2006 Nov 1.
11. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, ve ark. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8(2):116-121.
12. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, ve ark. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:7512.
13. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, ve ark. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023-Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7519.
14. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, ve ark. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIa or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4397-4404.
15. Booton R, Lorigan P, Anderson H, ve ark. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol.* 2006;17(7):1111-1119. Epub 2006 Apr 7.
16. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, ve ark. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.
17. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, ve ark. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(8):1263-1268. Epub 2006 Jun 1.

18. Sandler A, Gray R, Perry MC, ve ark. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
19. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, ve ark. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12(1):90-98.
20. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, ve ark. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:3.
21. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67(5):1037-1049.
22. Allen MS, Darling GE, Pechet TVT, Mitchell JD, Herndon II JE, Landreneau RJ, Inculet RI, Jones DR, Meyers BF, Putnam JB, Rusch VW and the ACOSOG Z0030 study group. Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients with Early Stage Lung Cancer: Initial Results of the Randomized, Prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Ann Thorac Surg* 2005 (in press).
23. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, ve ark; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5506-5518. Epub 2007 Oct 22.
24. Swanson SJ BH. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am.* 2002;82(3):541-549.
25. Roviario G, Varoli F, Vergani C, Nucca O, Maciocco M, Grignani F. Long-term Survival After Videothoroscopic Lobectomy for Stage I Lung Cancer. *Chest.*2004;126(3):725-732.
26. 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.
27. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, ve ark. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):S705-709.
28. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, ve ark. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: A meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery* 2007;2(6):261-292.
29. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JSL* 2007;11(3):368-374.
30. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, ve ark. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):1965-1970.
31. McKenna RJ Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J.* 2005;11(1):73-76.
32. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Is Major Pulmonary Resection by Video-Assisted Thoracic Surgery an Adequate Procedure in Clinical Stage I Lung Cancer? *Chest.* 2004;125(5):1742-1746.
33. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):S719-728.
34. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, ve ark. 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.
35. Demmy, Todd L. VATS Lobectomy for Frail or Complex Patients. *Chest Meeting Abstracts.* 2003;124(4):234S.

36. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Litle VR, ve ark. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):642-647.
37. Atkins BZ, Harpole DH Jr, Mangum JH, ve ark. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg* 2007;84(4):1107-1112; discussion 1112-1113.
38. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, ve ark. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83(4):1245-1249; discussion 1250.
39. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2005;23(Suppl 16S):7013.
40. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
41. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-2597.
42. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized 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. *Proc Am Soc of Clin Oncol* 2004;Abstract 7019.
43. Postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
44. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):S729-732.

Evre II

Evreleme Değişkenleri

Evre II a

T1a,b N1M0 (T1a, $x \leq 2$ cm., T1b, 2 cm. $< x \leq 3$ cm.)

T2a N1 M0 (T2a, 3 cm. $< x \leq 5$ cm.)

T2bN0 M0 (T2b, 5 cm. $< x \leq 7$ cm.)

Evre II b

T2bN1 M0 (T2b, 5 cm. $< x \leq 7$ cm.)

T3N0 M0 [tümörün en büyük çapı >7 cm. veya göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm.'den daha yakın, ancak karinayı tutmayan, ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler)].

Evre Değişiklikleri

- T2a N1 M0 (T2a, 3 cm. $< x \leq 5$ cm.) evre Iİb'den Iİa'ya geçmiş.
- T2bN0 M0 (T2b, 5 cm. $< x \leq 7$ cm.) evre Ib'den evre Iİa'ya geçmiş.
- T3N0 M0 ($x > 7$ cm.) T faktörü olarak T2'den T3 olarak değiştirilmiş ve evre Ib'den evre Iİb'ye geçmiş. Bu gruptaki n1 olgularda evre Iİb'den evre IIIa geçmiştir.
- Tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler) de T4'ten T3'e aktarılmış ve evre IIIb'den evre Iİb'ye geçmiştir.

Evre II hastalıkta cerrahi (lobektomi, sleeve lobektomi veya pnömonektomi), önerilen tedavi biçimidir. Sistemik mediastinal örnekleme (ulaşılabilen, gözle görülen tüm ganglionların çıkarılması) veya komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Pnöminektomi; primer tümör veya lenf nodlarının ana bronşu veya ana pulmoner arteri invaze ettiği veya major fissürü geçtiği durumlarda yapılır.

1. Operatif girişime medikal kontrendikasyon bulunmayan klinik evre II KHDAK olgulara cerrahi rezeksiyon önerilir. KHDAK olgularda mediastinal evrelemede mediastinoskopi altın standart olup, standart tedavi yöntemi ise lobektomidir. Medikal olarak inoperabl olan olgulara external RT (IMRT, konformal) +/- KT önerilmelidir.
2. Medikal olarak uygun olan hastalarda; sublobar rezeksiyonlar (segmentektomi veya WEDGE rezeksiyon) yerine lobektomi veya daha büyük rezeksiyon önerilir.
3. Evre II KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalara doğru patolojik evreleme

için intraoperatif sistematik mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu önerilir.

4. Santral veya lokal ileri KHDAK olgularda komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa, pnömonektomi yerine sleeve lobektomi tercih edilmelidir.
5. N1 lenf nodu metastazı olan hastalar için komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa, pnömonektomi yerine lobektomi veya sleeve lobektomi tercih edilmelidir.

Lenf nodu bronşa invaze ise, komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa pnömonektomi yerine sleeve lobektomi tercih edilmelidir.

10 numara pozitifliğinde kapsül invaze değilse ve fikse değil ise; komplet rezeksiyonu sağlayacak, minimal organ kaybına yol açacak rezeksiyon yapılabilir.

Evre II'nin bir alt grubu (T1-2, N1) tümörleri bulunan hastalar genellikle cerrahi rezeksiyon ve mediastinal nod haritalaması adayı olarak kabul edilirler. Bazı olgularda, cerrahide pozitif mediastinal nodlar (N2) bulunacaktır. Bu noktada evreleme ve tümör rezektabilitesinin yeniden değerlendirilmesi yapılmalı ve tedavi uygun şekilde değiştirilmelidir (örn. mediastinal lenf nodu diseksiyonu eklenebilir). Algoritmalar T1-2, N2 hastalık için iki farklı yol izlemektedir. İlki cerrahi eksplorasyonda beklenmediği halde keşfedilen T1-2, N2 hastalığa yaklaşım, ikincisi torakotomiden önce doğrulanmış T1-2, N2 hastalığa odaklanan yol. İkincisinde metastatik hastalığı dışlamak için başlangıçta bir beyin MR'ı ve PET (eğer daha önce yapılmamışsa) önerilmektedir.

Evre IIB (T3, N0) tümör alt grupları için, tedavi seçenekleri tümörün yerleşimine (superior sulkus, göğüs duvarı ve proksimal hava yolu veya mediasten) göre organize edilmektedir. Her bir yerleşim için, cerrahi rezektabiliteyle ilgili bir karar verilmektedir.

Superior sulkus tümörlerinde; neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması önerilir. Ancak, mediastinal tutulumun olmadığı mediastinoskopi ile kanıtlanmalıdır.

Hastalığı evre II olan hastalar için, bir faz II çalışması olan Bimodalite Akciğer Onkolojisi Çalışması (Bimodality Lung Oncology Trial; BLOT), neoadjuvan kemoterapinin (paklitaksel ve karboplatin) erken evre hastalığındaki uygulanabilirliğini göstermiştir. (1) Bu çalışmaya dayanarak, evre IB, evre II ve evre IIIA (sadece T3, N1, M0) hastaların sadece hemen cerrahiye veya üç kür indüksiyon kemoterapisinden sonra cerrahiye randomize edildiği bir gruplararası faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma adjuvan kemoterapi çalışmalarının sonuçlarından ötürü erken sonlandırılmıştır.

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatine (NP) veya gözlem

grubuna (OBS) randomize edilmiştir. (2) Medyan izlem dönemi 70 ayı geçmiştir. NP grubundaki grade 3/4 toksisiteler tedaviyle halledilebilmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 idi. Evre I/II/III'da 5 yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I'de bir yarar gözlenmemiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağkalım yararı sağlandığı bildirilmiştir. (3) Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen veya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1.867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; $p < 0.03$) ve hastalısız sağkalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını göstermektedir.

NCIC CTG JBR.10 ve ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmaları, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan vinorelbin artı sisplatin ile gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. NCIC CTG JBR.10 çalışmasında, tamamen rezeke edilen 482 evre IB (T2, N0) veya evre II (T1, N1, or T2, N1) hastası (ECOG PS 0 veya 1), vinorelbin artı sisplatin (242 hasta) gözlem (240) gruplarına randomize edilmiştir. (4) Medyan yaş her iki grupta da 61 idi. Kemoterapi aşırı derecede toksik değildi. Adjuvan kemoterapi genel sağkalımı (94'e karşılık 73 ay, ölüm için tehlike oranı, 0.69, $p=0.04$) ve relapsız sağkalımı (bir grupta ulaşılammışken diğerinde 46.7 ay, rekürrens için tehlike oranı, 0.60; $p < 0.001$) sadece gözleme kıyasla anlamlı derecede uzatmıştır. Beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69 ve %54 idi ($p = 0.03$).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında adjuvan kemoterapinin evre II hastalıkta hastalara önerilmesi gerekmektedir. Hastalar ile tedavinin yararları ve olası komplikasyonlar konusunda ayrıntılı görüşülmelidir. Tedavi kararında hastanın diğer sistem hastalıkları yönünden ayrıntılı değerlendirilmesi olası komplikasyonlar açısından önemlidir.

KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanarak (5), adjuvan kemoterapi olarak vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte sisplatin önerilmektedir. Diğer opsiyonlar gemsitabin veya dosetaksel ile birlikte cisplatin içerir. (6) Komorbiditesi olan veya sisplatinini tolere edemeyecek hastalara paklitaksel ile birlikte carboplatin uygulanabilir. (6)

T1-2, N1 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi, 1998'de yayınlanan bir rapora dayanarak büyük ölçüde fikir ayrılığına yol açmıştır (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998). (7) Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir,

Nod negatif KHDAK hastaları dahil edilmiştir (bu hastalara rutin olarak postoperatif radyoterapi uygulanmamaktadır),

Birçok hasta homojen olmayan bir doz dağılımı veren kobalt 60 donanımıyla tedavi edilmiştir,

Meta analize evrelemenin yeterli olmadığı 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar alınmıştır,

Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır.

Adjuvan Tedavide Sonuç

- Negatif cerrahi marjinleri bulunan N1 hastalıkta; KEMOTERAPİ YAPILMALIDIR. Olumsuz faktörler VARSA (ORTA VE ALT LOB TÜMÖRLERDE İNKOMPLET REZEKSİYON YAPILMIŞSA VE 10 NUMARA POZİTİF İSE, yetersiz mediastinal lenf nodu diseksiyonu, ektrakapsüler yayılım, multipl pozitif hiler nodlar ve yakın sınırlar) kemoterapi + RT (öneri 1) veya eşzamanlı kemoradyoterapi (öneri 2b) önerilmektedir.
- Pozitif cerrahi marjinleri bulunan N1 hastalıkta, kemoterapi yeniden rezeksiyon sonrasında veya radyoterapi ile birlikte adjuvan tedavi olarak uygulanmalıdır (Öneri 1).
- Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N0 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.
- Proksimal hava yolundaki veya mediastendeki T3, N0 tümürlü hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse yeniden rezeksiyon ve kemoterapi yönünden değerlendirilmeli veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, Kris M, Putnam JB, Roberts JR, Johnson D, Crowley J, Bunn PA, for the Bimodality Lung Oncology Team. Bimodality lung oncology team (BLOT) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term follow-up of a phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 22. 2003;633 (abstract 2544).

2. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2005;23(Suppl 16S):7013.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-2597.
5. 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 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
6. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, ve ark. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323. Epub 2006 Nov 1.
7. Postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Metaanalysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.

Evre IIIA

En önemli tartışma alanı, evre IIIA hastaların tedavisidir. Bu evreyi tedavi etmek için her üç tedavi modalitesi de, yani cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi kullanılabilir. (1-4) Hasta seçiminde tedavi yanıtından çok hastanın tedaviyi ne kadar iyi tolere edeceği önemlidir. Evre III tümörleri olduğu düşünülen ve çoğunlukla birden fazla tedavi modalitesinin (cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi) göz önüne alındığı hastalar için, multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Evre IIIA (T3, N1) tümör alt grubu için, tedavi seçenekleri tümörün yerleşimine (yani, superior sulkus, göğüs duvarı ve proksimal hava yolu veya mediasten) göre organize edilmektedir. Her bir yerleşim için, cerrahi rezektabiliteyle ilgili bir karar verilmektedir. Nonrezektabl evre IIIA veya evre IIIB hastalığı bulunan hastalarda, kombine modalite tedavisi (radyoterapi artı kemoterapi), tek başına radyoterapiye üstündür. (1,3,4) Bununla birlikte, eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi, sıralı tedaviye üstün görünmektedir. (5,6)

Evre IIIA hastalığı (T3N1) ve pozitif mediastinal nodları bulunan hastalarda (T1-3, N2) tedavi; mediastinoskopi, bronkoskopi, beyin MR'ı, kemik sintigrafisi veya PET bulgularına dayanmaktadır. Daha önce yapılmamışsa pulmoner fonksiyon testleri (PFT) istenmelidir. ***Preoperatif teşhis edilen N2 (IIIA3) hastanın, definitif tedavi öncesi toraks cerrahinin da içinde olduğu, multidisipliner değerlendirme-den geçmesi önerilir.*** Mediastinal biyopsi bulguları negatif olan hastalar cerrahiye adaydır ve torakotomi sırasında ek bir rezektabilite değerlendirmesi yapılır. Rezektabl lezyonları bulunan hastalarda cerrahi sırasında mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. İnsidental saptanan (son patolojik incelemede lenf nodu pozitifliği) N2'lerde cerrahi yapılmış olması uygun bir tedavidir. İntraoperatif olarak beklenmedik bir şekilde tek istasyonda N2 saptanan hastalarda akciğerdeki tümör rezeke edilebilir ise, N2 "bulky" değil ise planlanan cerrahi tedavi tamamlanmalıdır. Lezyonları nonrezektabl bulunan hastalar, patolojik evresine göre tedavi edilmelidir. (T1-2, T3) nod pozitif hastalığı olan hastalarda, uzak metastazları aramak için ek bir beyin MR ve PET (eğer daha önce yapılmamışsa) önerilmektedir.

N2 metastazı olanlarda Uzak metastaz olmadığı zaman, hastanın primer eşzamanlı kemoradyoterapiyle tedavi edilmesi önerilmektedir (öneri 1). Neoadjuvan induksiyon kemoterapisi RT ile birlikte (veya değil) T1-3, N2 hastalığı olan hastalar için başka bir opsiyondur. (7)

N2 hastalıkta küratif KT/RT sonrası cerrahi düşünülen hastalarda 4 hafta sonra SUV değerinde %75 azalma ve CT'de %50 den fazla küçülme varsa, mediastinal değerlendirme yapılmadan rezeksiyon yapılabilir (öneri 3). Bunların dışında mediasten patolojik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Table 1—Subsets of Stage IIIA(N₂)*

Subset	Description
IIIA ₁	Incidental nodal metastases found on final pathology examination of the resection specimen
IIIA ₂	Nodal (single station) metastases recognized intraoperatively
IIIA ₃	Nodal metastases (single or multiple station) recognized by prethoracotomy staging (mediastinoscopy, other nodal biopsy, or PET scan)
IIIA ₄	Bulky or fixed multistation N2 disease

*Adapted from Ruckdeschel.²

Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines

Evre IIIA T3N1 olgularında önerilen tedavi cerrahidir. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından potansiyel olarak teknik açıdan rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif KT'den sonra opere edilebilir. "Bulky N2" veya rezeke edilemez N2'nin tanımı zor olmakla birlikte, şu kriterlerin olması durumunda anrezektabileden söz edilebilir. BT'de 2-3 cm. üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ekstranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük pozitif lenf nodu varlığında. Neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yapılmadan önce tekrar lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Birkaç Faz II çalışmasında evre III KHDAK için neoadjuvan kemoterapi ± radyoterapi ve ardından cerrahi uygulanması değerlendirilmiştir. (8,9) Üç Faz III çalışmasında, evre III KHDAK tedavisinde neoadjuvan kemoterapi-den sonra cerrahi, tek başına cerrahiyle karşılaştırılmıştır. (10-12) S9900 çalışması olan SWOG çalışması, erken evre KHDAK'ta preoperatif kemoterapiyi inceleyen en büyük randomize çalışmalardan biridir, evre IB/IIA ve evre IIB/IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında (superior sulkus tümörleri hariç) tek başına cerrahiye cerrahi artı preoperatif paklitaksel ve karboplatinle (PC) karşılaştırmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım preoperatif kemoterapi lehinedir. Her üç çalışmada da neoadjuvan kemoterapi alan hastalar için bir sağkalım avantajı gösterilmiştir. (9) Daha önceki iki faz III çalışmasında az sayıda hasta varken SWOG çalışması, IALT çalışmasının pozitif sonuçlarından ötürü erken sonlandırılmıştır. İndüksiyon kemoterapisi-cerrahi yaklaşımının büyük, randomize klinik çalışmalarında indüksiyon kemoterapisi-radyoterapi ile karşılaştırılması gerekmektedir.

Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından potansiyel olarak teknik açıdan rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eşzamanlı KT/RT'den sonra opere edilebilir (öneri 2b). (Bronş güdüğünün veya anastomozunun korunması amacı ile CANLI DOKU kullanılması postop bronkoplevral fistül olasılığını azaltır.) Bu olgularda postoperatif morbidite ve mortalite yüksektir. "North America Intergroup Trial 0139"ün erken sonuçlarında kemoradyoterapi sonrası cerrahinin sadece kemoradyoterapi-den progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık birinci kolda tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Eşzamanlı KT/RT sonrası cerrahide sağ pnomenektomi yapıldığı takdirde mortalite oranı yüksektir. Bu nedenle bu tedavi seçimi lobektomi yapılabilecek hastalarda tercih edilmelidir. Sol pnomenektomide mortalite sağdakine göre daha düşüktür. Tek istasyon N2'li hastalarda, kilo kaybı % 5 altında olanlarda ve kadınlarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Buna karşılık diğer bir çalışmada (EORTC 08941) evre IIIA "bulky" N2'li hastalarda sadece kemoradyoterapi "preoperatif kemoterapi ve cerrahi" ile karşılaştırılmış ve erken sonuçlarına göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İndüksiyon tedavisi POTANSİYAL REZEKTABL IIIA3 N2 durumunda klinik araştırma durumu dışında önerilmez (öneri 2b).

Adjuvan Tedavi

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatine (NP) veya gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir. (13) Medyan izlem dönemi şu anda 70 ayı geçmiştir. NP grubundaki grade 3/4 toksisiteler tedaviyle halledilebilmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 idi. Evre I/II/III'A'da 5 yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I'de bir yarar gözlenmemiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağkalım yararı sağlandığı bildirilmiştir. (14) Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen veya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1.867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için HR, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; p<0.03) ve hastalısız sağkalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; HR, 0.83; %95

güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını göstermektedir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında adjuvan kemoterapinin evre III hastalara önerilmesi gerekmektedir. Hastalar ile tedavinin yararları ve olası komplikasyonlar konusunda ayrıntılı görüşülmelidir. Tedavi kararında hastanın diğer sistem hastalıkları yönünden ayrıntılı değerlendirilmesi olası komplikasyonlar açısından önemlidir.

KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanarak (15), panel adjuvan kemoterapi olarak vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte sisplatin önermektedir; diğer opsiyonlar gemsitabin veya dosetaksel ile birlikte cisplatin içerir. (16) Komorbiditesi olan veya sisplatin tolere edemeyecek hastalara paklitaksel ile birlikte carboplatin uygulanabilir. (16)

Rezeke evre II ve III KHDAK'li 7.465 hastada postoperatif radyoterapinin değerlendirmesinde postoperatif radyoterapinin N1 veya N0 hastalarda sağkalımı arttırmazken N2 hastalığı olanlarda sağkalımı artırdığı gözlenmiştir. (17) Buna karşılık postoperatif rest tümörlü olgularda RT yapılmalıdır. Mediastinal yetersiz örnekleme yapıldığında (4 lenf nodu istasyonundan az) RT önerilebilir. N1 tutulumunda 10 numaralı lenf nodunun kapsül dışı tutulumunda, 2 mm. altında temiz cerrahi sınırdaki postoperatif RT araştırma konusudur. Gruplararası E3590 çalışmasının sonuçlarına dayanarak kombine radyoterapi ve kemoterapi kullanılması konusunda oybirliğiyle ulaşılmış bir konsensus bulunmamaktadır. (18) Bu çalışmada, cerrahi rezeksiyon yapılan ve sadece adjuvan radyoterapi alan ya da eşzamanlı kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanan evre II ve III hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın altında olduğu için, daha yeni kemoterapötik ajanlarla ve daha yüksek dozda radyoterapi ile sağkalım oranlarının artabileceği düşünülmektedir.

T1-2, N2 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi, 1998'de yayınlanan bir rapora dayanarak büyük ölçüde fikir ayrılığına yol açmıştır (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998). (19) Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir,

- Nod negatif KHDAK hastaları dahil edilmiştir (bu hastalara rutin olarak postoperatif radyoterapi uygulanmamaktadır),
- Birçok hasta homojen olmayan bir doz dağılımı veren kobalt 60 donanımıyla tedavi edilmiştir,
- Meta analize evrelemenin yeterli olmadığı 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar alınmıştır,

Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır.

Adjuvan Tedavide Sonuç

Evre III hastalıkta teorik olarak hem lokal hem de uzak başarısızlık olabilir. Bu nedenle; kemoterapi kullanılması bulunduğu bilinen fakat tanı sırasında saptanmayan mikrometastatik hastalığı eradike edebilir. Bu kemoterapinin zamanlaması değişmektedir ve kesin bir tercih yoktur. Böyle bir kemoterapi tek başına, sıralı olarak veya radyoterapi ile eşzamanlı olarak verilebilir. Ek olarak, uygun hastalara preoperatif ya da postoperatif olarak verilebilir.

- **Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N1 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi yeniden rezeksiyon sonrası verilebilir veya radyoterapi ile kemoterapi uygulanabilir.**
- **Proksimal hava yolundaki veya mediastendeki T3, N1 tümörlü hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.**
- **Evre IIIA hastalığı ve pozitif mediastinal nodları bulunan hastalarda (T1-3, N2), eğer neoadjuvan tedaviden sonra progresyon yoksa, hastalar cerrahi ± kemoterapi ile tedavi edilmelidir (öneri 2b). Ek olarak, eğer preoperatif olarak kullanılmamışsa, postoperatif radyoterapi verilmelidir. Alternatif olarak, eğer hastalık progrese olmuşsa ve N2 nodların büyüklüğü rezeksiyonu engelliyorsa, hastalar radyoterapi (eğer daha önce verilmemişse) ± kemoterapi ile tedavi edilebilir.**
- **Pozitif marjinli N2 hastalık (sadece cerrahi eksplorasyonda keşfedilen) kombine radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilebilir (öneri 1).**
- **Adjuvan eşzamanlı kt-rt sınır negatif olan hastalarda uygulanmaz (öneri 1).**
- **Marjinleri negatif olan hastalara ADJUVAN radyoterapi ve kemoterapi (öneri 1) uygulanır (önce kemoterapi uygulanır).**
- **Cerrahi olarak çıkarılmış evre II hastalıkta olduğu gibi, cerrahi geçiren evre III KHDAK hastalarında da platin bazlı (cisplatin tercih edilir) mükkerrer adjuvan kemoterapi uygulanabilir (öneri 1).**

Evre IIIB

Evre IIIB tümörler, her biri farklı bir yaklaşım gerektiren heterojen bir dizi tabloyla gelirler. Bu gruplar şunlardır:

1. Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler: Rezektabl tümörlerde (satellitler dışında) önerilen tedavi seçenekleri, evre IIIA hastalıkla benzerdir: Cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi veya eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir. Plevral efüzyonu bulunmayan nonrezektabl T4, N0-1 tümörlerde, eşzamanlı kemoradyoterapinin (öneri 2b) ardından konsolidasyon kemoterapisi (öneri 3) önerilebilir. Klinik evresi IIIB (T4, N0-1) olan hastalarda, eğer ilk tedavi indüksiyon kemoterapisi veya eşzamanlı KT/RT den ibaretse, adjuvan tedavi seçeneği cerrahidir. Eğer marjinler negatifse, adjuvan kemoterapi verilir. Eğer rezeksiyon marjini pozitifse, postoperatif radyoterapi-kemoterapi (eğer RT daha önce verilmemişse) veya ardından adjuvan kemoterapi tedavi seçeneğidir.
2. Cerrahiyle iyileşme potansiyeli bulunan grup: Satelit lezyonları VEYA AYNI TARAF BAŞKA LOBDA TÜMÖR bulunan rezektabl T3-4, N0-1 tümörlerde, başlangıçta cerrahi rezeksiyon ve ardından kemoterapi önerilmektedir. Hasta radyoterapi yönünden değerlendirilmelidir.
3. Kontralateral mediastinal nodları bulunan grup (T1-3, N3): T1-3, N3 hastalıkta (yani kontralateral nodlara metastaz varsa) cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir, fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda, kılavuz nodal durumun mediastenoskopisi ve supraklavikular lenf nodu biyopsisi, torakoskopi, iğne biyopsisi veya mediastenostomi gibi ek testlerle patolojik olarak doğrulanması gerekir. (20, 21) Ek olarak, SFT'ler (eğer daha önce yapılmamışsa), PET ve beyin MR'ı da tedavi öncesi değerlendirmeye dahil edilmelidir. Eğer bu testlerin sonuçları negatifse, tedavi seçenekleri algoritması, uygun nodal duruma göre belirlenmelidir. Eğer bu testlerin sonuçları pozitifse, eşzamanlı kemoradyoterapi (öneri 1) ve ardından konsolidasyon kemoterapisi (öneri 2b) önerilmektedir.
4. N2-3 hastalığı bulunan ve dolayısıyla nonrezektabl kabul edilen bir T4 tümör grubu: T4, N2-3 hastalık için, genel olarak cerrahi rezeksiyon düşünülmemektedir. İlk işlem, N3 ve N2 nodlardan biyopsi alınmasıdır. Eğer bu biyopsiler negatifse, hasta için evre IIIB (T4, N0-1) hastalıkla aynı tedavi seçenekleri düşünülebilir. Eğer kontralateral veya ipsilateral mediastinal nod pozitifse, hastanın eşzamanlı kemoradyoterapi (öneri 1) ve ardından konsolidasyon kemoterapisi (öneri 2b) ile tedavi edilmesi gereklidir.
5. Plevral veya perikardiyal efüzyon nedeniyle evre IIIB olarak kabul edilen bir grup, Plevral veya perikardiyal efüzyon, T4 hastalık için bir diğer kriterdir. Tüm plevral efüzyonlu olguların %95'inde nonrezektabl hastalık vardır. Plevral efüzyonlu olguların %90-95'inde malign olmakla birlikte, obstrüktif pnömoniyle, atelektaziyle, lenfatik veya venöz obstrüksiyonla ya da pulmoner emboliyle ilişkili de olabilirler. Dolayısıyla, malign bir efüzyonun torasentezle veya perikardiyosentezle patolojik olarak doğrulanması önerilmektedir. Torasentezin sonuç vermediği bazı olgularda, torakoskopi yapılabilir. Malign olmayan nedenlerin

(örn., obstrüktif pnömoni) yokluğunda bir eksüda veya kanlı efüzyon varsa, sitolojik inceleme sonucu nasıl gelirse gelsin, malign olarak kabul edilir. Eğer plevral efüzyon negatif kabul edilirse, T ve N evresine göre tedavi belirlenir. Efüzyonu pozitif olan hastalarda, tümör evre IV hastalık tedavisine ek olarak plevral kateter drenajı, plörodez ve perikardiyal pencere gibi lokal tedaviyle M1 olarak tedavi edilir.

Superior Sulkus Tümörleri

Superior sulkus tümörlerinin tedavisi farklılık gösterir. Superior sulkus tümörleri cerrahi öncesi eşzamanlı kemoradyoterapi veya kemoterapi alamayacaksa sadece radyoterapi almalıdır. Kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması tercih edilmelidir. Bu hastalarda mutlaka preoperatif olarak BT ve MRI çekilmelidir. Doku tanısı olmadan cerrahi tedavi girişimi başlanmamalıdır. Superior sulkusta rezektabl tümörleri (T3-4, N0-1) olan ve önce opere edilen (öneri 3) hastalar için, cerrahi rezeksiyondan sonra eşzamanlı kemoradyoterapi yapılabilir. Superior sulkus tümörlerinde, cerrahi ve postoperatif radyoterapi ± eşzamanlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında, 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık olarak %40 olmuştur. (22) Buna karşılık, superior sulkus tümörünün eşzamanlı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyonundan sonra 2 yıllık sağkalımının %50-70 arasında olduğu gösterilmiştir. (23,24) Göğüs duvarı ve proksimal hava yolu veya mediasten invazyonu bulunan hastalarda cerrahi rezeksiyon planlanmalıdır (T3, N0-1). Tedavi seçenekleri sadece radyoterapi ve kemoterapi veya cerrahi rezeksiyondan önce eşzamanlı kemoradyoterapidir. Superior sulkusta veya göğüs duvarında nonrezektabl tümörleri olan (T3-4, N0-1) hastalar için, primer ve eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir.

Küratif rezeksiyon planlanan hastalarda servikal mediastinoskopi yapılarak mediasteninin negatif olduğu gösterilmelidir. “Wedge” rezeksiyon yerine lobektomi yapılmalıdır. Tutulan göğüs duvarı tümüyle çıkarılarak tam rezeksiyon yapılmalıdır. Kemoradyoterapide konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 40-45 Gy RT yapılır. KT/RT'den 3-4 hafta sonra cerrahi uygulanır. Superior sulkus tümörlerinde RT sonrası da cerrahi uygulanabilir. Konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 40-45 Gy RT yapılır. RT'den 3-4 hafta sonra cerrahi uygulanır.

Primer tedavi olarak cerrahi uygulanan ve tam olarak rezeke edilmiş pankoast tümöründe postoperatif radyoterapinin sürviyi uzattığını gösteren randomize çalışma yoktur. Lokal nüksü azaltmak amacı ile RT yapılabilir. Cerrahi planlanmayan olgular “evre III rezeke edilemez tümörlü hastalar” gibi tedavi edilir.

Superior sulkus tümörlerinde cerrahi kontrendikasyonlar şu şekilde özetlenebilir: 1. Brakial pleksus C7-T1'in üstü ve paraspinal bölgenin (özellikle intervertebral

foramina) tutulumu, laringeal sinir tutulumu ve vertebra gövdesinin yaygın olarak tutulumu. 2. Mediastinal lenf nodu tutulumu 3. Boyun tabanında yumuşak dokuların tutulumu. 4. Vena kava superior sendromu (VCSS) veya büyük ven tutulumu (subklavian ven veya brakiosefalik ven). 5. Uzak metastaz olması. 6. Klinik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık. 7. Subklavian arterin tutulumu rölatif kontrendikasyondur. Asıl olarak subklavian ven tutulumu daha ciddi kontrendikasyondur.

Adjuvan Tedavide Sonuç

Marjinal olarak rezektabl superior sulkus tümörlerinde (T3-4, N0-1), eğer lezyon ilk tedaviden sonra rezektabl bir duruma gelirse, rezeksiyon yapılır. Eğer ilk tedaviden sonra, lezyon rezeke edilebilir hale gelmezse, primer radyoterapi küratif doza tamamlanır ve adjuvan tedavi olarak kemoterapi uygulanır. Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N0-1 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

Lokal İleri Hastalıkta Standart Tedavi Yaklaşımı

Teknik olarak rezeke edilebilen T3N0-N1 (göğüs duvarı tutulumu olanlar) ve T3N2 hastalıkta tedavide temel prensipler şu şekilde özetlenebilir:

1. T3N0-N1 tümürlü hastalar (göğüs duvarı tutulumu olanlar) cerrahi ile tedavi edilmelidirler.
2. Tam olarak rezeke edilmiş N0-N1 hastalıkta postoperatif RT önerilmez.
3. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif KT'den sonra opere edilebilir (rezeke edilemez N2'nin tanımı zor olmakla birlikte, şu kriterlerin olması durumunda anrezektabileden söz edilebilir: BT'de 2-3 cm. üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük histopatolojik pozitif lenf nodu varlığında).
4. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak kabul edilir ve lobektomi adayı olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eşzamanlı KT/RT'den sonra opere edilebilir. Bu olgularda özellikle sağ pnomonektomi yapmak zorunda kalınırsa postoperatif morbidite ve mortalite yüksektir.
5. "Bulky N2" anrezektabil kabul edilmelidir. Evre IIIA, "bulky" N2'li hastalarda sadece kemoradyoterapi "preoperatif kemoterapi ve cerrahi" ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hastalarda standart tedavi küratif kemoradyoterapidir.

Rezeke evre II ve III KHDAK'li 7.465 hastada postoperatif radyoterapinin değerlendirilmesinde postoperatif radyoterapinin N1 veya N0 hastalarda sağkalımı arttırmazken N2 hastalığı olanlarda sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. (25)

Tedavide ilaçların seçiminde en etkili (maliyet-yararı göz önünde tutularak) platinli rejimler seçilmelidir (cisplatin tercih edilir). Tedavi için hasta seçiminde ECOG PS 2 olan veya son 3 ayda ağırlık kaybı > %10 olan hastalarda kombine modalite tedavi yönünden hastanın çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Burada kanser dışında kontrol altında olmayan başka bir hastalığın varlığında araştırılmalıdır (diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, iskemik kalp hastalığı, akut/kronik karaciğer hastalığı, renal fonksiyon bozukluğu gibi).

KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanarak, adjuvan kemoterapi olarak vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte sisplatin önerilmektedir; diğer opsiyonlar gemsitabin veya dozetaksel ile birlikte cisplatin içermetedir. (26) Komorbiditesi olan veya sisplatin tolere edemeyecek hastalara paklitaksel ile birlikte carboplatin uygulanabilir. (26)

Kemoterapi uygulanamayacak hastalarda radikal RT (küratif amaçlı) yapılması açısından hasta değerlendirilmelidir. Rezeke edilemeyen tümörü olan evre III seçilmiş olgularda KT ve toraks bölgesine RT performans statusu iyi olan hastalarda [performans statusu ECOG 0-1 olan hasta ve performans statusu ECOG II olan seçilmiş hastada] uygun bir tedavidir.

Eşzamanlı KT/RT uygulanabilmesi için bulunması gereken kriterler şu şekilde özetlenebilir:

1. Performans statusu ECOG 0-1 olmalı (plevral efüzyon olmamalıdır).
2. Son 3 ayda ağırlık kaybı < %5 olmalı.
3. Solunum fonksiyonları yeterli olmalı (örn.: PaO₂ > 70 mmHg).
4. Hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyon testleri kardiyak fonksiyonları kemoterapi alması için uygun olmalı.

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK olgularda standart tedavi eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmasıdır ve tedaviye tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. Bu hastalarda kombine KT ve RT uygulanacaksa (indüksiyon tedavisi de dahil) KT sayısı en az 2 kür olmalı, indüksiyon KT'si 2-4 kür arasında yapılmalıdır. KT'ye iyi yanıt veren olgularda toplam KT sayısı en fazla 6 kür olmalıdır.

İleri rezeke edilemez hastalıkta histoloji önemli bir prognostik faktör değildir. P53 ve ras mutasyonları araştırma konusudur.

Kemoterapi seçilmiş hasta grubunda (iyi performans skoru- ECOG 0 ve 1, belirgin kilo kaybı olmaması (<%5), uygun akciğer fonksiyonu) eşzamanlı olarak uygulanmalıdır (öneri 1).

Eşzamanlı kemoterapi olarak tam doz cisplatin kombinasyonları tercih edilmelidir, standart uygulama cisplatin + etoposide (1. tercih, SWOG), cisplatin+vinblastin (CALGB ve RTOG) olmalıdır. (27-29) Eşzamanlı kemoradyoterapi ile toksisite daha fazla olur (myelosupresyon, özofajit, nefrotoksisite). Tam doz kemoterapi uygulanamayan hastalarda haftalık carboplatin+paklitaksel alternatif uygulama olabilir (öneri 2b).

Eşzamanlı kemoradyoterapi sonrasına konsolidasyon kemoterapisi uygulanmasının avantajı yoktur. (30) Ancak, N3 veya T4N2-3 de yapılabilir.

Genel durumu eşzamanlı tedavi için uygun olmayan hastalarda ardışık tedavi veya tek başına RT yapılır.

Radyoterapi Optimizasyonu

Doz: RTOG 73-01 çalışması sonrasında 60 Gy/1.8-2 Gy/30 frx standart olarak kabul edilmiştir. Doz artırımının faydasını gösteren kategori 1 kanıt bulunmamaktadır (yürümekte olan çalışma mevcut). Maksimum tolere edilen doz 74 Gy'dir (öneri 2b). Doz - volüm sınırlamalarına uyulduğu sürece doz artımı lokal kontrolü artırabilir (öneri 2b), bu çalışmalarda eşzamanlı kemoterapi olarak haftalık şemalar uygulanmıştır (çoğunlukla carboplatin+ paklitaksel).

Fraksiyonasyon: Konvansiyonel fraksiyonasyon 1.8-2Gy/frx, 5frx/hafta şeklindedir. Torasik radyoterapinin toplam tedavi süresinin uzaması sağkalımı olumsuz etkiler (retrospektif data). (31) Tek başına RT uygulamalarında hiperfraksiyone ve akselere tedavi ile daha fazla akut özofagus toksisitesi ile beraber sağkalım avantajı vardır (öneri 1). Eşzamanlı KT uygulamaları ile beraber hiperfraksiyone tedavilerin avantajını gösteren çalışma bulunmamaktadır. Sürekli hiperfraksiyone rt Türkiye koşullarında hafta sonu uygulama mümkün olmadığı için genelde uygulanmamaktadır. Ayrıca kt alamayacak hastanın bunu tolere etmesi zordur, ancak çok seçilmiş hastalarda uygun merkezlerde yapılması tercih edilebilir.

Tedavi Planlaması ve Hedef Volüm Belirlenmesi: Standart RT uygulaması, BT planlama eşliğinde 3 boyutlu konformal RT şeklinde olmalıdır. IMRT araştırma konusudur. Tedavi alanına klinik olarak tutulu olmayan hiler ve mediastinal lenf nodları (elektif nodal ışınlama) dahil edilmez (öneri 1). (32) Uygun durumlarda tedavi planlamasının PET-CT integrasyonu ile yapılması tavsiye edilir. Tedavi sırasında hastaya özel pozisyon verilerek immobilizasyon yapılması gereklidir. Tümör hareketlerinin göz önüne alınarak tedavi planlaması bu teknolojinin olduğu durumlarda uygulanabilir.

Doz-volüm Sınırlamaları: Tedavi planlaması sırasında geride kalan akciğer, özofagus, kalp ve spinal kord dozları, toksisiteyi minimize etme açısından doz-volüm histogramları ile değerlendirilmelidir (33)

Tolerans Dozları		
	Tek başına RT	KRT
Spinal Kord	50 Gy	45-50 Gy
Akciğer	V20<%40	V20<%35
Kalp	V40<%100 V50<%50	V40<%50
Özofagus	V60<%50	V55<%50

Rezeke edilemez hastalarda önerilen tedavi seçenekleri

1. Rezeke edilemez evre IIIA “bulky” N2’li hastalarda (BT’de pozitif tümörlü mediastinal lenf nodu 2-3 cm. üzerinde olan ve özellikle ektranodal yayılımı olan veya paket oluşturmuş çok sayıda küçük pozitif lenf nodu olan hastalar) veya rezeke edilemez T4 tümörlü hastalarda (malign plevral effüzyonu olmayanlar) standart tedavi kemoradyoterapidir.
 - 1a. Eşzamanlı KT/RT: Birinci seçenek tedavi yöntemi olmalıdır. RT nin tedavinin erken döneminde başlaması tercih edilmelidir. Tedavinin başlangıcında KT/RT’ye başlanamayacak hastalarda indüksiyon kemoterapisi verilerek daha sonra KT/RT şeklinde devam edilebilir. Eşzamanlı tedavi modalitesi için mutlaka üç koşul bulunmalıdır: 1) Performans statusu ECOG 0-1 olmalı, 2) Son 3 ayda %5 üstünde kilo kaybı olmamalı, 3) Solunum fonksiyonu uygun olmalı (PaO > 70 mmHg) ve organ fonksiyonları yeterli olmalı.
 - 1b. Ardışık KT/RT: Eşzamanlı tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalarda uygulanmalıdır. 2-3 siklus KT daha sonra torakal RT uygulanır. KT’ye yanıt veren hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam en fazla 6 kür KT verilir.
 - 1c. Radikal RT, KT yapılamayacak hastalarda konvansiyonel veya akselere olarak tek başına uygulanabilir.
2. Aynı lobda satellit nodülü olan ve N0-N1 olan hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Karinal invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Damar invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir.
3. **Neoadjuvan KT/RT (T4N0M0, T4N1M0, rezeke edilemez evre IIIA T1-T3N2’li hastalar): Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon için değerlendirilmesi düşünülen seçilmiş olgularda indüksiyon tedavisi olarak KT/RT veya KT uygulanabilir. Bu olgular opere edilemezse RT dozu (küratif doz) ve KT tamamlanmalıdır. Radyoterapininin küratif etkinliğini azaltmamak için cerrahi değerlendirmenin gecikmeden yapılması gerekir. Tercih edilen yaklaşım, başlangıçta operasyon**

yapılmasına karar verilen hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır (çünkü opere edilemediği takdirde RT'ye ara vermeden küratif RT nin tamamlanması gerekmektedir). Mediasteni pozitif hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin negatif hale gelmesi başarı şansını artırır.

ECOG performans statusu

- 0 Normal
- 1 Aktivitede önemli azalma olmadan yorgunluk/halsizlik olması
- 2 Yorgunluk/halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerde belirgin azalma veya uyanık günün % 50'den azında yatak istirahatinde
- 3 Uyanık günün % 50'den fazlasında yatak istirahatinde
- 4 Yatağa bağımlı veya kendisine bakamayacak durumda

KAYNAKLAR

1. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J et al: 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:329.
2. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326(8):524-530, comment 563-565.
3. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. 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(6):417-423.
4. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J. Med* 1990;323(14):940-945.
5. 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 unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).
6. 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 NonSmall-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699.
7. van Meerbeek JP, Kramer GW, Van Schil PE, ve ark; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):442-450.
8. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB nonsmall-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97-104, discussion 104-106.
9. Bonomi P, Faber L.. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390.

10. K. Pisters EV, P. Bunn, J. Crowley, R. Ginsberg, P. Ellis, B. Meyers, R. Marks, J. Treat, D. Gandara, Southwest Oncology Group. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. ASCO Annual Meeting. 2005; Abstract No: LBA7012.
11. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330(3):153-158.
12. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):673-680.
13. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2005;23(Suppl 16S):7013.
14. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
15. 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 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
16. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, ve ark. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323. Epub 2006 Nov 1.
17. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, ve ark. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2800-2807. Epub 2006 May 8.
18. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: An Intergroup trial (E3590). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:465a (abstr 1793).
19. Postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Metaanalysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
20. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In kaiser LR, Daniel TM eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1993:153-162.
21. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1982;83(1):1-11.
22. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (M0) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(1):31-36.
23. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS et al. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):90-92.

24. V. W. Rusch DG, M. J. Kraut, J. Crowley, M. Hazuka, D. H. Johnson, L. Shulman, F. Shepherd, C. Deschamps, D. R. Gandara. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003;634.
25. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(19):2998-3006. Epub 2006 Jun 12.
26. NCCN 2010 non-small cell lung cancer guide. www.nccn.org
27. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent cisplatin, etoposide and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-3460.
28. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).
29. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. 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.
30. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. 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.
31. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146.
32. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):239-244.
33. Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment related pneumonitis (TRP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399-1407.

Lokal Rekürren veya Uzak Metastatik Hastalık

Rekürrens oranları bölgesel rekürrensler ve uzak metastazlar olarak ayrılmaktadır. Klinik çalışmalara adaydır. Lokalize tümör kitlesinin oluşturduğu semptomların palyasyonunda RT önerilir. Tümör boyutlarını azaltan eksternal radyoterapi ile semptomlarda hafifleme sağlanabilmektedir. KT nüks hastalıkta objektif yanıt sağlayabilir ve sağkalımda küçük artış gösterebilir. Bu hastalarda objektif yanıtta daha çok semptomatik yanıt ve sübjektif semptomlarda iyileşme sağlanır. Platinli ilaçlardan daha önce yararlanan iyi performanslı hastalarda 1 yıldan sonra nüks gelişmişse, yine platin içeren kemoterapi rejimleri önerilir. Kombinasyonlar daha öncesinde kemoterapi almayan hastalarda benzer sağkalım değerlerine sahiptir.

Çeşitli bölgesel tedavi seçenekleri lokorejyonel rekürrensler için uygulanabilir. Rezektabl lokal rekürrensler yeniden rezeksiyonla tedavi edilebilir. Daha önce küratif cerrahi geçirmiş olgularda sistemik bir tümör bulgusu yoksa ve yineleme, bronşiyal stump, pulmoner arter stumpu ya da komşu parankimde ise ve rezeksiyon tamamlayıcı lobektomi ile küratif anlamda gerçekleşecek ise cerrahi uygulanabilir. Endobronşiyal obstrüksiyon bulunan, özellikle durumu ileri derecede tehlikede olan hastalar için, hava yolu obstrüksiyonunu gidermek sağkalımı ve yaşam kalitesini artırabilir. (1) Tıkalı hava yolları üç farklı şekilde tedavi edilebilir: Brakiterapi (endobronşiyal radyoterapi), lazer tedavisi veya endobronşiyal stent yerleştirilmesi. Bu modaliteler ayrı ayrı ya da birlikte kullanılabilirler. Ek olarak, fotodinamik tedavi (PDT) akciğer kanseri hastalarında endobronşiyal obstrüksiyonların palyatif debridmanı için konvansiyonel tekniklere basit ve etkili bir alternatif sunmaktadır.

Mediastinal lenf nodu rekürransı eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilmelidir (eğer daha önce radyoterapi verilmemişse). Superior vena kava (SVC) obstrüksiyonu için, radyoterapi veya stent yerleştirilmesi endikedir. Şiddetli hemoptizi için, brakiterapi, lazer tedavisi, PDT veya embolizasyon tedavisi gibi çeşitli tedavi seçenekleri önerilmektedir. Son çare olarak, kanama bölgesini ortandan kaldırmak için cerrahi yapılabilir.

Eğer lokorejyonel rekürrens tedavisinden sonra daha fazla yaygın hastalık kanıtı kalmamışsa, gözlem ya da sistemik kemoterapi (öneri 2b) önerilmektedir. Evre IV hastalığı bulunan ve performans durumu iyi olan hastalar kemoterapiden, özellikle de platin bazlı rejimlerden yarar görürler. (2) KHDAK'a karşı etkili olan birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, kamptotesin analogları (irinotekan, topotekan) ve gemsitabin bulunmaktadır. Bu ilaçların birçoğunun kullanıldığı kombinasyonlar, %40'ın üzerinde 1 yıllık sağkalım oranı sağlamaktadır. Yeni kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesine karşın, ilerlemiş inoperabl akciğer kanserinin prognozu kötü olmaya devam etmektedir.

Evre IV hastalıkta kemoterapi seçilmiş hastalarda verilebilir. Kemoterapi iyi performans statusu olan hastalarda (Performans statusu ECOG 0-I ve seçilmiş ECOG

2 hastalarda) uygun bir tedavidir. KHDAK'de KT platinli rejim (tercihen sisplatin) veya yeni jenerasyon ikili kombine rejim olmalıdır.

Kombinasyon rejimini tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda (örn. performans statusu ECOG II olan veya çok yaşlı hastalar) yeni jenerasyon tek ajanlar tercih edilmelidir. Performans statusu ECOG II olan hastalarda veya yaşlı hastalarda karboplatinli kombinasyon rejimleri cisplatinli rejimlere göre daha iyi tolere edilmektedir. Yeni jenerasyon rejimler arasında yaşam kalitesi ve sağkalım farkı yoktur. Eski jenerasyon rejimler: 1. Mitomycin-vinblastin-cisplatin 2. Mitomycin, ifosfamid, cisplatin. 3. Cisplatin ve etoposide. 4. Carboplatin ve etoposid. Yeni jenerasyon rejimler: 1. Platin (cisplatin veya carboplatin) ve gemcitabine 2. Platin ve docetaxel 3. Platin ve paclitaxel, 4. Platin ve vinorelbine.

Yapılan bir meta analizde cisplatin carboplatinden üstün bulunmuştur. Yeni jenerasyon ajan içeren platinli kombinasyonlar ile eski platinli kombinasyonları karşılaştıran başka bir meta analizde 1994 yılından beri yeni jenerasyon rejimlerle eski platinli rejimleri karşılaştıran 8 çalışmaya 3.296 hasta alınmıştır. Bir yıllık sürvinin değerlendirildiği özet bir analizde yeni jenerasyon rejimlerinin eski rejimlere göre sürvi avantajı sağladığı görülmüştür (RR: 1,14; % 95 CI 1,01-1,29). Bir yıllık sürvide eski rejimlere göre % 4'lük mutlak artış saptanmıştır (p=0.04). Elde edilen yanıt oranı yeni jenerasyon rejimlerde daha yüksek bulunmuştur (RR: 1.80, % 95 CI 1.51-2.15) ve yanıtta mutlak artış %13'tür. Yeni ve eski jenerasyon rejimlerde tedaviye bağlı ölüm oranlarında fark bulunmamıştır. Tüm bu veriler nedeni ile ekonomik yönden gelişmiş Batı ülkeleri yeni jenerasyon rejimleri tercih etmektedirler. Buna karşılık, ekonomik sorunun olduğu durumlarda eski rejimler halen kullanılabilir rejimler olarak kabul edilmektedir.

Evre IV hastada, KT verilecekse tedavi hastanın iyi performans statusu olduğu sırada verilmelidir. Çeşitli kemoterapi rejimlerini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir.

TAX 326 çalışmasında, dosetaksel(Taxotere®)+sisplatin kombinasyonu tarafından vinorelbin(Navelbine®)+sisplatin tedavisine 2 yıllık sağkalım (%21 - %14) ve yaşam kalitesi açısından üstünlük sağlanmıştır. (15) Yaşlı hasta grubunu içeren diğer bir randomize faz III çalışmada da (WJTOG 9904) dosetaksel(Taxotere®) ve vinorelbin (Navelbine®) birebir karşılaştırılmıştır ve TAX 326 çalışmasındaki sonuçlarla uyumlu olarak, dosetaksel (Taxotere®) tedavisi alan çalışma kolunun 1 yıllık sağkalım (%58,6 - %36,7) ve hastalığa bağlı septomlardaki iyileşme açısından, vinorelbin (Navelbine®)'den üstün olduğu bildirilmiştir. (16) Buna karşılık şimdiye kadar yeni jenerasyon rejimler arasında bir platin bazlı rejimin diğerlerinden daha iyi olduğunu gösteren yeterli kanıt elde edilemediği kabul edilmektedir. Buna karşılık, Adenokanserlerde cisplatin + penetre, cisplatin + gencitabinden daha iyi sonuç vermiştir.

Hastanın BT çekildikten sonra tümör yanıtı için ne zaman yeniden değerlendirileceği konusu tartışmalıdır (yani, ilk veya ikinci kürden sonra). Tercih edilen

ikinci kür sonrası değerlendirmidir. **İlk kürden sonra yanıt değerlendirmesi akciğer grafisi ile yapılabilir.** Hastaların yaklaşık olarak %25'inde hastalık ilk kemoterapi küründen sonra progresyon göstermektedir. Yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalar toplam 4-6 kür daha kemoterapi almaya devam edebilir (öneri 2b). Her ne kadar çoğu hasta hastalık progrese olana kadar tedavi ediliyor olsa da, bu yaklaşımın küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı uzattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kemoterapi 6 siklus verilebilir. Siklustan fazla kemoterapi verilmesinin sürviye katkı sağlamadan toksisiteyi arttıracığı ve elde edilen yararın azalmasına neden olacağı öne sürülmektedir.

Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal RT'nin çeşitli doz ve fraksiyonasyonları ile kontrol altına alınabilir. Seçilmiş uygun olgularda, hipofraksiyone RT (1-5 fraksiyon) daha az zaman ve maliyetle ve az toksisite ile uygulanabilir. Cerrahi uygulanmayacak semptomatik beyin metastazlarında RT acilen yapılmalıdır. Yaşam beklentisi uzun olan beyin metastazlarında 30 Gy (10 X 3 Gy), yaşam beklentisi kısa olan hastalarda ise 20 Gy (5 X 4 Gy) RT verilebilir. Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda, 3 veya daha az metastaz varsa stereotaktik RT ile ek doz verilebilir. Yalnız stereotaktik RT ile beyin metastazı tedavisi ve beyin metastazlarında eşzamanlı RT + KT verilmesi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Yaygın hastalık gözlenince hemen sistemik kemoterapi ve en iyi destek tedaviye başlanmalıdır. Lokalize semptomları bulunan uzak metastazlara, diffüz beyin metastazlarına ve semptomatik kemik metastazlarına benzer tedavi uygulanmalıdır. Ek olarak, eğer kemik metastazı hastalarında fraktür riski öngörülüyorsa ortopedik stabilizasyon uygulanmalı ve bifosfonat tedavisi düşünülmelidir. Diğer soliter metastazlar için, tedavi kılavuzu daha önce açıklanan evre IV, M1 (soliter bölge) tümörlerle aynı yolu izlemektedir.

Küçük bir hasta alt grubunda, reküranstan sadece pozitif balgam sitolojisine dayanarak şüphe edilecektir. Bu durumda, bronkoskopiyle, hematoporfirin floresansı ile veya otofloresansla daha ileri inceleme önermektedir. Eğer in situ tümör saptanırsa, tedavi seçenekleri endobronşiyal lazer ablasyonu, brakiterapi, fotodinamik tedavi ve cerrahi rezeksiyondur. Alternatif olarak, hastaya 3 ayda bir tekrar bronkoskopi yapılabilir. Eğer T1-3 tümörler bulunursa, algoritmalar uygun klinik evreye geri dönmektedir. Gözlemde yeni bir akciğer primeri fark edilebilir ve bu hastalar evreleme bulgularına göre tedavi edilmelidir.

Son yıllarda ilerlemiş akciğer kanseri tedavisi için hedefe yönelik spesifik tedaviler geliştirilmiştir. (3,4) Bevasizumab (Altuzan®), vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden bir rekombinant monoklonal antikordur ve Erlotinib (Tarceva®) epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörü olan küçük bir moleküldür.

Reküran ve metastatik hastalık için, performans durumu (PS) 0-2 olan ve uygunluk kriterlerini (nonskuamöz hücreli histoloji, hemoptizi öyküsü yok, SSS metastazı yok ve devam eden terapötik antikoagülasyon yok) taşıyan hastalarda ilk

seçenek olarak kemoterapi ile kombine bevasizumab tedavi verilebilir. Bir Faz II/III çalışmasında (ECOG 4599), 842 hasta paklitaksel ve karboplatinle birlikte bevasizumab (PCB) veya sadece paklitaksel ve karboplatin (PC) almak üzere randomize edilmiştir. (5,6) Her iki rejim de seçilmiş toksisitelerle iyi tolere edilmiştir. PCB alan hastalarda yanıt oranı (%27'ye karşılık %10, $p < 0.0001$), progresyonuz sağkalım (6.4 aya karşılık 4,5 ay, $p < 0.0001$) ve medyan sağkalım (12,5 aya karşılık 10.2 ay, $p = 0.0075$) sadece PC ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi olmuştur. 1 yıllık ve 2 yıllık genel sağkalım sırasıyla %51.9'a karşılık %43.7 ve %22.1'e karşılık %16.9 oranlarıyla PCB kolu lehineydi. Bununla birlikte, PCB ile PC'ye kıyasla daha önemli toksisiteler mevcuttu (grade 4 nötropeni: %24'e karşılık %16.4, grade 3/4 hemoraji: %4.5'a karşılık %0.7, hemoptizi: %1.9'a karşılık %0.2 ve hipertansiyon: %6.0'ya karşılık %0.7). Tedaviyle ilişkili ölümler PCB ile (9 hasta) PC'den (2 hasta) daha sıkı.

PCB nonskuamöz histolojili ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında anlamlı sağkalım yararı sağlamıştır. Ancak, bu tedavinin maliyeti çok yüksektir ve maliyet-yarar analizlerine gereksinim vardır. Bevasizumab gemsitabin/karboplatin ile veya grade 4 trombositopeni riski %10'un üzerinde olan herhangi bir rejimle kombine olarak kullanılmamalıdır.

İleri evre (evre IIIB veya IV; çoğuda evre IV) KHDAK'li 1.745 hasta ile yapılan yeni bir çalışma cisplatin artı gemsitabin ile cisplatin artı pemetrexed değerlendirmiştir. (11) Nonskuamöz hücre histolojisine sahip hastalarda (adenokarsinom veya büyük hücreli) sisplatin/pemetrexed ile sağkalımda düzelme izlenmiştir (adenokarsinom: 12.6 ay iken 10.9 ay). Skuamöz hücre histolojisine sahip hastalarda sisplatin/gemsitabin rejimi ile daha iyi sağkalım elde edilmiştir (10.8 iken 9.4 ay). Sisplatin/gemsitabin rejimi ile karşılaştırıldığında sisplatin/pemetrexed rejiminde daha az grad 3 veya 4 nötropeni, anemi ve trombositopeni ($P \leq 0,001$); febril nötropeni ($P = .002$) ve alopesi ($P < .001$) gözlenmiştir. Tedaviye bağlı ölümler her iki rejim için benzerdir (sisplatin artı pemetrexed, 9 hasta [1.0%]; sisplatin artı gemsitabin, 6 hasta [0.7%]).

FLEX çalışmasında 1125 ileri evre (evre IIIB veya IV) KHDAK'li hasta 1) sisplatin ve vinorelbin ile kombine setuksimab; veya 2) sadece vinorelbin ve sisplatin almak üzere randomize edildi. (12) Setuksimab ile cevap oranı arttı (% 36 vs % 29, $p = 0,012$); progresyonsuz sağkalımda bir farklılık saptanmadı. Toplam sağkalım, setuksimab alan hastalarda belirgin olarak daha iyi bulundu (11.3 vs 10.1 ay, $P = 0,04$). Ancak, setuksimab alan hastalarda grad 3 veya 4 febril nötropeni artmıştı (%22 vs %15, $p < 0.05$); hastalarda grad 2 akne benzeri döküntü de mevcuttu. Tedaviye bağlı ölüm iki grup arasında benzerdi (%3 vs %2). Bevasizumab veya setuksimab adayı olmayan PS'u 0-1 olan hastalar için ileri evre hastalıkta birinci seçim tedavi olarak, platin bazlı kemoterapi rejimi önerilmiştir (kategori 1). Henüz bir platin bazlı tedavinin diğer tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Cevaplı veya stabil hastalığı olan

hastalar total 4 veya 6 (tercih edilen) siklus kemoterapi almaya devam etmelidir (kategori 2B). Çoğu hasta hastalık progresyonuna kadar tedavi edilse de, bu yaklaşımın sağkalımı iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur.

Yeni yapılmış bir faz III randomize çalışma (n=663) platin bazlı kemoterapialmış fakat progrese olmamış ileri evre KHDAK'li hastalarda idame pemetrexed almış veya almamış hastalarda iyi destek tedaviyi değerlendirmiştir. Tümör cevabı (P=0,001) ve progresyonsuz sağkalım (4.3 vs 2.6 ay, p=0,00002), özelliklede nonskuamöz histolojisi olan pemetrexed alan hastalarda artmıştır. Nonskuamöz histolojili hastalarda preliminere sonuçlar pemetrexed ile toplam sağkalımın arttığını göstermiştir (14.4 vs 9.4 ay, P=.005).

829 hasta ile yapılan randomize faz III çalışmada oral topotekan dosetakselden daha kötü bulunmadı. (13)

Akciğer kanseri için birçok yeni aktif ilaç bulunmasına rağmen, ikinci seçenek kemoterapi ile bildirilen yanıt oranları genellikle %10'un altındadır. Dosetaksel, pemetrexed ve erlotinib, performans durumu (PS) 0-2 arasında olan ve ilk seçenek tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren hastalarda tek ajanlı ikinci seçenek kemoterapi rejimleri olarak önerilmektedir. (7-10) **Erlotinib birinci seçenek olarak kullanılacaksa EGFR mutasyonuna BAKILMALIDIR. Bu bulguların varlığında etkili olmaktadır. K-ras mutasyonu olanlarda etkili olmadığı kabul edilmektedir.**

Evre IV hastalığın tedavisine ikinci seçenek kemoterapinin katkısı, ilk olarak, Dosetaksel (Taxotere®) ve en iyi destek tedavinin (BSC) karşılaştırıldığı, Shepherd ve arkadaşları tarafından yapılmış olan faz III bir çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, Taxotere tedavisi alan hastalarda daha yüksek sağkalım (7 ay – 4,6 ay) ve daha iyi bir yaşam kalitesi elde edilmiştir. (10)

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada (NCIC CTG çalışması), 731 hasta (evre IIIB veya IV, PS 0-3) İlk veya ikinci seçenek kemoterapinin başarısız olması üzerine erlotinib veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir (2:1). Medyan yaş 61.4 yıldır. Yanıt oranı erlotinib grubunda %8.9 ve plasebo grubunda %1'in altındaydı (p<0.001).

Erlotinible tedavi edilen hastalarda genel sağkalım 6.7 ayken, plaseboyla 4.7 aydır (HR, 0.70; p<0.001). Progresyonsuz sağkalım erlotinib grubunda 2.2 ay ve plasebo grubunda 1.8 aydır (tehlike oranı, 0.61, katmanlama kategorilerine göre düzeltilmiştir; p<0.001). hastaların %5'i erlotinibi toksik yan etkilerinden ötürü bırakmıştır. Bu çalışma erlotinibin ilk veya ikinci seçenek kemoterapinin başarısız olmasından sonra sağkalımı uzatabileceğini göstermektedir.

Günümüz verileri Kuzey Amerika popülasyonunda adenokarsinomların yaklaşık % 25'inde K-ras mutasyonları olduğunu göstermektedir. (14,15) K-ras mutasyon prevelansı sigara içimi ile ilişkilidir. Ancak, Tsao ve arkadaşları, Kanadalı adjuvan kemoterapi çalışmasının (JBR10) gözlem kolunda ras mutasyonunun sağ-

kalım süresine belirgin etkisi olmadığını göstermiştir ($p=0,40$). (15) Bu raporda, otörler her 3 ras geninin kodon 12, 13, ve 61'ini incelemiş ve herhangi bir mutasyon tespit edildiğinde hastaları ras mutasyonlu olarak kategorize etmiştir.

K-ras mutasyonel durumu, EGFR-TKİ'lerinin teröpatik etkinliği için de prediktiftir, ancak, kemoteröpatik etkinliği etkilemiyor gözükmektedir. Adenokarsinomun bronşiolalvelolar varyantına sahip 101 hastadan oluşan bir retrospektif bir çalışmada, hastaların % 23'ünde (18/80) K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları bulunmuştur. (14) Tüm hastalar birinci seçim tek ajan erlotinib ile tedavi edilmiştir. K-ras mutasyonlu hastaların hiçbirisinden yanıt alınamamıştır (0/18), diğer taraftan K-ras mutasyonu olmayan 20'si yanıt vermiştir (20/62, %32). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Birinci seçim kemoterapi artı erlotinib veya kemoterapi artı plasebo ile tedavi edilen hastalarda (TRIBUTE çalışması), K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları sırasıyla 51/264 ve 4/264 hastada bulunmuştur. K-ras mutasyonlu hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 8'lik (2/25) yanıt oranına ve sadece kemoterapi kolunda (7/30) % 23'lük yanıt oranına sahiptir. K-ras mutasyonlu olmayan hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 26'lık yanıt oranına ve sadece kemoterapi kolunda % 26'lık (27/103) yanıt oranına sahiptir. Bu çalışmada, kemoterapi artı erlotinib alan K-ras mutasyonlu hasta grubunda progresyona kadar geçen zaman ve toplam sağ kalım da en kısadır, bu da K-ras mutasyonlu hastalarda kemoterapiye erlotinib eklemenin kemoteröpatik etkinliği tam tersine engellemekte olduğunu gösterir. Tsao ve arkadaşları Kanadalı adjuvan kemoterapi çalışmasında (JBR10) herhangi bir ras mutasyonu olan (K-ras'ın kodon 12, 13, ve 61, N-ras, H-ras) 88 hasta ve olmayan 333 hasta belirledi. (15) Ras mutasyonu olan hastaların adjuvan sisplatin/vinorelbin den fayda görmediklerini (kemoterapiden ölüm versus gözlem için HR 0.95, CI, 0.53-1.71; $P=.87$) göstermişlerdir, ras mutasyonu olmayanlar (N=333) adjuvan tedaviden belirgin fayda gördüler (kemoterapiden ölüm versus gözlem için HR 0.69, CI, 0.49-0.97; $P=.03$). Ancak, hem tedavi kolu hem de ras mutasyonel durumu dikkate alındığında (ki bu, etkileşim için test edilirken), P-değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı ($P=.29$).

Erlotinib PS'u 0-2 olan hastalarda progresif hastalığın ikinci üçüncü seçim tedavisinde önerilmektedir; erlotinib PS'u 3 olan hastalar için de önerilebilir. Hepatik hasarı olan erlotinib alan hastalar tedavi sırasında yakından monitorize edilmelidir. Karaciğer fonksiyonlarında ciddi değişiklik olduğu zaman (örn. tedavi öncesi normalin üzerinde değerlerin olduğu durumlarda transaminazlar 3 katına çıktığında ve/veya total bilirubin 2 katına çıktığında) erlotinibe ara verilmeli veya kesilmelidir (http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/tarceva_dhpc_letter.pdf).

Eğer ikinci veya üçüncü seçenek kemoterapiden sonra hastalık progresse olursa, hastalar en iyi destek tedaviyi alabilir veya klinik çalışmalara katılabilirler. PS 3-4 progresif hastalıkta hastalara tedavinin hangi aşamasında olursa olsun, en iyi destek tedavi sağlanmalıdır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Özel Durumlar

Yaygın hastalıkta (evre IV) bir soliter metastazlı seçilmiş hastalarda, özellikle beyin metastazında, metastazın cerrahi olarak çıkarılması sağkalımı uzatabilir. (16) Beyin dışındaki bölgelerde bulunan bir soliter metastazda cerrahi rezeksiyon henüz tartışmalıdır.

Uzak metastaz bulunan (yani, evre IV) hastalarda algoritma metastazların yerleşimine bağlıdır – tanısı mediastinoskopi, bronkoskopi ve beyin MR'ı yardımıyla konulmuş olan beyin, adrenal, kemik veya akciğerdeki soliter bir nodül (yani, satellit bir lezyon). Soliter metastazlı hastaların tanı işlemlerine PET eklenmiştir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre artmış olan duyarlılığı, ek metastazları tanımlayabilir ve buna bağlı olarak bazı hastaları gereksiz cerrahi girişimden koruyabilir.

Senkron ve Metakron Beyin Metastazı

Bu hastalarda çok ayrıntılı metastaz taraması yapılmalıdır. Soliter beyin metastazları bulunan hastalar cerrahi rezeksiyondan yarar görebilir. Böyle bir yaklaşımla 5 yıllık sağkalım oranları %10-20 arasındadır. (4,17) Tüm beyin radyoterapisiyle izlem yapılabilir, çünkü kombine tedavi yaşam süresini uzatmakta ve lokal rekürrens önlemede tek başına radyoterapiye göre üstündür. (18) Tek başına veya tüm beyin radyoterapisini izleyen stereotaktik radyocerrahi, ek bir tedavi seçeneğidir. Böyle bir tedavi, cerrahi olarak ulaşılamayan beyin metastazları bulunan hastalarda ve multipl lezyonları bulunan bireylerde etkili olabilir. (19) Bu koşullarda ek kemoterapi verilebilir. Tüm bu hastalarda rezeke edilen M1 (evre IV) hastalık vardır ve primer akciğer tümörünün T ve N durumuna göre tedavi edilmesi önerilmektedir.

Senkron Beyin Metastazı: Akciğer kanseri rezektabl olan (T1-T3, N0-1) seçilmiş hastalarda beyin metastazı (ları; **1-3 SAYIDA**) çıkarılabilir konumda ise cerrahi veya radyocerrahi yöntem uygulanabilir. Akciğerde **T4 TÜMÖR varsa beyin metastazına CERRAHİ ÖNERİLMEZ (öneri 2A)**. Cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir. **RADYOCERRAHİ SONRASI Total kraniyal RT YAPILABİLİR.**

Metakron Beyin Metastazı: İzole beyin metastazlarında lokalizasyon uygunsa cerrahi ya da radyocerrahi uygulanmalıdır. Cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir.

Beyin metastazı sayısı rezeksiyon için önemli değildir. Birden fazla metastazda (2 veya 3) metastazlar küçük çapta ise ve cerrahi olarak çıkarılmaları mümkünse cerrahi uygulanabilir. Genç, kadın, metakron metastaz, supratentorial lokalizasyon ve metastaz çapı 3 cm. altında olanlarda prognoz daha iyidir. Küratif olarak tedavi edilmiş hastalarda 5 yıllık sağkalım % 21 civarındadır. Cerrahi veya radyocerrahi arasında fark olmadığı öne sürülmektedir. Ancak, bu iki yöntemi karşılaştıran sonuçlanmış önemli bir randomize çalışma yoktur. Beyin metastazlarında cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir, ancak bunun sürviye katkısı tartışmalıdır. Randomize

bir çalışmada postoperatif tüm beyin ışınlamasının rekürrensi azalttığı öne sürülmesine karşın, aynı hastaların başka bir retrospektif analizi bunu doğrulamamıştır.

- Rezeke edilen ve ardından ışınlama yapılan hastaların beyinlerinde tekrar nüks olduğunda iyi performanslı ise ve beyin dışında hastalığı yok ise, reoperasyon veya stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir.

Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri

Senkron nodülleri bulunan hastalarda (ya kontralateral akciğerde ya da ipsilateral akciğerde), kılavuz bu nodüllerin, iki tümörün histolojisi benzer olsa bile, iki primer akciğer tümörü gibi tedavi edilmesini önermektedir.

- Farklı akciğer lobunda tek nodül olan ve N2 olmadığı kanıtlanan (mediastinoskopi tercih edilmelidir ve mümkün ise PET istenmelidir) hastalarda cerrahi yapılabilir (bu hastalarda senkron ikinci primer tümör olasılığı vardır). Hastalarda uzak metastaz taraması ve ekstratorasik primer tümör olasılığı yönünden ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Intraoperatif olarak tesadüfen farklı lobda soliter tümör saptanan hastalarda N2 yoksa iki lezyonun da rezeksiyonu yapılmalıdır (yeterli pulmoner rezervi varsa).
- Metastaz cerrahisi sonrasında kemoterapi önerilebilir.

Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri

- Primer tümör kontrol altında olan hastalarda ikincil oluşan primer tümör rezeke edilmelidir. Bu hastalarda başka sistemik metastaz olmamalı ve medias-ten negatif olmalıdır (mediastinoskopi ile). Hastalar sistemik metastaz yönünden en ayrıntılı şekilde taranmalıdır. Metakron ikinci primer tümör tanısı için yeni tümör farklı histolojide olmalıdır veya birinci tümörle arasındaki süre 4 yıldan fazla olmalıdır. Birincil tümörden sonra 2 yıl içinde ortaya çıkan soliter bir nodül farklı histolojisi yoksa birincil tümörün metastazı olarak kabul edilmelidir. 2-4 yıl arasında ortaya çıkan tümörlerde ise durum belirsizdir. Karar hastanın durumuna göre verilmelidir (yeni tümörün evresi, hastanın performans statusu, yaşı, solunum fonksiyonları vb.). İkinci primer tümör oluşan hastalarda 5 yıllık sürvi % 20'dir. Rezeke edilebilen hastalarda ise % 36'dır.

Kemik Metastazı

- Cerrahi gerektiren kemik metastazlarında (femur boynu kırığı, medülla basısı yapan vertebra metastazı gibi) 6 haftadan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda cerrahi yapılır.
- Kırık riski yüksek olan ve ağırlık taşıyan kemiklerde yaşam beklentisi 3 aydan

fazla ise cerrahi yöntemle stabilizasyon sağlanır.

- Ağırılık taşıyan, ağırlı kemiklerin palyasyonunda RT yapılır.
- Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda 30 Gy (10 X 3 Gy), multipl metastazlarda 20 Gy (5 X 4 Gy), yaşam beklentisi kısa ve viseral organ metastazı yaygın olan hastalarda tek doz 8 Gy RT verilebilir.

İzole Adrenal Metastaz

Akciğer kanserinde adrenal metastazlar sık görülür, otopside hastaların yaklaşık olarak %33'ünde bu hastalık bulunmaktadır. Bununla birlikte, diğer açılardan rezektabl primer tümörleri bulunan hastalarda soliter adrenal kitlelerin önemli bir bölümü malign değildir. Bir akciğer kanseri hastasında preoperatif bir BT'de bulunan herhangi bir adrenal kitleden, benign adenomu dışlamak için biyopsi alınmalıdır. Eğer bir adrenal metastaz bulunursa ve eğer akciğer lezyonu iyileştirilebilir durumda, adrenal lezyonun rezeksiyonu bazı hastalarda uzun süreli sağkalım sağlamıştır. (20) Adrenal kanser metastazı biyopsi ile doğrulanan hastalarda önce sistemik ilaç tedavisi başlanabilir.

- Akciğer kanseri rezektabil olan (T1-T3, N0-1) senkron tek sürrenal metastazlı hastalarda primer tümör ve adrenal metastaz çıkarılabilir (*laparoskopik sürrenalektomi uygulanabilirse tercih edilmelidir* (öneri 2b). Bu hastalarda mediastinoskopi ile N2 ve N3 olmadığı kanıtlanmalı, başka metastaz olmadığı mutlaka PET-CT ve kraniyal mri ile doğrulanmalıdır.
- Primer tümörü daha önce tam olarak rezeke edilmiş olan hastalarda metakron izole adrenal metastazda, başka metastaz olmadığı ayrıntılı inceleme ile kanıtlandıktan sonra (PET-CT ve kraniyal mri ile) metastazektomi yapılabilir (öneri 2b). Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım % 10-23 arasındadır.

Refrakter Hastalık

Docetaxel (75 mg/m², q 3 hafta) 1 yıldan önce yineleme yapmış hastalarda veya (primer tedavide docetaxel'li kombinasyon kullanılmayan) kemoterapiye dirençli veya progrese hastalıkta ikinci seçim olarak kullanılabilir (performans statusu ECOG 0-I ve seçilmiş ECOG II'lerde, çok yaygın olmayan hastalık gibi prognostik faktörler dikkate alınarak önerilmelidir). Adenokanserli hastalarda penretrexed uygulanabilir. Hastanın yaşam kalitesi bozulmadığı sürece ve radyolojik yanıt varsa devam edilmelidir. Toplam uygulanan siklus sayısı en fazla 6 olmalıdır. Hedef tedavilerden erlotinib ve gefitinib kemoterapiye refrakter hastalarda kullanılabilir. Yaşam kalitesinde düzelleme sağlayabilirler. Özellikle kadın, sigara içmemiş ve adenokanseri olan hastalarda daha etkili bulunmuşlardır. Lazer veya interstisyel radyoterapi endobronşiyal lezyonlarda kullanılabilir.

Rekürren Akciğer Kanserini Önlemek İçin Yaşam Şeklinde Yapılması Gereken Değişiklikler

- Küratif olarak tedavi edilen hastalarda ikinci primer riskini azaltmak için sigara kesilmelidir, çevresel karsinojenlerden uzak durulmalıdır. Sigara içmeye devam edenlerde veya yeniden başlayanlarda sürvi daha kısa olmaktadır.
- Uzak metastazı olan akciğer kanserli vakalarda hastalığın seyri kötüdür ve sigaranın bırakılmasının genel prognoz yönünden etkisi azdır, fakat solunum sistemi ile ilgili semptomları azaltabilir.

Kemoprevansiyon Ajanları

- Antioksidanların ve/veya akciğer kanseri için kemoprevansiyon ajanlarının kullanımı araştırma konusudur.

Küratif Amaçla Tedavi Edilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Takibi

1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastayı, küratif amaçla tedavi eden disiplin tarafından tedavi komplikasyonları izlemi için 3-6 ay izlenmelidir. Multidisipliner tümör kurulu (torasik onkoloji konseyi) erken nüks ve metastazı yönünden takip etmelidir.
2. Küratif amaçla tedavi edilen KHDAK hastanın kontrol periodu, ilk iki yıl 4-6 ay, sonraki yıllarda yıllık olabilir.
3. Kontrollerde semptom olmadıkça, öykü, fizik muayene, hemogram, akciğer grafisi ve kontrastlı toraks tomografisi yeterlidir. Semptom varlığında gerekirse balgam sitolojisi, bronkoskopi, tedaviden önce yüksekliği saptanan tümör belirteçleri ve semptomu aydınlatmak için gerekli radyolojik ve sintigrafik inceleme (kranial MR, batın USG, kemik sintigrafisi veya PET scan) yapılarak nüks, metastaz veya metakron tümör araştırılır.
4. Kanser nüksü, metastazı ve ikinci primer kanser gelişiminin saptanması için multidisipliner bir ekip takibi gereklidir. Bu ekipte tanıyı koyan, tedavi eden disiplinler yer almalıdır.
5. Küratif amaçla tedavi edilen KHDAK hastanın kontrollerinde balgam sitolojisi, serum tümör markerleri, bronkoskopi, diğer bölgelerin tomografisi ve MRI incelemeleri ve PET dahil diğer sintigrafilerin yapılmasının yaşam kalitesi ve sürviye katkısı belirlenmediğinden rutin önerilmez.
6. Lokal rekürrens saptandığında, rezeke edilebilecekse yapılmalı. Rezeksiyon yapılmayacak olgularda semptomları hafifletmek için radioterapi (RT) verilir. Endo

bronşial obstrüksiyonu olan olgularda yaşam kalitesini artırmak için brakiterapi, lazer tedavisi, stent uygulaması ve fotodinamik tedavi uygulanabilir.

7. İkinci primer akciğer tümörü (metakron) saptanması durumunda evresine göre tedavi edilir.
8. Sigara ikinci primer tümör olasılığını artırdığı için bırakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gebl AF, Tashkin DP, Epstein JD et al. Physiologic Characteristics of Malignant Unilateral Main-Stem Bronchial Obstruction. Diagnosis and Nd-YAG Laser Treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(6):1382-1385.
2. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19-21.
3. Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(14):3235-3242.
4. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonals in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.*2004;10(12):4258S-4262.
5. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NC #704865) in patients with advanced nonsquamous non-small lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. *ASCO Annual Meeting.* 2005; Abstract LBA4.
6. 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(11):2184-2191.
7. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2354-2362.
8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated NonSmall-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.*2005;353(2):123-132.
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-1597.
10. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-2103.
11. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, ve ark. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551. Epub 2008 May 27.
12. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, ve ark. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:3.
13. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, ve ark. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2800-2807. Epub 2006 May 8.

14. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, ve ark. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478.
15. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, ve ark. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247.
16. Magilligan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1986;42(4):360-364.
17. Burt M, Wronski M, Arbit E et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(3):399-410; discussion 410-411.
18. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
19. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):34-40.
20. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T et al. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;44:32-34. 18.Raviv G, Klein E, Yellin A et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;43(2):123-124. 19.Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354(9173):99-105.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur. SCLC'li hastaların yaklaşık üçte ikisi toraks dışında belirgin, metastatik hastalıkla gelirken, hastaların yalnızca %33'ü tek bir radyasyon portu dahilindeki toraks bölgesiyle sınırlıdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseriyle karşılaştırıldığında, SCLC genellikle daha hızlı bir iki katına çıkma zamanına, daha yüksek büyüme fraksiyonuna sahiptir ve yaygın metastazlar daha erken görülür. SCLC vakalarının çoğu sigaraya atfedilebilir; öte yandan, geri kalan vakaların çevresel veya genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sigara tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sorumludur. (1) Sigara akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır. (2) 10 paket-yıldan (10 yıl günde bir paket sigara içmesi) fazla sigara içenlerde ölüm sıklığı içmeyenlere göre belirgin olarak artmaktadır. Risk kullanılan sigara sayısı ve kullanım süresine göre farklılık göstermektedir. Sigara bırakıldıktan sonra 15 yılda içmeyen kişilere yakın düzeyde bir riske inmektedir.

KORUNMA VE TARAMA

Akciğer kanserinin önlenmesi ve mortalitesinin azaltılması, sigaraya başlanmasını engelleyecek etkin halk sağlığı politikalarını, tütün ürünlerini denetim altında tutulmasını ve diğer tütün kontrol önlemlerini gerektirir. Herkes tütün kullanımının neden olduğu sağlık sonuçları, bağımlılık yapma özelliği ve taşıdığı hayati tehlike hakkında bilgilendirilmelidir. Tüm bireyleri tütün dumanına maruz kalmaktan korumak için uygun hükümet düzeyinde etkin önlemler alınmalıdır.

Akciğer karsinojenlerini dağıtan sistemin aynı zamanda bağımlılık yapma özelliği yüksek olan bir madde olan nikotini içermektedir. Akciğer kanseri mortalitesinin azaltılması için nikotin alışkanlığı bulunan kişilerin tanımlanması, danışmanlık verilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Sağkalımın tarama ve erken tanıdan olumlu etkilendiği gerçeğinden hareketle, akciğer kanseri toplum bazlı bir tarama yaklaşımı için uygun bir adaydır. Akciğer kanseri taramasında spiral BT ile gerçekleştirilen pilot çalışmaların umut verdiği ve yeni tanı konulan olguların %80'den fazlasında evre I saptanabilen akciğer kanseri bulunduğu bildirilmiştir. (3-5) Bugün için halen standart bir uygulama değildir.

PATOLOJİ

Balgam ve/veya bronkoskop ile alınan materyalde tanı şansı çok yüksektir. SCLC, az sitoplazmaya, iyi tanımlanmayan hücre sınırlarına, ince granüler çekirdek kroma-

tinine sahip, nükleolü bulunmayan veya çok küçük olan küçük hücrelerden oluşan bir malign epitelyal tümördür. (6) Mitoz sayısı fazladır ve hücreler yuvarlak, oval veya iğ şeklindedir ve nükleer “molding” belirgindir. Cerrahiden fayda görebilecek; bronşiyal karsinoidler ve iyi diferansiye nöroendokrin karsinom olgularının ayrılması önemlidir. SCLC’li hastalarda, otopsilerin %30’a varan oranında küçük hücreli dışı karsinom diferansiyasyonu alanları saptanır; bunlar, daha önce tedavi edilmiş hastalardan alınan örneklerde daha nadir gözlenir.

Küçük hücreli karsinomlar akciğer dışı bölgelerden de (örn. nazofarenks, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem) kaynaklanabilir. (7,8) Akciğer ve akciğer dışı küçük hücreli karsinomların klinik ve biyolojik davranışları benzerdir, bu da yaygın metastaz potansiyelinin yüksek olmasına yol açar. Ayırıcı tanısında SCLC, akciğer dışı küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, lenfoma, küçük hücreli sarkomalar, Merkel hücreli tümörler, karsinoid tümörler, atipik karsinoid tümörler ve diğer nöroendokrin tümörler yer alır.

Birçok SCLC, nöroendokrin farklılaşma göstergeleri (nöron spesifik enolaz, nöral hücre adezyon molekülü [NCAM], kromogranin A ve sinaptofizin) için pozitif boyama gösterir. Tek başına nöroendokrin farklılaşma göstergeleri SCLC’yi küçük hücreli dışı akciğer kanserinden ayırt etmek için kullanılamaz çünkü küçük hücreli dışı akciğer kanserlerin yaklaşık %10’u, bu nöroendokrin göstergelerin en az birine immünoreaktiftir. (9) SCLC’ler epitelyal zar antijeni, keratin ve tiroid transkripsiyon faktörü 1’e (TTF1) de immünoreaktiftir.

Küçük hücreli karsinom (KHK), dar sitoplazmaya, iyi tanımlanamayan hücre sınırlarına, ince granüler çekirdek kromatinine sahip (hiperkromatik çekirdek), nükleolü bulunmayan veya çok küçük olan hücrelerden oluşan bir malign epitelyal tümördür. (10) Balgam ve/veya bronkoskopi ile alınan materyalde tanı şansı çok yüksektir. Hücre çekirdekleri yuvarlak, oval veya iğsi şeklindedir ve oldukça dar sitoplazmalıdır. Mitoz sayısı çok yüksektir.

Biyopsi örneklerinde nekroz sıktır ve canlı tümör hücrelerinin çekirdeklerinin birbirinin kenarlarına yapışarak oluşturdukları nükleer “molding” sık izlenen bir histomorfolojik bulgudur. Özellikle küçük bronkoskopik biyopsilerde ezilme artefaktı oluşması tanıyı güçleştirebilir, hatta imkânsız kılabilir.

KHK pür ya da diğer bir KHDAK komponenti ile birlikte olabilir. Bu durumda “Kombine KHK” adını alır. Raporlanırken KHK ve diğer komponentin tipi raporda belirtilmelidir.

Küçük hücreli karsinomlar akciğer dışı organlardan da (örn. gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem vb.) kaynaklanabilir. (11,12) Akciğer ve akciğer dışı küçük hücreli karsinomların klinik ve biyolojik davranışları benzerdir; erken evredeyken yaygın hematogen ve lenfojen metastaz yapabilirler.

KHK’ların histomorfolojik ayırıcı tanısında akciğerin diğer nöroendokrin

tümörleri (tipik ve atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom), KHDAK ve lenfoma öncelikle yer alır. KHK'ların cerrahiden fayda görebilecek olan bronşiyal karsinoidler (tipik ve atipik) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan ayrılması önemlidir. Ayrımında histomorfoloji ve immünohistokimya yardımcıdır. (13,14)

Akciğerin nöroendokrin tümörlerinde ayırıcı tanı "DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflaması" kriterleri kullanılarak yapılmalıdır. (10)

KHK'de İmmünohistokimya

Birçok KHK (yaklaşık %90), nöroendokrin farklılaşma bulgusu olarak nöroendokrin belirleyiciler olan [(kromogranin A, sinaptofizin, nöral hücre adezyon molekülü (CD 56) ve PGP 9.5 vb.)] için pozitif boyama gösterir. (13,15)

KHK malign epitelyal tümör olduğundan pansitokeratin pozitifdir. Ancak, özellikle hücreler indiferansiye olduğunda %10 kadar KHK'un keratin ile boyanmayabileceği unutulmamalıdır. (10)

KHK'lar ayrıca tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1) için de immünoreaktifdir. Ancak, bu sadece Akciğer kaynaklı KHK için değil diğer organların KHK'ları için de pozitif olduğu bildirilen bir belirleyicidir. (10)

KHK ve lenfoma ayrımında LCA (Lökosit ortak Antijeni), keratin, TTF1 ve nöroendokrin belirleyicilerin kullanılması tanıya yardımcıdır. LCA lenfoma hücrelerinde pozitifken; keratin, TTF1 ve nöroendokrin belirleyicilerden hepsi ya da bazıları KHK'da pozitifdir.

KHK, KHDAK arasında en sık skuamöz hücreli karsinomun küçük hücreli ve bazaloid varyantı ile karışabilir. Skuamöz hücreli karsinomlar Kromogranin-A, Sinaptofizin, CD56, TTF-1 negatif ; p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin pozitifdir. KHK ise genellikle Kromogranin-A, Sinaptofizin, CD56, TTF-1 pozitif; p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin negatifdir. (16)

Küçük ve ezilme artefaktı gösteren biyopsilerde KHK ile diğer nöroendokrin tümörlerin ayrımında Ki 67 kullanılabilir. (17,18)

Tanı

Olgular; uzun süren veya karakteri değişen öksürük, kanlı balgam - hemoptizi, nefes darlığı, göğüs-sırt ağrısı, ses kısıklığı, tekrarlayan veya rezolüsyonu geciken pnömoniler, vena cava superior sendromu ile başvururlar. Hastalarda tipik olarak, öksürük ve dispneye yol açan büyük bir hiler kitle ve yer kaplayan mediastinal lenfadenopati vardır. Horner sendromu, plevral- perikardiyal effüzyon gibi lokal yayılım kaynaklı belirti ve bulgular bulunabilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi, belirgin hematojen

metastazlarla gelir; bunlar sıklıkla, diğer akciğer, karaciğer, adrenal bezler, beyin, kemikler ve/veya kemik iliğinedir. Hastalar yaygın metastaz semptom veya bulgularıyla, örn. kilo kaybı, kemik veya baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, serum alkalin fosfataz, serbest kalsiyum ve LDH yüksekliği ve/veya endokrin ve diğer paraneoplastik sendromlar ile başvurabilir.

Bu klinik tablo ile akciğer kanseri ön tanısı alan olgularda; belirtilerin başlangıcı ve seyrine ilişkin anamnez, fizik muayene, postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile ön değerlendirme yapılmalıdır. KHAK'lı olguların önemli bir kısmı tanı aşamasında metastatik hastalıklı, yani yaygın evrededirler. Ancak, % 33 kadarında toraksta lokalize hastalık saptanabilir ve bu grup sınırlı evrede hastalık olarak tanımlanır. Cerrahiyle çıkarılabilir SCLC'si olan az sayıdaki hastada (%2-5) cerrahi uygundur. SCLC başlangıç kemoterapisi ve radyoterapisine son derece duyarlıdır; (1) bununla beraber, çoğu hasta yineleyen hastalık nedeniyle sonunda kaybedilir. (2) Kemoterapi artı toraks radyoterapisi, sınırlı evre SCLC'li kimi hastalarda küratif olabilir. Kemoradyoterapi ile ortalama sağ kalım 16-24 aydır. Yaygın evre hastalığı olan çoğu hastada tek başına kemoterapi semptomları hafifletip sağkalımı uzatabilir. (19) Kötü performans durumu (PD), yaygın evre hastalık, kilo kaybı ve hastalığın aşırı yaygın oluşuyla ilişkili göstergeler en önemli olumsuz prognostik faktörlerdir. Sınırlı evre hastalıklı hastalarda; iyi PD, kadın olmak, yaşı 70'in altında olmak, normal LDH ve evre I hastalık prognozun daha iyi olmasıyla ilişkilidir. Yaygın evre hastalığı olanlarda, normal LDH ve tek bir metastatik alan olması olumlu prognostik faktörlerdir. (20,21)

SCLC'li hastalarda Veteran Administration Akciğer Grubu'nun iki evreli sınıflandırma şeması rutin olarak kullanılmaktadır: (1) *sınırlı evre hastalık*, ipsilateral hemitoraksa sınırlı ve tolere edilebilir bir radyasyon alanı içine güvenli bir şekilde alınabilen hastalık olarak tanımlanır; (2) *yaygın evre hastalık*, ipsilateral hemitoraksın ötesine yayılmış hastalık olarak tanımlanır ve malign plevral veya perikardiyal efüzyon veya hematojen metastazlar da bulunabilir. Kontralateral mediastinal ve ipsilateral supraklaviküler lenfadenopati, genellikle sınırlı evreli hastalık olarak sınıflandırılırken kontralateral hiler ve supraklaviküler lenfadenopati, genellikle yaygın evre hastalık olarak sınıflandırılır.

Klinik bulgular ve akciğer grafisi ile yaygın hastalık düşünülen olgularda; balgam sitolojisi, varsa plevral efüzyon veya metastatik cilt lezyonlarından örnekler alınarak tanı konulmaya çalışılmalıdır. Santral adenopati olmaksızın tek bir periferik nodülle prezentasyon nadirdir ve bu durumda, ince iğne aspirasyonu, küçük hücreli karsinomu tipik veya atipik karsinoid tümörden veya büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan yeterince ayırt edemeyebilir. Tam ve evrelemede akciğer grafisi, fizik muayene, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması (göğüs, karaciğer ve adrenal bezler dahil), bağı manyetik rezonans görüntülemesi (MRI, MR) taraması (tercihen) veya

BT taraması ve kemik taraması yer alır. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için; tam kan sayımı, Na+, K+, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, LDH, SGOT, SGPT, Ca++ ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir. Sitopenisi olan, ancak metastatik hastalığa dair başka bir kanıt bulunmayan hastalarda tek veya çift taraflı kemik iliği aspirasyonları ve biyopsileri gerekli olabilir. Kemik iliği incelemesinin sadece tam kan sayımlarında anormallik olan hastalarda yapılması da önerilmektedir. Çünkü yaygın evre hastalığın, yalnızca kemik iliğini tuttuğu hastaların oranı %5'ten azdır. Göğüs röntgeninde görülebilecek kadar geniş bir plevral efüzyon varsa, torasentez önerilir. Torasentezde malign hücre görülüyorsa, plevra tutulumunu, yani yaygın evre hastalığı belirlemek için torakoskopi düşünülebilir. Aşağıdaki bulguların mevcut olduğu hastada sınırlı evre hastalık akla gelmelidir: 1) klinik değerlendirme efüzyonun kanserle ilişkili olmadığını düşündürmekte, 2) çoklu plevral sıvı sitopatolojik incelemesi sonucu kanser negatif ve 3) sıvı ne kanlı ne de eksüda niteliğinde. Evreleme, yalnızca semptomatik hastalık bölgelerine veya laboratuvar testlerinin düşündürdüğü bölgelere yönelik olmamalıdır. Bu nedenle pozitron emisyon tomografi (PET) taraması, önerilen diğer incelemelere ek olarak bazı hastalarda başlangıç değerlendirmesinin bir parçası olabilir. (53) Kafa MRI veya BT taramasıyla hastaların %10-15'inde, tanı sırasında merkezi sinir sistemi (MSS) metastazları saptanabilir, bu kişilerin %30 kadarı asemptomatiktir. Asemptomatik hastalarda erken tanı önemli olabilir. Beyin metastazlarının erken tedavisiyle daha az kronik nörolojik morbidite görülür. Kemik ağrısı bulunmayan veya alkalen fosfataz düzeyleri anormal olmayan hastaların %30'a varan kısmında kemik taramaları pozitifdir.

SCLC'nin agresif doğası gereği, evreleme yüzünden, tedaviye başlamak için 1-2 haftadan uzun süre geç kalınmamalıdır; aksi halde, bu aradaki süre içinde birçok hasta daha da kötüleşebilir ve performans durumlarında (PD) düşüş olur.

Evreleme

Klinik-Radyolojik Evreleme

Tüm olgulara rutin olarak iki yönlü akciğer grafisi ve klinik-radyolojik olarak yaygın evrede (plevral efüzyonun varlığı farklı evrelemelerde sınırlı veya yaygın evre içinde kabul edilmektedir) değilse toraks- üst abdomen, beyin BT veya MRI çektilir. Kemik sintigrafisi yaptırılır.

MRI karaciğer, sürrenal gland ve beyin metastazlarının saptanmasında daha üstündür.

Rutin evrelemede PET kullanımının yeri net değildir. Bazı hastalarda istenebilir.

İnvaziv Evreleme

Klinik ve radyolojik olarak yaygın hastalık saptanmamışsa;

Kemik ağrıları, alkalen fosfataz yüksekliği, periferik kan bulgusu olmaksızın kemik iliği metastazı olabilir. Ancak, serum LDH düzeyi normal ise ve kemik iliği tutulumunu düşündürecek periferik hematolojik bulgu yok ise kemik iliği incelemesi yapılmayabilir.

Klinik olarak operabil olan tüm olgulara mediastinoskopi ile mediastinal invaziv evreleme rutin olarak yapılmalıdır.

VALC Study Group Evrelemesi

Tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan ve lokorejyonel tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden ilk aşamada daha basit olan “Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC)” evrelemesi (sınırlı - yaygın) pratikte kullanılmaktadır. Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

Rutin pratikte genellikle aşağıdaki evrelemeyi tercih etmekteyiz.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK. (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). Olguların % 20- 40’i bu evrede başvurur.

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer. (TNM sistemine göre; Evre: IV) Olguların % 60- 80’i bu evrededir.

Evreleme ile ilgili olarak plevral efüzyonun varlığının sınırlı mı yaygın evre içinde mi değerlendirilmesi gerektiği tartışma yaratmaktadır. Buna neden olan gerekçeler şu şekilde özetlenebilir:

1. Tek başına plevral sıvı olan hastaların sağkalımı, sitolojik inceleme pozitif bile olsa sınırlı evre hastalığın sağkalımına benzerlik göstermektedir.
2. N3 veya tek başına plevral sıvı varlığının yaygın hastalık için bağımsız prognostik faktörler olmadığı öne sürülmüştür.
3. VALC’ye göre sadece plevral sıvı olan hastaların sağ kalımı supraklaviküler hastalık ile aynıdır.
4. Plevral sıvı sebebi ile VALC’ye göre yaygın hastalık olarak evrelenen hastaların sağkalımı sınırlı hastalık sonuçlarına benzerdir.

Bu verilerin ışığında IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa aşağıda belirtilen hasta gruplarını katmıştır:

- İpsilateral plevral sıvılı (sitoloji pozitif veya negatif),
- Kontrateral mediastinal ve hiler lenfadenopatili,
- Kontrateral supraklaviküler lenfadenopatili hastalar.

Yeni bir evreleme sistemi IASCL tarafından önerilmiştir. Bunun revize edilen şekli AJCC tarafından yayınlanmıştır (7. baskı). (22-24)

Preoperatif Değerlendirme

Solunum Fonksiyonları

1. Basamak: Pnömonektomi için postbronkodilatatör FEV1>2L(veya> % 60), MVV> %50, lobektomi için de FEV1>1.5L, MVV> %40 ise ve interstisyel akciğer hastalığı ve/veya kardiyovasküler hastalık yok ise ya da DLCO > % 60 ve PaCO2 < 45 mmHg ise cerrahi uygulanabilir.
2. Yukarıdaki kriterleri doldurmayan hastalarda kantitatif perfüzyon sintigrafisi yapılmalı ve tahmini postoperatif değerler belirlenmelidir. Tahmini postoperatif FEV1 0.8L (veya % 40), DLCO % 40, SaO2 > % 90 ise, kabul edilebilir bir operatif mortalite ile (% 0 - 15) cerrahi uygulanabilir. Tahmini postoperatif FEV1 ve DLCO< %40 olan olgularda morbidite ve mortalite riski yüksektir. Daha ileri değerlendirmeye gereksinim vardır.

İlk iki basamakta cerrahi ile mortalite riski tam belirlenememiş, ancak yine de rezeksiyon düşünülen olgularda egzersiz testleri yapılmalıdır. 250 metre yürüme, 1-2 kat merdiven çıkma, 6 dakika yürüme gibi basit egzersiz testlerini tamamlamıyor veya egzersiz ile >%4 desatüre oluyorsa cerrahi ile morbidite ve mortalite riski yüksektir.

Post-op beklenen FEV1 >%40 ve PaCO2>45 mmHg ise standart kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO2 peak) belirlenmelidir. VOV > 20 ml/ kg/dk olan olguların cerrahi riski kabul edilebilir düzeydedir. VO2< 15 ml/ kg/ dk ise morbidite ve mortalite riski yüksektir.

Kardiyovasküler Yeterlilik

1. Bütün preoperatif hastalarda EKG çekilmelidir.
2. Duyulabilen üfürümü olan bütün hastalarda ekokardiografi çekilmelidir.
3. Son 6 haftada miyokard infarktüsü (MI) geçirenlerde akciğer rezeksiyonu yapılmamalı, 6 ay içinde geçirilmiş MI'nın ameliyat riskini artırdığı bilinmelidir.
4. Daha önce koroner "by-pass" geçirenlerde akciğer rezeksiyonu yapılabilir, ancak diğer hastalar gibi muhtemel yeni kardiyak risk faktörleri göze alınarak değerlendirilmelidir.
5. Koroner anjiyografide belirgin tıkanıklığı olan hastalarda akciğer rezeksiyonundan önce koroner "by-pass" yapılmalıdır.
6. Belirgin kardiyak hastalığı olan hastalar mutlaka pre-operatif kardiyolojik değerlendirmeye (egzersiz EKG testi ve ekokardiografiyle) alınmalıdır.

7. Akciğer kanserli hastalarda cerrahi öncesi kardiyak ve pulmoner riskleri bir arada değerlendiren kardiopulmoner risk indeksi hesaplanması faydalıdır.
8. Öncesinde inme, geçici serebral iskemik atak, karotis yetersizliği hikâyesi olanlarda cerrahi öncesi karotis doppler incelemesi yapılmalı, nöroloji ve damar cerrahisi konsültasyonu yapılmalıdır.

Prognoz Değerlendirmesi

- Perioperatif morbidite artan yaş ile artar. Akciğer rezeksiyonuna gidecek yaşlıların perioperatif yoğun bakım-destek gereksinmesi daha fazladır. Pre-op diğer hastalıklar dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.
- Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekiilerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir.
- Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi yüksektir. Pnömonektomiye uygunluğu belirlemede yaş dikkate alınmalıdır.
- Preoperatif kilo kaybı % 10 veya ECOG-WHO performans > 2 olanlarda prognoz kötüdür. Birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı yüksektir.
- Serum albumin düzeyi < 3 gr/ dl, vücut kitle indeksi < 18.5 olanlarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı yüksektir.

Tedavi

Sınırlı Hastalık

Tek ilaç içeren ve kombine kemoterapi rejimlerinin SCLC'de etkin oldukları gösterilmiştir. (2,25,26) Kombinasyon kemoterapisi tek ajan ile tedaviden üstündür. Bütün SCLC'li hastalarda kemoterapi, tedavinin temel bir unsurudur. (19) Başarılı cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda da adjuvan kemoterapi önerilir. En sık kullanılan kombine kemoterapi başlangıç rejimi, etoposid ve sisplatin (EP). (19,27) Bu kombinasyon, sınırlı evre hastalık durumunda hem etkililiği hem de toksisitesi daha fazla olan alkilleyici/antrasiklin temelli rejimlerin yerini almıştır. (28)

Yanıt oranı, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından kemoterapi ve toraks RT sadece kemoterapiden daha üstündür. Günümüzde, sınırlı evre hastalıkta önerilen standart tedavi, EP artı eşzamanlı torasik radyoterapidir (öneri 1). Buna karşılık alterne KT rejimlerinin uygulanması ile tek rejimin uygulanması arasında fark yoktur. Yine alterne tedavi ile ardışık tedavi uygulaması arasında sürvi ve yanıt farkı yoktur. Bunun en önemli nedenlerinden birisi alterne tedavide doz azaltılmasının daha fazla olmasıdır.

Torasik radyoterapiyle kombine verildiğinde, EP, özofajit ve akciğer toksisitesi riskinde artışa neden olur. Sınırlı evre hastalığı olanlarda, sisplatin yerine karboplatin kullanımı yeterince değerlendirilmemiştir ve yalnızca, sisplatinin konrendike olması veya az tolere edilmesi durumunda tercih edilmelidir. (29) Klinik pratikte, kusma, nöropati ve nefropati riskini azaltmak için sisplatin yerine, sıklıkla karboplatin kullanılır. Bununla birlikte, sisplatin yerine karboplatin kullanımıyla kemik iliği baskılanması riski daha yüksektir. (30) Hematolojik toksisite doz azaltılarak veya büyüme faktörü desteğiyle kontrol altında tutulabilir. Halen mevcut olan sitokinler (örn. GM-CSF ve G-CSF) kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanmasında düzelmeye sağlayabilir ve febril nötropeni insidansını düşürür, ancak kümülatif trombositopeni doz sınırlayıcı olmaya devam eder. (31) Doz şiddetinin idamesinin hastalısız veya genel sağkalımı uzattığı yollu kanıtlar azdır.

Torasik radyoterapi sınırlı evre hastalığı olan hastalarda sağkalımı iyileştirmiştir. (1) Sınırlı evre hastalığı olanlarda etoposid artı torasik radyoterapiyle tedavi sonrasında %70-90'lık yanıt elde edilebilir. (2) Buna karşılık medyan sağkalım 14-24 aydır. Uygun tedavi sonrasında, 2 yıllık sağkalım oranı, yaklaşık %40'tır. 2000'den fazla hastanın dahil edildiği metaanalizler, sınırlı evre hastalıkta torasik radyasyonun, lokal başarısızlıkta %25-30 azalma ve bununla uyumlu olarak, 2 yıllık sağkalımda %5-7 iyileşme sağladığını göstermektedir. (32,33)

Torasik radyoterapi uygulanması birkaç faktörün değerlendirilmesini gerektirmektedir; bunlar arasında, 1) kemoterapi ve radyoterapinin zamanlaması, 2) radyoterapinin zamanlaması, 3) radyasyon dozu ve radyoterapinin fraksiyonlara ayrılması yer almaktadır, 4) radyasyon portunun hacmi (tümör yanıtı sırasında, orijinal tümör hacmiyle sönen alanın karşılaştırılması).

- 1) Radyoterapinin platin-etoposide ile eşzamanlı uygulanması ardışık uygulamadan daha üstündür. (34,42,43) Japon Kooperatif Onkoloji Grubu'nun yürüttüğü bir çalışmada, sınırlı evre hastalığı olanlarda EP ile kombine edilen ardışık ve eşzamanlı torasik radyoterapi değerlendirilmiş ve eşzamanlı radyoterapi verilen hastaların daha uzun süre yaşadığı bildirilmiştir. (34) Cisplatin tolere edemeyecek olan hastalarda carboplatin kullanılmalıdır. Carboplatin yaygın hastalıkta kullanımında cisplatine benzer sonuçlar verdiği yayınlanmıştır.
- 2) Platinle eşzamanlı toraks RTnin erken uygulanması tercih edilmelidir. Sınırlı evre SCLC'de torasik radyoterapinin zamanlamasının sistematik bir değerlendirmesi, erken eşzamanlı radyoterapinin genel sağkalımda, geç eşzamanlı veya ardışık radyoterapiye göre küçük, ancak anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. (35) Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün yürüttüğü bir başka randomize faz III çalışmada, kemoterapinin 2. veya 6. siklusuyla başlayan radyoterapiler karşılaştırılmış ve erken radyoterapinin artan lokal ve sistemik kontrol ve daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (36)

- 3) Eastern Cooperative Oncology/Group/Radiation Therapy Oncology Group (ECOG/RTOG) EP ile beraber verilen günde bir kez ve iki kez radyoterapi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, sınırlı evre SCLC'li 412 hastaya, eşzamanlı kemoterapiyle birlikte toplam 45 Gy doz, 3 hafta süreyle günde 2 kez veya 5 hafta süreyle günde bir kez verilmiştir. Günde iki kez ve günde bir kez radyoterapi kollarında ortanca sağkalım süreleri, sırasıyla, 23 ay ve 19 ay ($p=0.04$); 5 yıllık sağkalım %26 ve %16 bulunmuştur. Günde iki kez uygulama takvimi sağkalımda bir avantaj sağlamış, ancak grad 3-4 özofajit insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bir başka randomize faz III çalışma, günde bir kez (tek fraksiyon) 50.4 Gy torasik radyoterapi ile eşzamanlı EP ve günde ikiye bölünmüş kür şeklinde 48 Gy ve eşzamanlı EP arasında sağkalım yönünden bir fark göstermemiştir. (37) Günde iki kez fraksiyonlama çift taraflı mediastinal adenopatisi olan hastalarda teknik olarak güçtür. Ek olarak, günde bir kez tedavisi, tolere edilebilen maksimum dozda verilmemiştir; bu nedenle, hiperfraksiyonlamanın, biyolojik olarak eşdeğer dozlarda verilen günde bir kez torasik radyoterapiye üstün olup olmadığı açık değildir. Bununla beraber, bölünmüş kür radyoterapi, kürler arasındaki tümör yeniden büyüme intervali nedeniyle daha az etkili olabilir. Genel olarak, günde iki kez radyoterapi içeren kombine tedavi şekli için seçilen hastaların performansı mükemmel ve başlangıç akciğer fonksiyonları iyi olmalıdır.
- 4) Radyasyon hedef hacimleri, radyoterapi planlanırken çekilen BT taramasına göre tanımlanmalıdır. Bununla beraber, ilk tutulan lenf nodu bölgelerini tedavi alanlarına dahil etmek için kemoterapi öncesindeki BT taraması yeniden değerlendirilmelidir.

Bu çalışmaların ışığında radyoterapinin erken dönemde ve birinci veya ikinci kemoterapi siklusunda KT ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmektedir. Sınırlı evre hastalığı olanlar için, radyasyonun kemoterapiyle eşzamanlı verilmelidir ve radyoterapi **45 Gy/30 fr/ 3 haftada verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (60-70 Gy/2Gy/fr), 50-54 Gy akselere, hiperfraksiyone, konkomitant boost şeklinde verilebilir.** İlk veya ikinci siklusla başlanarak, ya günde iki kez 1.5 Gy dozda, toplam 45 Gy veya günde 1.8 Gy dozda en az 50 Gy verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bugün için en uygun kombinasyon CDDP artı etoposiddir. CDDP + Etoposide doz şiddetinin artması ile sürvi arasında ilişki bulunmamıştır. Tedavide doz yoğunluk/şiddetinin arttırılması önerilmemektedir. G-CSF kullanımı rutin tedavide önerilmez. Febril nötropeni riski, olan hastalarda kullanılabilir. SCLC'li hastaların %50'den fazlasında beyin metastazları meydana gelmektedir. Tam yanıt alınan hastalarda profilaktik kraniyal radyoterapi hastalıksız yaşam süresini ve toplam sürviyi arttırmaktadır.

Profilaktik Kranyal Radyoterapi

PCI beyin metastazlarının ortaya çıkmasını hem ertelemekte hem de önlemektedir. Tüm randomize PCI çalışmalarının dahil edildiği bir metaanalizde, yaygın evre hastalığı olanların sayısı az olmakla birlikte, gözlenen yarar, hem sınırlı hem de yaygın evre hastalığı olanlarda benzer bulunmuştur. 3 yıllık beyin metastazı insidansında %25'lik bir düşüş bildirilmiştir (%58.6 vs %33.3). Yine bu metaanalizde, PCI'yla tedavi edilen hastaların 3 yıllık sağkalımı %15.3'ten %20.7'ye çıkmıştır. (38) Yakın zamanda yayınlanan randomize bir çalışmada yaygın hastalığı olan ve tedaviye yanıt veren hastalarda PCI yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılmasında (n=286), PCI semptomatik beyin metastazını azaltmış (% 14.6 vs % 40.4) ve 1 yıllık sağkalımı arttırmıştır (% 27.1 vs % 13.3). (39) PCI sınırlı ve yaygın hastalıkta tam veya tama yakın yanıt alınanlarda veya kısmi yanıt alınanlarda önerilmektedir (öneri 1). Buna karşılık ECOG performans durumu 3-4 olanlarda, mental fonksiyonu bozuk olanlarda veya çok sayıda komorbiditesi olanlarda önerilmemektedir. Önerilen doz 10 fraksiyonda 25 Gy'dir veya 30 Gy 10-15 fraksiyonda verilebilir. (39-41)

PCI kemoterapi ile eşzamanlı önerilmemektedir. PCI uygulama kararını vermeden önce hasta ve doktorunun konuyu ele alıp tartışmaları gerekmektedir. Özellikle 3 Gy'nin üzerinde fraksiyonların kullanıldığı ve/veya PCI'nin kemoterapiyle eşzamanlı uygulandığı çalışmalarda, radyoterapinin geç nörolojik sekellere yol açabileceği belirtilmiştir. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra ve fraksiyon başına düşük dozlarda uygulandığında, PCI daha az nörolojik toksisiteye yol açabilir.

Sonuç olarak, PCI: 1) Kemoterapi sonrasında tam veya tama yakın veya kısmi yanıt görülen sınırlı veya yaygın hastalıkta önerilmektedir (öneri 1). 2) PD'si zayıf (ECOG 3-4) veya zihinsel işlevleri bozulmuş hastalarda önerilmez. 3) Önerilen doz aralığı, 10 fraksiyonda 25 Gy veya 30 Gy 10-15 fraksiyonda verilir. 4) Artan nörotoksosite riski nedeniyle sistemik kemoterapiyle birlikte uygulanmamalıdır.

Tedavi Özeti

1. Birinci veya ikinci KT ile başlayan eşzamanlı RT birinci derecede tercih edilmesi gereken tedavi şeklidir. Yanıt oranları ve sağkalım daha yüksektir. Ancak, toksisitesi fazladır. Hastanın bu tedaviyi alabilmesi için gerekli kriterler araştırılmalıdır.
2. Ardışık KT/RT: KT'ler tamamlandıktan sonra RT verilebilir. Toksikitesi en düşük olan tedavi şeklidir. KT 4-6 siklus verilir.
3. Alterne KT/RT yapılabilir. Bu durumda KT'ler arasında RT verilir.
4. Tam yanıt alınan hastalara profilaktik kranyal RT yapılmalıdır.

Eşzamanlı KT/RT

- Toraks RT 1. veya 2. KT'de başlanır.

- RT'nin yapıldığı dönemde iki siklus arasında 4 hafta ve diğer sikluslar arasında yine 3-4 hafta olmalıdır.
- Radyoterapi 45 Gy/30 fr/ 3 haftada verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (60-70 Gy/2Gy/fr), 50-54 Gy akselere, hiperfraksiyone, konkomitan boost şeklinde verilebilir.
- Radyoterapi sahası: RT sahası olarak RT sırasındaki tümör volumü içine alınmalıdır. KT öncesi lenf nodu tutulum alanları saha içine alınmalıdır. Solunum sistemi sorunu olanlarda tümör küçüldükçe alan küçültülmelidir.
- Tam yanıt alınan vakalarda kranial RT tüm KT'ler tamamlandıktan sonra yapılır. RT 25 Gy 10 fraksiyonda veya 30 Gy 10-15 fraksiyonda verilir.
- KT şemaları:
 - CDDP 60 mg/m² 1. gün --- ETOPOSIDE 120 mg/m² 1-3 gün (42)--- 4 siklus
 - CDDP 80 mg/m² 1. gün --- ETOPOSIDE 100 mg/m² 1-3 gün (43)--- 4 siklus
 - CARBO AUC 5-6 1. gün --- ETOPOSIDE 100 mg/m² 1-3 gün --- 4 siklus (Sisplatini tolere edemeyecek hastalarda verilebilir.)

Eş-Zamanlı Toraks RT İçin Aranması Gereken Kriterler

- Performans statusu iyi olmalı (performans statusu ECOG 0-1).
- E I-IIIB hasta olmalı, ancak malign plevral efüzyon olmamalı, hastalık aynı hemitoraksda olmalı, kontralateral supraklavikuler veya skalen lenf nodu tutulumu olmamalı, perikardiyal efüzyon olmamalı.
- Yaş < 70 olmalı (ancak performans statusu yaştan daha önemli bir kriterdir).
- Önemli kardiyak hastalığı olmamalı.
- Solunum fonksiyon testleri yeterli olmalı: Arteriyal pO₂ > 70 mmHg veya vital kapasite > %45 ve FEV₁ > % 40.
- Karaciğer, renal ve hematolojik değerler uygun olmalı.

[Eşzamanlı tedavide, uygulanan tedavi şemasına göre farklılıklar olmasına karşılık, genellikle özofajit ve miyelotoksisite gibi yan etkiler daha fazla olabileceği için hastaların toksisite yönünden yakın takibi yapılmalıdır.]

Alterne KT/RT veya Ardışık KT/RT

- **Eşzamanlı RT uygulanamayacak olan hastalarda yapılabilir (Bkz. Eşzamanlı Toraks RT için Aranması Gereken Kriterler). 4 siklus EP tedavisinden sonra toraks RT başlanır KT: CDDP 60 mg/m², 1. gün - ETOPOSIDE 120 mg/m² 1-3 gün veya CDDP 80 mg/m², 1. gün - ETOPOSIDE 100 mg/m² 1-3 gün**
- **KT en fazla 6 kür verilir.**

- RT 45 Gy/30 fr/ 3 hf da verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (60-70 Gy/2Gy/fr), 50-54 Gy akselere, hiperfraksiyone, konkomitan boost şeklinde verilebilir.
- Radyoterapi sahası: RT sahası olarak RT sırasındaki sahaya göre alan belirlenir. İlk tedavi öncesi tutulan lenf nodu sahaları değerlendirilerek bu alanlar eklenir. Kemoterapi öncesi ve sonrası alanların ışınlanmasını araştıran bir çalışmada sürvi farkı bulunmamıştır. Retrospektif analizler rekürrensün tümörün periferinde değil daha çok merkezinde olduğunu göstermektedir.
- Sadece ipsilateral plevral efüzyonu nedeni ile yaygın hastalık kabul edilenlerde (IASLC evresine göre sınırlı hastalıktır) kemoterapiler sonrası efüzyon tümüyle kaybolursa, toraks RT (ve tüm tedaviler sonrası kısmi veya tam yanıtta profilaktik kraniyal RT yapılır) için hastalar değerlendirilmelidir.

ECOG PERFORMANS STATUSU

- 0 Normal
- 1 Aktivitede önemli azalma olmadan yorgunluk/halsizlik olması
- 2 Yorgunluk/halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerde belirgin azalma veya uyandırılma günün % 50'den azında yatak istirahatinde
- 3 Uyanık günün % 50'den fazlasında yatak istirahatinde
- 4 Yatağa bağımlı veya kendisine bakamayacak durumda

Erken Evre Hastalıkta Cerrahi

Küçük hücreli akciğer kanserlerinin %3 kadarı "çok sınırlı" hastalıktır ve bunlarda cerrahi tedavi, multimodal tedavinin bir parçası olabilir. Küçük hücreli akciğer kanserinde patolojik evre hemen her zaman klinik evreden daha ileridir. Evrelemede çok titiz davranılmalıdır. Mikst (KHAK+KHDAK) tümörde küçük hücre kuralları geçerlidir.

Operasyon sırasında tanısı koyulan ve mediasteni negatif olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. (45) İntraoperatif frozen kesitin analizi, nodal tutulum olsa dahi lobektomi ve lenf nodu diseksiyonuyla hastalıklı bölgenin tamamının çıkarılabileceğini düşündürüyorsa ve hasta girişimi tolere edebilecekse tam rezeksiyon önerilmektedir. Pnömonektomiye bağlı mortalite lobektomiye bağlı mortaliteden daha yüksektir, ameliyat sonrası tedavilere tolerans düşer ve akciğer fonksiyonu kötüleşir. Bu nedenle hastalığı ancak pnömonektomiyle rezeke etmek mümkünse, rezeksiyon ender olarak uygundur. Bu durumda, postoperatif tedavi aşağıda tarif edildiği üzere sürdürülmelidir.

Tam rezeksiyon uygulanan (tercihen, mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örneklemeyle birlikte lobektomi) hastalar postoperatif kemoterapiyle tedavi edilmelidir. (45, 46) Lenf nodu metastazı bulunmayan hastalar yalnızca kemoterapiyle tedavi edilebilirler, ancak lenf nodu metastazları olan hastalarda postoperatif eşzamanlı kemoterapi-mediastinal RT yapılmalıdır.

Klinik olarak, T1-2, N0'dan daha ileri evre hastalığı olanlar cerrahiden yarar görmez. Erken evre SCLC tanısı hastaların %5'inden azında konur. (47) Preoperatif olarak patolojik olarak tanısı koyulan evre I hastalarda (T1-T2N0M0) tüm evreleme girişimleri yapıldıktan sonra (göğüs ve üst batin BT'si, kemik taraması, beyin görüntülemesi ve olasılıkla PET görüntüleme ve tüm hastalara cerrahi mediastinal evreleme yapılmalıdır) hasta cerrahiye verilebilir. (48,49) Nod pozitif hastalarda kemoterapi uygulaması sonrasında cerrahi tedavi, kemoterapi sonrası radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlamamaktadır. (50) Akciğer Kanseri Araştırma Grubu, SCLC'de cerrahinin rolünün değerlendirildiği tek prospektif randomize çalışmayı yürütmüştür. Sınırlı evre hastalığı olanlara, evre I olanlar hariç, 5 siklus CAV kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapiye yanıt veren hastalar rasgele olarak, rezeksiyon artı torasik radyoterapi veya tek başına torasik radyoterapi gruplarına ayrılmışlardır. İki koldaki hastaların sağkalımı eşit bulunmuştur; bu sonuç, cerrahinin bu tür hastalarda yarar sağlamadığını düşündürmektedir.

PCI: Tam rezeksiyon uygulanan remisyondaki hastalara kemoterapi sonrasında PCI uygulamak mantıklıdır. (38)

Sonuç

1. Klinik bir çalışmaya katılmayan sınırlı hastalığı olan hastalar eşzamanlı olarak kemoterapi (sisplatin artı etoposid, 4 siklus) ve erken torasik radyoterapiyle tedavi edilmelidir (öneri 1). (34)
2. Torasik radyoterapiye 1. veya 2. siklusta başlanmalı ve en az 45 Gy'e biyolojik olarak eşdeğer doz, günlük 1.8 Gy veya daha büyük fraksiyonlarda uygulanmalıdır (öneri 1). (34,36)
3. Tam veya kısmi yanıt veren hastalar için PCI tavsiye edilir.
4. Cerrahi tedavi sonrası tüm hastalara kemoterapi verilmelidir. Mediastene radyoterapi cerrahi sonrası nod pozitif bulunan hastalarda kemoterapi ile eşzamanlı olarak uygulanmalıdır.
5. İlk birkaç yıl boyunca, her 2-3 ayda bir izleme muayeneleri yapılması ve eşzamanlı olarak göğüs grafileri çekilmesi tavsiye edilir.
6. Sigarayı bırakma teşvik edilmelidir çünkü sigara içen hastalarda tedavi sırasında toksisite artar ve sağkalım kısalır. (51)
7. İki yıldan sonra akciğerde yeni bir nodül ortaya çıkarsa, yeni bir birincil tümör

gibi değerlendirilmelidir, çünkü SCLC'si şifa bulan hastalarda ikinci birincil tümör sık ortaya çıkmaktadır. (52)

KAYNAKLAR

1. Simon G, Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC. Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:165-188, ix.
2. Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:119-133.
3. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, et al. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995;38:102-110.
4. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996;40:739-749.
5. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
6. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours.* Berlin: Springer-Verlag, 1999.
7. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
8. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:17291736.
9. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin-Pathol* 1994;102:406-414..
10. Travis WD. World Health Organisation.International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press, 2004.
11. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
12. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:17291736.
13. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin-Pathol* 1994;102:406-414.
14. Schwartz AM, Henson DE. *Diagnostic Surgical Pathology in Lung Cancer. ACCP Evidence based Clinical Practise Guidlines (2nd Ed) .Chest* 2007;132:79-93.
15. Moran CA , Suster, S, Coppola, D, Wick, M R. Neuroendocrine Carcinomas of the Lung: A Critical Analysis. *Am J Clin Pathol* 2009;131: 206-221.
16. Sturm N, Rossi G, Lantuéjoul S, Laverrière MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology.* 2003 ;42(2):156-66.
17. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2005 Feb;29(2):179-87.
18. Aslan DL, Gülbahe HE, Pambuccian SE, Manivel JC, Jessurun J. Ki 67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol.* 2005 Jun;123(6):874-8.

19. Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(2):309-322.
20. Yip D, Harper DG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000;28:173-185.
21. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574.
22. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the study of lung cancer in the forthcoming edition of the the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:1067-1077.
23. Ignatius Ou Sh, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer with comparison to the current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol*. 2009;4:300-310.
24. Vallieres E, Shephard FA, Crowley J, et al. The IASCL lung cancer staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1049-1059.
25. Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23(1):225-239.
26. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-392.
27. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477.
28. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-4672.
29. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-607.
30. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1574-1578.
31. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
32. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624.
33. Warde P, 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;10:890-895.
34. 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;20:3054-3060.
35. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4785-4793.
36. 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. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344.
37. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-951.

38. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Radiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
45. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:977-983.
46. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:64-72.
47. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:782-786.
48. Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1620-1623.
49. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1615-1619.
50. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106:320-323S.
51. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544-1549.
52. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol* 1995;13:101-111.
53. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in variety of tumor types. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7 Suppl 2:S1-S26.
54. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly poor risk patients with extensive disease small cell lung cancer. *JCOG 9702*. *Br J Cancer* 2007; 97:162-169.

Yaygın Hastalık

Platinli rejimlerin kullanılması önerilmektedir. Sınırlı evre hastalığı olanlarda, sisplatin yerine karboplatin kullanımı sisplatinin konrendike olması veya az tolere edilmesi durumunda tercih edilmesine karşılık yaygın evre hastalığı olanlarda, sisplatin yerine karboplatin kullanılması daha kabul edilebilir bir durumdur, çünkü kemoterapi bu hastalarda ender olarak şifa sağlar. (1)

Yaygın evre hastalıkta, yalnızca kombine kemoterapiyle %60-70'lik yanıt oranlarına ulaşılabilmektedir. Buna karşılık, medyan sağkalım yaygın evre hastalıklı hastalarda 9-11 aydır. 2 yıllık sağkalım hızı, %5'in altındadır. (2)

Yaygın evre hastalığı olanlarda çeşitli kombinasyonlar denenmiş, ancak EP ile karşılaştırıldığında, pek az tutarlı kanıt elde edilebilmiştir. Buna karşılık Japonya'dan bir faz III çalışmada, yaygın evre SCLC'li hastalarda, irinotekan artı sisplatinle tedavi edilenlerde ortanca 12.8 aylık bir sağkalım gözlenmiş, buna karşılık EP ile tedavi edilen hastalarda bu süre 9.4 ay olmuştur ($p=0.002$). Buna ek olarak, 2 yıllık sağkalım, irinotekan artı sisplatin grubunda %19.5 ve EP grubunda %5.2 olmuştur. (3) Buna karşılık yakın zamanda yayınlanan başka faz III randomize çalışmalarda "cisplatin-etoposid" ile "sisplatin-irinotekan" arasında anlamlı sağkalım farkı gösterilememiştir. (4,5)

Randomize faz II bir çalışmada ($n=70$) carboplatin-irinotekan ile carboplatin-etoposide karşılaştırılmış ve irinotekan kombinasyonunda orta düzeyde progressyonsuz sağkalım avantajı bulunmuştur. (6) Yakın zamanda yapılan başka bir faz III randomize çalışmada ($n=220$) median genel sağkalım irinotekan-karboplatin ile karboplatin-oral etoposide göre daha iyi bulunmuştur (8.5 vs 7.1 ay, $P=.04$). (7) Bu bulgularla yaygın küçük hücreli kanserli hastalarda irinotekanlı rejimler kullanılabilir seçenekler olarak kabul edilmektedir.

SCLC'li hastalarda, daha fazla ajan ekleyerek veya doz yoğun kemoterapi rejimleri, idame tedavisi veya dönüşümlü olarak çapraz direnç olmayan kemoterapi rejimleri kullanarak uzun süreli sağkalım hızlarını iyileştirme girişimleri, standart yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde avantaj sağlamada başarısız olmuştur.

Yaygın evre SCLC'de, standart tedaviyle ulaşılan sonuçlarda iyileşme sağlama çabasının bir sonucu olarak, standart iki ilaçlı rejime bir üçüncü ajanın eklenmesi de dahil birçok strateji değerlendirilmiştir. Sisplatin veya karboplatine paklitaksel eklenmesi artı etoposid, faz II çalışmalarda ümit verici sonuçlar vermiş, ancak sağkalımı iyileştirmemiş ve sonraki bir faz III çalışmada, kabul edilemez düzeyde toksisiteyle ilişkili bulunmuştur. (8) Benzer iki çalışmada, EP'ye ifofosfamid veya siklofosfamid artı bir antrasiklin eklenmesi yaygın evre hastalığı olanlarda, sağkalımda ılımlı bir avantaj sağlamıştır. (9,10) Bununla birlikte ifofosfamid eklenmesi, tek başına EP ile karşılaştı-

rıldığında, hematolojik toksisiteyi anlamlı düzeyde artırmıştır. (11) İdame tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar önemli bir avantaj göstermemiştir. Bir meta-analiz ise idame tedavisinin sağkalıma katkı sağlayabileceğini öne sürmüştür. Buna karşılık idame veya konsolidasyon kemoterapisinin 4-6 standart tedavi siklusundan daha uzun süre kullanılması yanıt süresinde önemsiz bir uzama sağlarken sağkalımda iyileşme yapmadan daha fazla kümülatif toksisite riski oluşturmaktadır. (12) Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Profilaktik kraniyal RT (PCI) iyi yanıt alınan hastalarda yapılabilir. (12b) Yaygın hastalıkta 286 kemoterapiye yanıt veren hasta PCI alan ve almayan olarak randomize edilmiştir. Alanlarda semptomatik beyin metastazı daha az bulunmuştur (% 40.4 vs % 14.6). 1 yıllık sağkalım PCI alanlarda daha fazla bulunmuştur (% 27.1 vs % 13.3).

SCLC'de ilaç direnci sorununu aşmak amacıyla, başlangıç tedavisinde tümörü olabildiğince çok sayıda aktif sitotoksik ajana maruz bırakmak için, dönüşümlü veya ardışık kombinasyon tedavileri tasarlanmıştır. (13) Ancak, randomize çalışmalar, bu yaklaşımla, hastaliksız veya genel sağkalımda iyileşmeyi göstermede başarısız olmuştur. (11,12)

Çoklu ilaç içeren döngüsel haftalık tedavi ile ilgili randomize çalışmalarda, sağkalım yönünden herhangi bir yarar görülmemiştir ve çoklu ilaçlı döngüsel haftalık rejimlerle tedaviye bağlı aşırı mortalite saptanmıştır. (16-19)

SCLC çalışmalarında tek tek ilaç veya rejimlerin doz şiddetinin yanıt veya sağkalımla bağıntılı olup olmadığını değerlendirmek için bir metaanaliz yapılmıştır. Göreli olarak daha yüksek dozlar kullanıldığında, yaygın evre hastalığı olanların medyan sağkalımında yalnızca küçük ve klinik olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. (20)

Genel olarak, tam konvansiyonel dozun bir ve iki katı basamaklı doz şiddetlerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, artmış yanıt hızı veya sağkalım yönünden sürekli bir avantaj gösterilmemiştir. (21-23)

Buna karşılık aynı ajanın konvansiyonel dozlarının verildiği hastalarla karşılaştırıldığında, yüksek doz verilen hastalarda, ılımlı bir şekilde daha uzun medyan sağkalım süreleri yanında, daha yüksek yanıt oranları gözlenmiştir. (25)

Doz şiddetinin idamesinin hastaliksız veya genel sağkalımı uzattığı yollu kanıtlar azdır. Halen mevcut olan sitokinlerin kullanımında (örn. GM-CSF ve G-CSF) kümülatif trombositopeni doz sınırlayıcı olmaya devam eder. Buna karşılık kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanmasında düzelme sağlayabilir ve febril nötropeni insidansını düşürür. (26)

Genel olarak, SCLC'li hastalarda, daha fazla ajan ekleyerek veya doz yoğun kemoterapi rejimleri standart yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde avantaj sağlamada başarısız olmuştur.

Tedavi Özeti

Kombinasyon kemoterapisi verilmelidir. EP veya EC (Etoposide, CDDP veya Etoposide, CARBOPLATIN), CAV (CTX 1000 mg/m², ADR 50 mg/m², VINC 1,4 mg/m² q 3 hafta)

- Yaygın hastalıkta CDDP/Etoposide ile Carboplatin/ etoposide kombinasyonları benzer etkinlikte bulunmuştur.
- **Irinotecan + CDDP, Etoposide + CDDP etkinlikleri benzer bulunmuştur.**
- **CDDP + Etoposide kombinasyonuna ifosamid eklenmesi sağkalımı arttırmaktadır. Ancak, toksik bir tedavidir. CDDP + Etoposide kombinasyonuna paclitaxel eklenmesi toksisiteyi arttırmakta, ancak sağkalımı arttırmamaktadır. Bugünkü verilerle cisplatinli üçlü kombinasyon rejim önerilmemektedir.**
- 4 siklus sonrası en iyi yanıt elde edilebilmektedir. KT'nin 6 aydan fazla süre verilmesinin yararı net değildir.
- Kemoterapinin doz yoğunluğu veya şiddetinin standartın üzerinde verilmesi önerilmez.
- G-CSF kullanımı rutin tedavide önerilmez. Yaşlı veya komorbiditesi olan hastalarda kullanılabilir.
- Tam veya tama yakın yanıt alınan hastalarda veya kısmi yanıt alınan hastalarda profilaktik kraniyal ışınlama yapılır. Bulky mediastinal tümörü olanlarda mediastinal RT yapılabilir.
- Süperior vena kava sendromunda tedaviye KT ile başlanır. Yanıt alınmayan vakalara RT başlanır.
- Beyin metastazı olan hastaya kraniyal RT başlanır. Beyin metastazı asemptomatik olan vakalarda KT önce verilebilir. Semptomatik olan hastalarda eşzamanlı KT (etoposide)/RT verilebilir.
- Epidural metastazda tedaviye RT ile başlanır.
- Kırık riski yüksek olan kemik metastazlarında hasta cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Cerrahi yapılmayacak hastalarda tedaviye RT ile başlanır, bisfosfonat verilir.

Yaşlı Hastalar

Akciğer kanserli hastaların %66'sı 65 yaş ve üstündedir. Yaşlı hastalar genç hastalarla karşılaştırıldığında, prognozları birbirine benzer. Performans statusu ECOG 0-1 olanlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. İleri kronolojik yaş tedaviye toleransı olumsuz etkilemekle birlikte, her hastanın işlevsel durumunun ayrı ayrı göz önüne alınması, klinik karar vermede yol gösterici olarak çok daha yararlıdır. Eğer yaşlı

bir hasta günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmek bakımından işlevlerini koruyorsa, bu hastayı, önerilen kombine kemoterapiyle (ve endikasyon varsa, radyoterapiyle) tedavi açıkça tavsiye edilir. Beraberinde komorbid hastalığı olan veya performans statusu bozuk olan yaşlı hastalarda ise, tek ajan tedavi veya doz ayarlaması yapılmış kombinasyon rejimi verilebilir. Buna karşılık standart dozlarda uygulanan kombinasyon tedavileri daha üstündür. Dört siklus karboplatin artı etoposid kullanımı olumlu sonuç vermektedir. Randomize çalışmalar, daha düşük yoğunluklu tedavilerin (örn. tek ajan olarak etoposid), PD'si iyi olan yaşlı hastalarda kombine tedavilerden (örn. platin bileşikleri artı etoposid rejimleri) daha başarısız olduğunu göstermiştir. (27,28) Yaşlı hastalarda, kemik iliği baskılanmasına ve halsizliğe, organ rezervlerinde düşüklük nedeni ile özellikle ilk siklus sırasında daha sık rastlanabilir. Karboplatinin AUC (eğri altındaki alan) doz uygulamasında, yaşlı hastanın böbrek fonksiyonlarındaki gerileme de dikkate alınmaktadır. Bununla beraber, bazı hastalar AUC 6 olsa dahi, karboplatini tolere edemeyebilir. (29) Kısa süreli, tam şiddette kemoterapinin yararı, yaşlı veya düşükün hastalarda araştırılmıştır ve yalnızca 2 siklus kemoterapiyle elde edilen sonuçlar oldukça makul gözükmektedir. (30) Yeni yaklaşımlardan hiçbiri doğrudan standart tedaviyle karşılaştırılmamıştır. (30-32)

Sonuç

- Performans statusu ECOG 0-1 olanlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. Yaşlı hastalarda sisplatinin üç güne bölünmüş olarak verilmiş olması tercih edilebilir. Kombinasyonda karboplatin sisplatin yerine kullanılarak üç haftada bir verilebilir.
- Beraberinde komorbid hastalığı olan veya performans statusu bozuk olan yaşlı hastalarda ise tek ajan tedavi veya doz ayarlaması yapılmış kombinasyon rejimi verilebilir. Yaşlılarda uygulanabilecek rejimler:
 - Carboplatin + oral etoposide
 - CAV sonrası CDDP + etoposide
 - CDDP+Adriamisin+Vinkristin+Etoposide (düşük dozlarda)
 - Carboplatin+Gemcitabine
 - Carboplatin

Kurtarıcı Tedavi

Birinci tedavi sonrası ilerleyen hastalara ek kemoterapi verildiğinde ortanca sağkalm süresi 4-5 aydır. İkinci sıra kemoterapinin etkinliği son tedaviden relapsa kadarki süreye ileri derecede bağlı olmakla beraber, anlamlı düzeyde palyasyon sağlar.

Kemoterapiye yanıt vermeyen hastalar: Tedavi sırasında yanıt alınmayan veya progrese olan hastalarda (2-3 ay içinde) ikinci seçim tedavi denenir (Topotecan,

oral etoposide, CAV). Çoğu ajana veya rejime verilen yanıt zayıftır (%10 veya daha düşük) ve bu, rekrakter SCLC'ye işaret eder. Bu hasta grubunda KHDAC kanserinde kullanılan yeni jenerasyon tek ajanlar verilebilir (paclitaxel, gemcitabine gibi). Amrubicin ile grad 3-4 nötropeni fazladır. Platin refrakter vakalarda etkinliği faz II çalışmalarda araştırılmıştır. Yayınlanan bir çalışmada amrubicin (araştırma halinde bir antrasiklin türevi) platin dirençli veya platin sonrası progrese olan hastalıkta olumlu sonuçlar vermiştir. (33)

Kemoterapiye yanıt veren hastalar: Kemoterapinin tamamlanmasından sonra 3-6 ay içinde relaps veya progrese olan vakalarda ikinci seçim tedavi uygulanır. Üç aydan daha uzun süre geçmesi durumunda beklenen yanıt hızları yaklaşık %25'tir. Faz II çalışmalardaki aktif ikinci sıra ajanlar arasında topotekan (öneri 1), irinotekan, paklitaksel, dosetaksel, ifosfamid, oral etoposid, gemitabin ve vinorelbin yer almaktadır. (34-36) Kemoterapinin tamamlanmasından 3-6 aydan sonra relapsı veya progresyonu olan vakalarda aynı kemoterapi rejimi kullanılır.

Randomize bir faz III çalışmada, tek ajan olarak topotekan, CAV (siklofosfamid, doksorubisin [Adriamycin] ve vinkristin) kombine rejimiyle karşılaştırılmıştır. Her iki koldaki yanıt hızları ve sağkalım benzer bulunmuş, ancak topotekan daha az toksisiteye yol açmıştır. 2-3 ay ile 6 ay arasında relaps olan hastalarda toksisitenin CAV rejimine göre daha az olması nedeni ile topotekan tek ajan olarak önerilmektedir (öneri 1). (37,38)

İkinci Seçim Tedavi Süresi

İkinci sıra tedavi, hastalar maksimum yararı sağlayıncaya, tedaviye yanıt verinceye veya kabul edilemez düzeyde toksisite gelişinceye kadar verilmelidir.

Radyoterapi

Hasta Seçimi

- Malign plevral efüzyonu olan ve uzak metastazı olan vakalarda küratif toraks RT önerilmez. Sadece ipsilateral plevral efüzyonu nedeni ile yaygın hastalık kabul edilenlerde (IASLC evresine göre sınırlı hastalıktır) kemoterapiler sonrası efüzyon tümüyle kaybolursa toraks RT yapılabilir (ve tüm tedaviler sonrası tam yanıtta profilaktik kranial RT için hastalar değerlendirilmelidir).

Eksternal RT'nin Uzak Metastazlardaki Palyatif Etkileri

- Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal RT'nin çeşitli doz ve fraksiyonasyonları ile kontrol altına alınabilir.

Bisfosfonat Kullanımı

- Yaygın kemik metastazlı, semptomatik hastalarda uygulanmalıdır.

Endobronşiyal Tıkayıcı Lezyonlar

- Palyatif lazer, stent uygulaması yapılabilir. Endobronşiyal RT diğer bir palyatif girişim yöntemidir.

Rekürren Akciğer Kanserini Önlemek İçin Yaşam Şeklinde Yapılması Gereken Değişiklikler

Küratif olarak tedavi edilen hastalarda ikinci primer riskini azaltmak için sigara kesilmelidir, çevresel karsinojenlerden uzak durulmalıdır. Sigara içmeye devam edenlerde veya yeniden başlayanlarda sürvi daha kısa olmaktadır. (39)

Uzak metastazı olan akciğer kanserli vakalarda hastalığın seyri kötüdür ve sigaranın bırakılmasının genel prognoz yönünden etkisi azdır, fakat solunum sistemi ile ilgili semptomları azaltabilir.

Kemoprevansiyon Ajanları

Antioksidanların ve/veya akciğer kanseri için kemoprevansiyon ajanlarının kullanımı araştırma konusudur.

Takip

İlk birkaç yıl boyunca, her 2-3 ayda bir izleme muayeneleri yapılması ve eşzamanlı olarak göğüs grafileri çekilmesi tavsiye edilir. Diğer radyolojik incelemeler hastalığın evresine ve hasta yakınmalarına göre istenebilir. İki yıldan sonra akciğerde yeni bir nodül ortaya çıkarsa, yeni bir birincil tümör gibi değerlendirilmelidir, çünkü SCLC'si şifa bulan hastalarda ikinci birincil tümör sık ortaya çıkmaktadır. (40)

KAYNAKLAR

1. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-607.
2. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801.
3. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.

4. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C, et al. Randomized 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.
5. Natale RB, Lara PN, Chansky K, et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2008; 26:7512.
6. Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extensive stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-667.
7. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:4261-4267.
8. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al. Randomized phase III Intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive stage small cell lung cancer: CALGB trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-3759.
9. Loehrer PJ, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2594-2599.
10. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:300-308.
11. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992;49:431-435.
12. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593: A phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-2122.
- 12b. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2007;357:664-672.
13. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
14. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-861.
15. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-291.
16. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2300-2308.
17. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1806-1813.
18. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small cell lung cancer: A phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993;11:1858-1865.

19. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with or without granulocyte colony stimulating factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997;75:306-309.
20. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508.
21. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicentre randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:395-404.
22. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-2034.
23. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al. A randomized comparison of high dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive stage small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5:1731-1738.
24. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon J-P, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1848-1852.
25. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, et al. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:349-354.
26. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
27. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: Randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-580.
28. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: A stopped multi-centre randomised trial. *Lancet* 1996;348:563-566.
29. Matsui K, Masuda N, Yana T, et al. Carboplatin calculated with Chatelut's formula plus etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Intern Med* 2001;40:603-606.
30. Murray N, Grafton C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or non-compliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3323-3328.
31. Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, et al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, or age 70 years or more. *J Clin Oncol* 2004;22:1872-1877.
32. Weesteel V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: A phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol* 1998;16:1940-1947.
33. Shimokawa T, Shibuya M, Kitamura K, K, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of amrubicin in refractory and relapsed small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2009;14:63-69.
34. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1743-1749.
35. Ettinger DS. New drugs for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28:27-29.
36. Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:156S-162S.
37. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667.

38. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsde small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2007;2:348-354.
39. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544-1549.
40. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol* 1995;13:101-111.

AKCİĞER KANSERİNDE PALYATİF BAKIM

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların tanı konulduğu anda yalnız beşte biri küratif tedavi şansına sahiptir ve uzun süreli sağ kalım %20'den fazladır. Olguların 2/3'sinden çoğu ilk yıl içinde kaybedilir. (1) Yıllardır süren çabalara karşın hastaların çoğunda istenen sağ kalım elde edilememiştir. Hastalarda var olan semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi çoğu zaman küratif tedaviden daha ön plana çıkmakta, hatta en önemli hedef haline gelmektedir. Bu durum etkin ve yeterli palyatif ve destek tedavinin uygulanabilmesini zorunlu kılmaktadır.

Tanım

Palyatif ve destek tedavi kavramları bazı hekimler tarafından aynı anlamda kullanılmaktadır.

Palyatif tedavi: WHO kanserli hastalarda palyatif bakımı, küratif tedaviye cevapsız hastaların total aktif bakımı olarak tanımlar.

Destek tedavisi: Küratif tedavilere yanıt vermeme koşulu bulunmamaktadır. Standart tedavisini tamamlayan her hastada uygulanan tedavi yaklaşımların tümünü ifade etmektedir.

Palyatif bakım hastalığın kendisi ve kanser tedavisine bağlı gelişen semptomların tedavisinden sorumludur. Palyatif bakım kanserli hastaların her evresinde gereklidir. İleri evre hastalarda daha da artan ve şiddetlenen semptomların kontrolüne ihtiyaç vardır. Kanser tedavisi kür sağlamak değil, kansere bağlı semptomların kontrolü amacı ile sürdürülür.

Öksürük

Kuru veya prodüktif nitelikte olabilen öksürük, akciğer kanserlerinin en sık karşılaşılan semptomlarından biridir. Akciğer kanserli olguların % 65'inden fazlasında kuru öksürük, % 25'ten fazlasında da balgamlı öksürük başlangıç semptomunu oluşturur. (1) Öksürük akciğer kanserli olgularda yaşam kalitesini bozan başlıca semptomlardan biridir. (2) Akciğer kanserli hastalarda olası öksürük nedenleri Tablo 1' de sıralanmıştır. (3)

Öksürük Tedavisi

Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri

Öksürük semptomunun tedavisi öncelikle altta yatan nedene yönelik olarak düzenlenmelidir. Erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserli, öksürük semptomu olan hastalarda seçkin tedavi yaklaşımı cerrahidir. Klinik gözlemler bu tür olgularda post

Tablo 1. Akciğer kanserli olgularda öksürük nedenleri (3)**I. Direkt kanserle ilişkili**

Pulmoner parankim tutulumu (primer veya metastatik)
 Lenfanjitik karsinomatoz
 İntrensek veya ekstrinsek hava yolu obstrüksiyonu
 Plevra tümörü
 Plevral efüzyon
 Multipl tümör embolisi
 Pulmoner lökostatiz
 Süperior vena kava sendromu

II. Kanser tedavisi ile ilişkili

Radyasyon pnömonisi
 Kemoterapiye bağlı pulmoner toksisite

III. Kanserindirekt etkileriyle

Pulmoner aspirasyon
 Pulmoner emboli

IV. Diğer faktörlere bağlı

KOAH
 Astım
 Konjestif kalp yetmezliği
 İnterstisyel akciğer hastalığı
 Pnömotoraks
 Üst solunum yolu infeksiyonu
 Bronşektazi
 Gastroözofajial reflü
 Postnazal akıntı
 Diğer tedavilere bağlı

operatif dönemde öksürüğün kesildiği yolundadır, ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur. (4) Az sayıda olgu içeren bir grup hastada palyatif amaçla rekürren laringeal sinir orjininden hemen sonra uygulanan ipsilateral yüksek intratorasik vagotominin öksürük semptomunda düzelme sağladığı bildirilmiştir. (5)

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda öksürüğü de içeren çeşitli spesifik semptomların radyoterapiye yanıtı değerlendirilmiş, çeşitli doz ve fraksiyonlarda, olguların %48-95'inde öksürük yakınmalarında azalma olduğu bildirilmiştir. (6, 7)

Endobronşiyal tedavi yöntemlerinden laser ve elektrokoter sıklıkla dispne ve hemoptizi palyasyonunda kullanılmaktadır. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte olgu serilerinde, öksürük semptomunda endobronşiyal tedavi yöntemleri kullanılarak % 51-90 oranında düzelme sağlanabildiği bildirilmiştir-

tir. (8-10) Brakiterapi öksürük semptomunun palyasyonunda kullanılabilir bir diğer endobronşiyal tedavi yöntemidir. (11)

Farmakolojik tedavi yöntemleri

Akciğer kanserine eşlik eden astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) gibi komorbid hastalıklar öksürüğe neden oluyorsa, tedavide bu hastalıklara yönelik farmakolojik ajanlar etkin olabilir. Genel olarak akciğer kanserli öksürük yakınması olan hastalarda bronkodilatörler ve kortikosteroidler klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yaklaşımı destekleyen klinik çalışma yoktur. (4) Randomize, çift kör bir çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanserli, öksürük yakınması konvansiyonel tedavi ile gerilemeyen hastalarda inhale sodyum kromoglikat tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş, hastaların tümünde semptomatik düzelme bildirilmiştir. (12)

Kansere bağlı öksürüğün farmakolojik tedavisinde periferik ve santral etkili antitusifler kullanılmaktadır.

Santral etkili antitusifler: Opioidler akciğer kanserli olgularda bilinen en etkin antitusif ajanlardır. Dihidrokodein ve hidrokodon tüm dünyada öksürük supresyonunda en sık kullanılan opioidlerdir. Kodein, oksikodon, morfin, methadon, dimorfin antitusif etkinliği olan diğer opioidlerdir. (13) Bu ilaçlar solunum depresyonu ve hipoventilasyona neden olabileceğinden düşük dozlarda başlanarak doz yükseltilmelidir. Morfin, methadon, hidromorfin yan etkileri nedeniyle öksürük tedavisinde önerilmemektedir. Ancak, şiddetli ağrı gibi eşlik eden semptomları olan olgularda güçlü analjezik ve sedatif etkileri nedeniyle kontrollü olarak kullanılabilir. Dekstramorfam, nonopioid santral etkili antitusifdir, analjezik ve sedatif etkinliği yoktur. Bu nedenle KOA'lı hastalarda hipoventilasyona neden olmaksızın antitusif etkinlik sağlanabilir. (14) Santral ve periferik etkili antitusiflerin öksürük tedavisinde kullanılan dozları Tablo-2'de verilmiştir.

Periferik etkili antitusifler: Benzonat ve levodropropizin bu grupta yer alan ilaçlardır. Benzonat bronş, alveol ve plevrada yer alan gerilme reseptörleri üzerinden etki eder. Akciğer kanserli geniş olgu serilerinde çalışılmamış olmakla birlikte, kodeine yanıt vermeyen bir olguda etkin öksürük palyasyonu sağladığı bildirilmiştir. (15)

Levodropropizin, en etkin antitusif ajanlardan biridir. Etkinliğinin dihidrokodein ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, etkinliğin benzer, yan etkilerin levodropropizinde daha az olduğu bildirilmiştir. (16)

Kortikosteroidler: Akciğer kanserli hastalarda öksürük üzerine etkinliği gösterilmemiştir. Öksürük radyasyon pnömonisinden kaynaklanıyorsa yüksek doz kortikosteroidler etkindir. (8, 14)

Kemoterapi: Küçük hücre dışı akciğer kanserli, gemsitabin uygulanan olgularda 2-5 ay süresince tüm olgularda %44, ciddi öksürüğü olanlarda %73 düzelme izlenmiştir. (17) Küçük hücreli akciğer kanserli olgularda kemoterapi ile belirgin semptom palyasyonu sağlanmaktadır. (8)

Sonuç olarak

Tüm akciğer kanserli, öksürük yakınması olan olgular öksürüğün tedavi edilebilir nedenleri yönünden araştırılmalıdır.

Akciğer kanserli, öksürük yakınması olan olgularda öksürüğe neden olabilecek tedavi edilebilir bir faktör bulunamazsa semptomatik tedavide opioidlerin kullanımı önerilmektedir.

Tablo 2. Santral ve Periferik Etkili Bazı Antitusif İlaçların Dozları (2, 3, 8)

İlaç	Doz
Kodein	10-20 mg (Her 4-6 Saatte)
Oksikodon	5 mg (Her 4-6 Saatte)
Hidrokodon	5 ml (Her 4-6 Saatte)
Dekstrometorfan	10 mg (Her 4-8 Saatte)
Benzonat	100 mg (Her 4 Saatte, maksimum doz 600 mg/gün)
Levodropropizin	150 mg/gün

KAYNAKLAR

1. Vaaler AK, Forrester JM, Lesar M, et al. Obstructive atelectasis in patients with small cell lung cancer: incidence and response to treatment. *Chest* 1997; 111: 115-20.
2. Temel JS, Pirl WF, Lynch TJ. Comprehensive symptom management in patients with advanced-stage non small cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2006; 7: 241-9.
3. Joyce M, Schwatz S, Huhmann M. Supportive care in lung cancer. *Seminars in Oncology Nursing* 2008; 24: 57-67.
4. Irwin RS, Bauman MH, Bolser DC et al. Diagnosis and management of cough. Executive summary. ACCP Evidence-based guidelines. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-23S.
5. Anderws NC, Curtis GM, Klsaasen KP, et al. Palliative vagotomi for nonresectable bronchogenic carcinoma. *Ill Med J* 1956; 110:167-171.
6. Bleehan NM, Bolger JJ, Girling DJ, et al. A Medical Research Council (MRC) randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable NSCLC and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65:
7. Bleehan NM, Girling DJ, Fayers PM, et al. A inoperable NSCLC: a Medical Research Council (MRC) randomized trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991; 63:265-70.
8. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer. *Chest* 2007;132: 368S-403S.
9. Sheski FD, Mathur PN. Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy. *Clin Chest Med* 1999; 20: 123-38.

10. Boxem T, Muller M, Venmas B, et al. Nd-YAG laser vs bronchosopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost effectiveness study. *Chest* 1999;16:1108-12.
11. Speiser BL, Sratling L. Remote afterloading brachytherapy for local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 579-87.
12. Moroni M, Porta C, Gualtieri G, et al. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 309-11.
13. Estefan B, Legrands S. Management of cough in advanced cancer. *J Supp Oncol* 2004; 2: 523-7.
14. Boyar M, Raftopoulos H. Supportive care in lung cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 369-87.
15. Dona M, Walsh D. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer. *Palliat Med* 1998; 12: 55-8.
16. Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety of levodropropozine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97-101.
17. Thatcher N, Jayson G, Bradley B, et al. Gemcitabine: symptomatic benefit in advanced NSCLC. *Semin Oncol* 1997; 24: 6-12.

Hemoptizi

Tüm hemoptizi nedenlerinin %23'ünde akciğer kanseri nedendir. (1) Akciğer karsinomu hastalarının yaklaşık %7-10'unuda hemoptizi izlenir. Fatal masif hemoptizi terminal dönem akciğer kanseri olgularının %3'ünde ölüm nedeni olur. (2) Metastatik akciğer kanserlerinde ise hemoptizi daha nadirdir.

Hemoptizi santral hava yollarında bulunan tümöral lezyonu bulunan hastalarda daha sık izlenir.

Hemoptizi oluş mekanizmaları

1. Tümör dokusu üzerinde neovaskülarizasyon
2. Altta bulunan bronşiyal damarların tümör tarafından etkilenmesi
3. Tümör nekrozu
4. Öksürükle indüklenen travma
5. İatrojenik nedenler (örn. bronkoskopi)
6. Vasküler yapı ile havayolunun fistülleşmesi

Masif hemoptizi tanımı çeşitli kaynaklarda farklı olarak belirtilmektedir. Masif hemoptizi; miktarından bağımsız olarak girişimsel işlem gerektiren ve/veya hayatı tehdit eden durumlarda (örn. asfiksi) olan kanamalar ile 24 saatte toplam 200-600ml miktarlardaki kanamalar şeklinde tanımlanmaktadır. Masif hemoptizi mortalitesi %59-100 arasında değişmektedir ve akciğer karsinomu ile birlikte olan masif kanamalar en ölümcül olanıdır. Örneğin, 24 saatte 1000ml kanama oluşturan akciğer karsinomunda mortalite %80 olarak saptanmıştır. (3)

Tedavi

Hemoptizili hastaya tedavi yaklaşımını belirleyen hemoptizi miktarıdır. Küçük miktarlardaki kanamalarda genellikle bronkoskopik girişimsel metodların uygulanmasına gerek yoktur. Buna karşılık, fazla miktarlardaki kanamalı hastalarda, bronkoskopik girişimler, anjiyografi ve embolizasyon ve cerrahi gibi yöntemlerin uygulanmasına gerek duyulmaktadır.

Masif hemoptizi tedavisinin ana prensibi yeterli oksijenizasyonu sağlamak için havayolunun açıklığını sağlamaktır. Bunun için genellikle tek lümenli entübasyon ile sağlam olan ana bronşa yerleştirilerek kan aspirasyonu engellenmelidir. Çift lümenli endotrakeal tüp yerleştirilmesi genellikle zor olmakta ve özellikle kanamalı hastalarda çoğu kez başarısız kalmaktadır. Ancak, deneyimli ekipler tarafından denebilir.

Entübasyon sonrası hasta güvenliği sağlandıktan sonra terapötik fiberoptik bron-

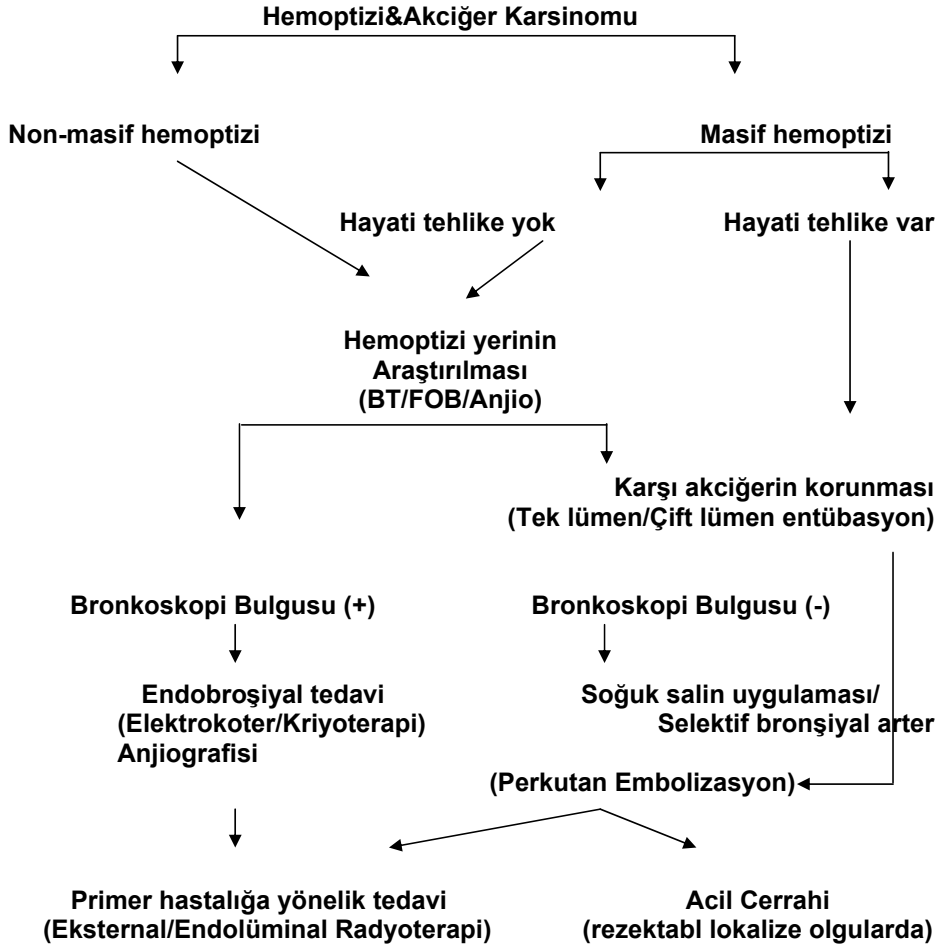
koskopi uygulanarak kan ve kan pıhtılarının uzaklaştırılması gereklidir. Bronkoskopi aynı zamanda diagnostik amaçla da kullanılarak altta yatan patoloji saptanabilir. Bronkoskopi ile kanama yeri saptanarak daha ileri girişimler için yönlendirme mümkün olabilir.

Bronkoskopik olarak patoloji saptanmayan olgularda periferik lezyonlar söz konusudur ve bu durumda bronkoskop bu segmente ağızlaştırılarak aspirasyon ve soğuk salin solüsyonlarla irrigasyon yapılmalıdır. Bu şekilde olguların bir kısmında hemoptizi kontrol altına alınabilir. Aynı amaçla vazopressör ilaçlar (epinefrin) bronkoskop yolu ile kullanılabilir.

Bu yöntemler ile kontrol altına alınamayan hastalarda bronşiyal arter embolizasyonu düşünülmelidir. Bronşiyal arter embolizasyonu ile hastaların teknik başarının %88, 48. saatte hemoptizi kontrolünün %81 ve 30 günlük kontrolü ise %76 olguda sağlanmıştır. Bu çalışmalarda akciğer karsinomu hasta sayısı sınırlıdır. (4)

Uygun hastalarda küratif tedaviler uygulanmalıdır. Hastalığın durumuna göre radyoterapi ve cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Masif hemoptizili lokalize hastalığı olan ve diğer yöntemlerle kontrol altına alınmayan küratif cerrahiye uygun olgularda acil rezeksiyon cerrahisi uygulanmalıdır. Diğer yöntemlerle kontrol altına alınan lokalize hastalığı olan olgularda ise elektif cerrahi düşünülmelidir. (5) Tablo-1'de hemoptizi ve akciğer karsinomu olan olgularda tedavi yaklaşımı algoritmi özetlenmiştir.

Sonuç olarak, masif hemoptizili akciğer karsinomu olan olgularda bronkoskopi kanama yerinin tespiti için gereklidir. Bronkoskopi işlemi sırasında endobronşiyal tedaviler (elektrokoter, kriyoterapi) uygulanmalıdır (kanıt derecesi 1C).

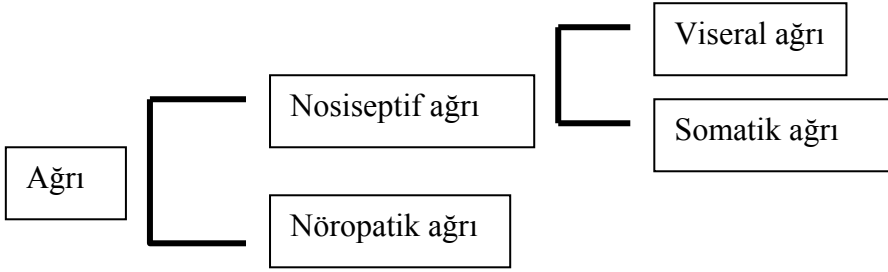
Tablo 1. Hemoptizi tedavi yaklaşımı

KAYNAKLAR

1. Bidwell JL, Pachner RW: Hemoptysis: Diagnosis and Management Am Fam Physician 2005;72:1253-60.
2. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer 1985; 56:2107-2111.
3. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Care Med 2000;28:1642-7.
4. Yim PC Shigemura N, Wan YI, Yu SC, Wong RH, Michael K.Y.: Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: A 10-year experience Ann Thorac Surg 2009;87:849-853.
5. Jougon J, Ballaster M, Delcambre F, MacBride T: Massive hemoptysis: what place for medical and surgical treatment. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:345-351.

Ağrı

Kanser ağrılı hastaların depresyon, anksiyete, hırçınlık ve somatizasyon düzeylerinin ağrısız kanser hastalarına kıyasla yüksek olması ağrı kontrolündeki yetersizlik ile ilişkilendirilmiş ve bu hastaların diğer kanser tedavilerine iyi yanıt vermeyerek daha kısa yaşadıkları bildirilmiştir.³ Etkin ağrı tedavisi, ağrının sebebine, oluş mekanizmasına ve “baseline” büyüklüğüne ilişkin incelikli bir değerlendirme yapmayı gerektirir. Ağrının yerleşimi, yayılımı, nasıl ve ne zamanlar oluştuğu, sürekli veya aralıklı olması, niteliği (yanıcı, künt, batıcı, kesilir gibi, paroksizmal vb.) artıran ya da azaltan faktörler, hangi tip analjeziklere nasıl yanıt verdiği ve ağrıya eşlik eden nörolojik değişimlerin belirlenmesi ağrının patofizyolojisinin belirlenmesine yardımcı olacak, ağrı kontrolünü sağlayacak stratejinin oluşturulmasına yardımcı olacaktır.



Nosiseptif ağrı

Kas ve eklem ağrısı gibi belirli bir organdaki dokunun hasar görmesi ve inflamasyonu ile oluşup, Aδ ve C liflerinin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Analjeziklere (NSAID’lar ve opioidler) iyi yanıt verir.

Nöropatik ağrı

Perifer ya da santral sinir sistemindeki hasarın oluşturduğu ağrı tipidir. Yanma, iğ-nelenme veya çakma tarzında oluşur. Opioidlere, NSAID’lara yanıt az olmasına karşın lokal anestetiklere, antiepileptiklere ve trisiklik antidepressanlara iyi cevap alınır. Episodlar halinde görülen ağrıların % 23-62’si bu tiptedir.

Akciğer kanserinde nosiseptif ve nöropatik ağrı birlikte görülebilir. Göğüs duvarı ya da parietal plevra tutulumunun olmadığı bile akciğer tümörleri viseral ağrı sendromuna yol açabilmektedir. Çoğunlukla tek taraflı (%80) az sıklıkla çift taraflı ağrı söz konusudur. Tümörün hiler yerleşimi skapula ya da sternumda ağrı oluşturur. Üst ve alt lob tümörlerinde de ağrı omuzlara ve sırta yansıtılır.⁴ Erken dönemde

akciğer kanserlerinde ipsilateral yüzde de, vagal afferent nöronlar yoluyla ağrı oluştuğu bildirilmektedir.⁵

Ağrı klinik olarak değerlendirildiğinde akut ağrı ya da kronik ağrı olarak sınıflandırılmalıdır. Bu ayrıştırma, ağrının sürecine ilişkin niceliksel bir değerlendirme olmaktan çok niteliksel bir anlam taşıyor olması oluşturulacak ağrı tedavisi için önem taşır.

Akut Ağrı

Sağ kalıma yönelik haberdar edici işlevi olan, fizyolojik ağrı olarak da nitelendirilebilecek bu ağrılar kanser ağrısında en az ve yetersiz tedavi edilen ağrı tipleridir. Anksiyete ve sempatetik hiperaktivitenin eşlik ettiği abartılı ağrı davranışları belirgindir.

Akciğer kanserlerinde diyagnostik, terapötik girişimler, hastalığın ikincil olarak çevre dokularda yarattığı zararlar bu tipte ağrıya yol açarlar.

Kronik Ağrı

Doğrudan tümörün yol açtığı süregen ağrılardır. Kronik patoloji ile paralel olarak tümör büyümesi ile progresif bir seyir izler. Depresyon, uyku bozukluğu, anoreksi, asteni gibi vejetatif semptomlar yerleşiktir. Belki de yaygın olarak kanser ağrısı adı verilen ağrı tipidir. Cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi gibi kanser tedavilerine ilişkin olumsuz sonuçlar da kronik kanser ağrısına neden olabilmektedir (% 15-25). Kemik ağrıları ve nöral yapıların kompresyonuna dair ağrılar bu tipteki ağrılardır.

Anlık “Breakthrough” Ağrı

Düzenli devamlılığı olan ağrıda eklenen geçici şiddetlenme dönemlerine denir.¹¹ Bu grupta analjezik dozun etki bitiminde ortaya çıkan ağrı (% 2-29), kendiliğinden oluşan şiddetlenmeler ve hareket ya da öksürme, barsak hareketi, defekasyon gibi bir nedene bağlı olarak oluşan “incidental” ağrılar da yer alırlar.

Kanser Ağrısının Değerlendirmesi

Ağrının öznel yapısı uyarınca ağrı şiddetinin hastanın kendisi tarafından belirlenmesi altın standarttır.¹² Bireye özgün ağrı şiddeti, hastanın yakınmasını ifadesi olarak saptanmalıdır. Vizüel analog ya da sayısal değerlendirme ölçütleri ile sözel ölçütler ağrı şiddetinin saptanması için en sıklıkla kullanılanlardır.

Vizüel analog skala (10 cm)

Ağrı yok

Olabilecek en şiddetli ağrı

Sayısal değerlendirme ölçütü

Ağrı yok

En şiddetli ağrı

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sözel değerlendirme ölçütü

- 0 – Ağrı yok
- 1 – Hafif ağrı
- 2 – Orta şiddette ağrı
- 3 – Şiddetli ağrı
- 4 – Dayanılmaz ağrı

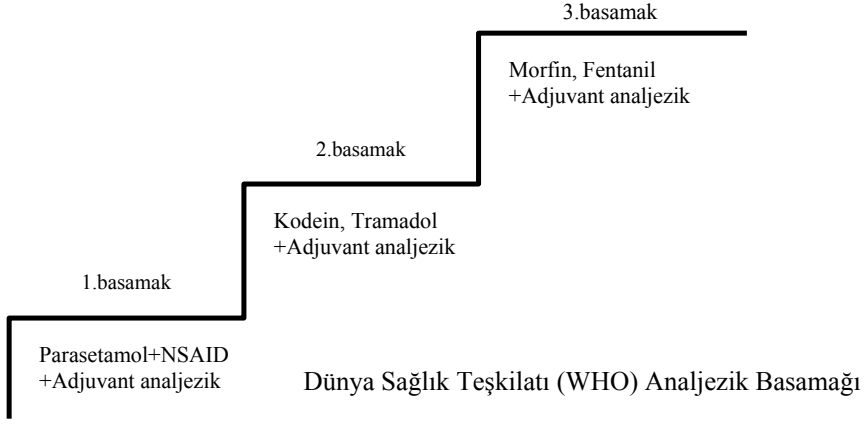
Ağrı Kontrolü

Ağrının yapısı, yerleşimi, yayılımı, süre ve şiddetine ait bilgilerin alınması, hastaya ait fiziksel ve emosyonel durumun belirlenmesi hekim, hasta, aile bireyleri arasında işbirliğini gerektirir. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından 1996'da şekillendirilmiş olan kanser ağrı yönergesi sofistike içeriğine karşın basitleştirilmiş sunumu ile uygulanım kolaylığı yaratmayı amaçlamıştır. WHO yönergesinin kullanımı;

- dikkatli bir hasta değerlendirmesi yapmayı,
- uygun ilaç seçiminin yapılması,
- ilaç titrasyonunun yan etkiden kaçınmayı sağlayacak şekilde titizlikle yapılması,
- uygulamanın sıkça gözden geçirilip gerektiğinde ayarlamalar yapılmasını amaçlar.

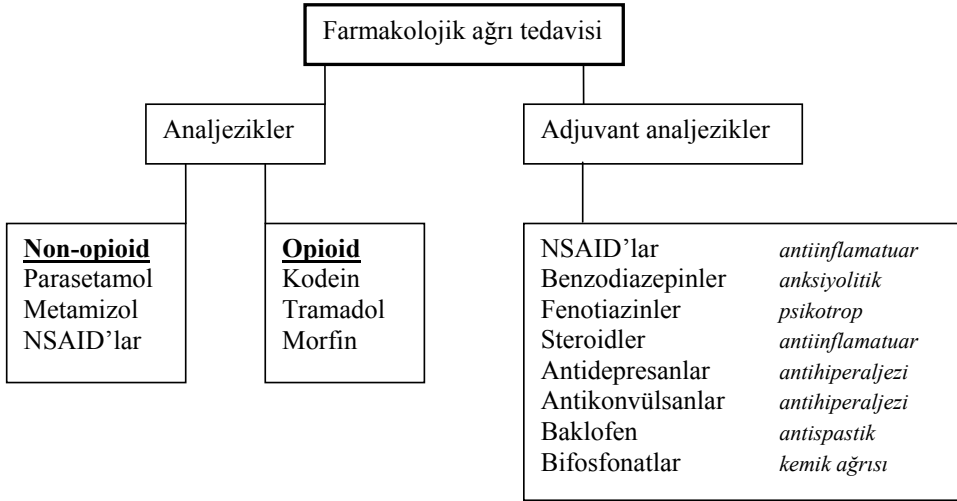
Doğru bir değerlendirme ardından WHO analjezik basamağının ağrı kontrolündeki etkinliğinin % 88 düzeyinde olduğu belirlenmiştir¹³ (Kanıt düzeyi3).

WHO'nun üçlü analjezik basamağının temelinde hafif ağrılar için non-opioidler olarak anılan parasetamol, aspirin, metamizol ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların, orta şiddetteki ağrılarda zayıf opioidler ve non-opioidlerin, şiddetli ağrı da kuvvetli opioidler ve non-opioidlerin basamak basamak kullanılması vardır. Ağrının şiddetlenmesi ya da hafiflemesine, alınan analjezik yanıtı ve ortaya çıkan olumsuz etkilere göre artan ya da azalan analjezik potenslerine göre bir basamaktan ötekine geçilmesi öngörülmektedir.



Farmakolojik Ağrı Tedavisi

Analjezikler fizyolojik ağrı mekanizmaları üzerinde iş görerek ağrı azaltıcı etkinlik sağlar. Adjuvant analjezikler ise, asal indikasyonları ağrı dışında başka bir durum olmasına karşın belirli ağırlı koşullarda altta yatan fizyopatoloji üzerinde etkin olarak analjezi sağlayan ilaçlardır.



Non-opioid Analjezikler

Parasetamol ve NSAID'lar hafif ve orta şiddette ağrılar için etkin analjezi sağlar. NSAID'ların kanser ağrısındaki kullanımına dair 15.445 hastayı 19 ayrı ilacı kapsayan bir meta-analizde tek maksimum dozlar uygulandığında, 5-10 mg morfin eşde-

ğeri analjezi, total ağrı skorunda da %52 azalma tespit edilmiştir.¹⁶. Lakin şüphesiz esas kullanımları bir opioid ile kombinasyonları şeklindedir. Bu da sarfedilen opioid dozunda azalma sağlamaya yarayacaktır.

Adjuvantlar (Koanaljezikler)

Adjuvant analjezik ilaçlar, kanser ile ilişkili ağrılardaki rollerini kuvvetli bir düzeyde teyit eden çalışmalar sınırlı sayıda ve kalitede olmasına karşın, ilerlemiş kanser hastalarında giderek daha yaygın olarak kullanılır olmuştur.²¹ Akciğer kanserlerinde de ya başka bir analjeziğin etkisini artırmak için ya da bizzat kendi analjezik etkisi için çeşitli amaçlarla adjuvant analjeziklerden yararlanılabilir. Akciğer kanserlerinde karşımıza çıkan zorlu ağrı sendromları arasında yer alan nöropatik ve kemik ağrıları adjuvant analjeziklerden en sık yararlandığımız ağrı tipleridirler. “Incidental” ve süregen, kemik ağrılı olgularda bifosfonatlar²² ağrının kontrolünde etkindir (level 1b).

Akciğer kanserlerinde periferik sinir, pleksus ya da spinal kord basısına ait nöropatik karakterli disestetik ağrılarda trisiklik antidepressanlar²³, gabapentin, klonazepam, karbamazepin gibi antikonvülsanlar, sistemik lokal anestetikler (meksiletin)²⁴ ve baklofen (30-200mg/gün) kullanılabilir (level 1b). Ancak, %30’un üzerinde bir etkinliğe nadiren ulaşıldığı, diğer analjezik potansiyeli yüksek analjezikler ile interaksiyona girip onların yan etki profilini de artırdığı hatırd tutularak güvenlik, yan etki ve kazanım değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır. Bazı koşullarda adjuvant ilaç tedavisi, kullanımları ile giderek artan sentral yan etkiler pahasına uygulanır hale gelir, analjeziye katkıda bulunmasına rağmen yaşam kalitesini bozar.

Adjuvant ilaçların yan etkilerinin engellenebilmesi için:

1. Akciğer kanseri ve diğer kanser türlerinin çoğunda opioidlerin esas analjezikler olduğunun altı çizilmeli ve adjuvanlar uygulanmadan önce en uygun tipteki opioidin, etkin dozuyla, doğru yoldan uygulanıyor olduğundan emin olunmalıdır.
2. Kombine, artmış yan etkiden sakınılması için aynı anda birkaç adjuvan tatbik edilmemelidir.
3. Spesifik adjuvan belirlendiğinde ağrıyı kontrol edebilme yeterliliğinin en kısa zamanda anlaşılabilmesi için etkin olabileceği düşünülen yüksek dozda denenmelidir.
4. Uygulanan ilaç ile ilgili olarak ortaya çıkacak yan etkilere ilişkin önlemlerin belirlenmiş olması (örn. Psikostimülanlar vb.) Oneschuck 1997,
5. Eğer etkinliği görülmedi ise, derhal kesilmesi,
6. Sedasyon ve bilişsel durumun dikkatle izlenmesi gereklidir.

Opioidler

İkinci ve üçüncü basamaklarda kullanılan opioidler zayıf ve güçlü opioidler olarak sınıflandırılır. Zayıf opioidler hafif ve orta şiddetli ağrılar için tek başlarına ya da parasetamol ve NSAID ile kombine edilebilirler. Kodein ve tramadol zayıf opioidler olarak bazen tek başlarına bile hastalığın tüm süreci boyunca yeterli olabilmektedir. Güçlü opioidlerde ise, kanser ağrısında altın standart morfin preparatlarıdır.

Kodein: Solunumu deprese etmez. Akciğer kanserinde, öksürüğü baskılaması nedeniyle yararlanılabilir. 60 mg dozlar haline 4-6 saat aralıklı kullanılması maksimal erişilebilecek analjezi düzeyini sağlarken öksürüğü baskılamak için 10-20 mg yeterli olabilmektedir.

Tramadol: Kodeinden daha potent bir analjezik olarak adeta ikinci ve üçüncü basamakların arasında bir yere sahiptir. Akut ve kronik akciğer kanseri ağrı paternlerinde 50-100 mg dozları 6 saat ara ile tekrarlanabilir.

Morfin: Olabildiğince oral kullanılmalıdır, ancak bu uygun olmadığında parenteral formları uygulanabilir. Parenteral morfinin relatif gücü oral formuna göre fazla olduğu için ciltaltı uygulandığında doz yarılanmalı, intravenöz uygulandığında ise üçte bire indirgenmelidir. Ülkemizde hızlı ve kısa etkili oral morfin preparatları bulunmadığı için uzun etkili kontrollü salımlı tabletler 8-12 saat süreli etkinlikleri ile kullanılmaktadır.

Aslında en yalın hali ile doz titrasyonu; ciltaltı bir kanül yoluyla 10 mg morfin dozlarının ağrı kesilinceye kadar gereksinime göre 30-60 dk. aralıklarla tekrarlanmasıdır. Sınırlayıcı bir üst doz limiti yoktur. Analjeziye ulaşılması halinde günlük tüketilmiş doz oral uzun salımlı tablet formuna uyarlanır. İdeali, hasta kontrolünde analjezi (PCA) yöntemi ile doz titrasyonunun bizzat hastanın kendisi tarafından yapılması olacaktır.

Hangi opioid ?

Opioid seçeneklerinin çok olduğu ülkelerde bile sorunun yanıtını verebilecek düzeyde çalışma yapmak ve bu çalışma ile hüküm vermek mümkün olmamıştır. Opioidlere hastaların yanıtını farklılaştıran genetik fark bile tek başına bu yanıtı engeller. Belki bu güçlük yüzündendir ki, bir opioidin bir diğerine üstünlüğünü kanıtı danyandırılmamıştır. Farmakokinetik profil, opioidin uygulama yolu, opioid yanıtında genetik çeşitlilik analjezi ile yan etkiler arasındaki dengeyi belirlemede rol oynayacaktır.

Yutma, emilim güçlükleri transdermal fentanil kullanımına işaret eder. Ancak, ilk uygulandığında etkinin ortaya çıkıp, analjezinin stabilleşmesi ve ilacın kesilmesi halinde de etkinin sonlanması 8-12 saat süre almakta, bu etkinlik 48-72 saat sür-

mektedir. Bu özelliği ile hastalığın hızlı ilerlediği, ağrı şiddetinin sıklıkla değişkenlik gösterdiği ilerlemiş kanser olgularında transdermal fentanil ile doz düzenlenmesi dinamik bir değerlendirmeyi gerektirmektedir.

Sistemik opioid uygulamada alternatif yollar

	Oral	Rektal	IV	Sublingual	bukkal	Transdermal	SC
Emezis Kabızlık Disfaji	0	++	++	++	++	++	++
Diyare, kolostomi	++	0	++	++	++	++	++
Kognitif yetersizlik Koma	0	++	++	0	0	++	++
Koagülasyon boz.	++	++	+	++	++	++	0
İmmünsupresyon	++	++	+	++	++	++	0
Yaygın ödem	++	++	++	++	++	0	++
Sık doz değişimi Doz titrasyonu	++	++	++	++	++	0	++
Breakthrough ağrı	+	++	++	++	++	0	++
Evde bakım	++	+	+	++	++	++	++

++ kullanışlı, + kısmen kullanışlı, 0 kullanışsız

Tolerans, Fiziksel Bağımlılık, "Addiction"- Psikolojik Bağımlılık

Kanser olgularında farmakolojik opioid toleransı, ağrı şiddetinin artması karşısında opioid dozunun yetersizliği karşısında daha az akla getirilmesi gereken bir durumdur. Her iki durumda da doz artışı çözümdür.

Fiziksel bağımlılık fizyolojik bir süreçtir ve sadece opioidin kesilmesi halinde öncelikle tedricen doz azaltılması gerekliliğine neden olur.

Addiction ya da fiziksel bağımlılık paralelinde oluşan psikolojik bağımlılık, kişilik yapılanması bakımından yatkın bireylerde oluşabilecek biyopsikososyal patolojik bir davranış sürecidir.

Kanser ağrısında nonfarmalojik girişimler

Yaklaşım	Girişim tipi	Örnek
Anestetik	Nörsiyal/nöral infüzyon, blok	Epidural, intratekal infüzyonlar Sinir blokları
Cerrahi	Nörolitik lezyonlar	Periferik nörektomi, rizotomi Kordotomi, MSS lezyonları
Nörostimülasyon	Yüzeyel İnvaziv	TENS Dorsal kolon stimülasyonu
Fizyatrik	Ortez ve protezler Fizik tedavi	Omurga ve ekstremitte destekleri Sıcak veya soğuk egzersizler
Psikolojik	kognitif	Relaksasyon teknikleri, psikoterapi

Kanser ağrısında farmakolojik yöntemler ile analjezi yan etki dengesinde, yaşam kalitesinin idamesi bazen nonfarmakolojik olan yöntemlerin kullanımını gerektirir. Burada da sıra en az girişimsel, en az invaziv, en az destrüktif olanın tercih edilmesidir. Sosyoekonomik koşullar, kültürel düzey, kognitif olarak gerçekçi beklentilerin yapılandırılması bu girişimlerde amaçlanan yaşam kalitesinin tesisine yardımcı olacaktır.

Sistemik analjezi, farmakolojik ağrı tedavisinin esasıdır ve hastaların çoğunluğunda da etkin ağrı kontrolü oluşturma da yeterlidir. Ancak, bazı hastalar ve bazı koşullarda sistemik ilaçlar yetersiz kalmakta (%2-10) ve interdisipliner ağrı kontrolü çabasının bir parçası olarak anesteziyologlar perifer, sentral, sempatik sinir sisteminin lokal anestetikler veya nörolitikler ile bloke edilmesi, intraplevral analjezi ve spinal analjezi için ağrı kontrolünde rol almaktadırlar.

İster girişimsel rejyonel, ister sistemik farmakolojik olsun ağrı kontrolünde hedef yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Akciğer kanserlerinde de ağrı tedavisinin ancak multidisipliner bir çalışma stratejisi ile yapılandırılmış bir organizasyon ile gereksiz risklerden kaçınırken gerekli cesaretli adımları atarak bunu oluşturabileceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Woodforde JM, Fielding JR, Pain and Cancer. Weinberg M (Ed). Pain, Clinical and Experimental Perspectives. St. Louis: Mosby 1975, pp326-335)
2. Marangoni C, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S, Marcettini P. Sensory disorder of the chest as presenting symptom of lung cancer. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1993,56: 1033-1034.
3. (Shakespeare TP, Stevens MJ. Unilateral facial pain and lung cancer, 1996; *Australasian Radiology* 40: 45-46)
4. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41:273-281.
5. Melzack R. The Mc Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1:277-299
6. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A Validation study of theWHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59:850-856
7. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12:2756-2765)
8. Oneschuk D, Bruera E. The 'dark side' of adjuvant analgesic drugs. *Progress in Palliative Care* 1997; 5(1):5-13
9. Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AHG, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double-blind crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain & Symptom Management* 1992; 7(1):4-11
10. Peter C, Watson N, Monks C, Antidepressant analgesics: a systematic review and comparative study. In Wall and Melzack's *Textbook of Pain*. Edited by Stephen B. McMahon, Martin Koltzenburg 5th ed. New York:Churchill Livingstone 2006; 481-498
11. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11

Dispne

Dispne zor, zahmetli ve rahat olmayan nefes alıp vermenin subjektif bir ifadesidir. Dispne akciğer kanserli hastaların % 15'inde ilk semptom ve % 65'inde en az bir kez ortaya çıkan bir semptom olup, ölüme yakın dönemde hastaların % 90'ında mevcuttur.

Dispnenin tedavisinde basamaklı bir yaklaşım takip edilmelidir, ki bunun ilk basamağı dispneye neden olan sebebin bulunması ve bunun tedavisi olmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Akciğer kanserli bir hastada dispne sebepleri.

1. Akciğer kanseri nedeniyle solunum sisteminin direkt olarak tutulumu,
2. Postobstrüktif pnömoni veya masif efüzyon gibi akciğer kanserine bağlı indirekt durumlar,
3. Kanser tedavisi sırasında ortaya çıkan sonuçlar nedeniyle ki bunlar radyasyon veya kemoterapiye bağlı akciğer toksisitesi ve anemidir.
4. Pulmoner emboli ve akciğer enfeksiyonları gibi solunumsal komplikasyonlar,
5. KOAH, kalp yetmezliği, daha önceye ait akciğer rezeksiyonu ve malnütrisyon gibi komorbid durumlar.

Eğer spesifik bir neden ortaya konamaz ise ya da sebebin tedavi edilmesine rağmen, orta-ciddi dispne hala daha devam ediyor ise, nonfarmakolojik tedavi ve girişimler gündeme gelmelidir. Bu uygulamalar kısmen ya da tamamen başarısız ise farmakolojik tedaviler ilave edilmelidir.

Genel olarak baktığımızda akciğer kanserine bağlı nefes darlığının tedavisi üç temel başlıktan oluşur: 1) Nonfarmakolojik tedavi 2) Oksijen tedavisi 3) Farmakolojik tedavi.

Nonfarmakolojik Tedavi

- 1) **Hasta tarafından geliştirilen rahatlama yöntemleri (Self-care stratejileri):** Vücut pozisyonunun dispneyi azaltacak konuma getirilmesi (eller ve omuzların öne doğru eğilerek nefes alınması), büzük dudak solunumu, aktivite sırasında aralıklı soluma (merdiven çıkarken nefes alma, inerken verme) ve diafragmatik solunum gibi yöntemlerdir. Akciğer kanseri ile birlikte KOAH mevcut olan hastalarda özellikle faydalıdır.
- 2) **Coping stratejileri:** Semptoma yönelik olarak desansitizasyon pratiği, relaksasyon teknikleri geliştirme (self-hipnoz, meditasyon, müzikal tedavi) ve enerji tasarrufu teknikleri

Oksijen

Oksijen tedavisi akciğer kanserli hastalarda dispneyi rahatlatmak için en sık önerilen tedavi seçeneğidir. Oksijen tedavisi özellikle ilerlemiş hastalığı bulunan olgular-

da eğer hipoksemik parametreleri düzeltiyorsa önerilmelidir. Ancak, nefes darlığı psişik ve emosyonel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir semptom olduğu için hastanın kendini oksijenle güvende hissetmesi çok daha önemlidir ve hipoksemi parametreleri ölçüt olarak alınmamalıdır.

Farmakolojik Tedavi

Dispnenin farmakolojik tedavisinde kullanılan bronkodilatörler, kortikosteroidler, anksiyolitikler, antidepresanlar ve opioidler olgunun özelliklerine göre tercih edilir.

İnhale bronkodilatörler: Akciğer kanseri olgularının birçoğunda aynı zamanda kronik bir hava yolu obstrüksiyonunununda mevcudiyeti bu hastalarda ortaya çıkan dispnenin tedavisinde inhaler beta agonistler, antikolinerjikler ve diğer bronkodilatör ilaçların kullanımını gerekli kılmaktadır.

İnhaler veya sistemik kortikosteroidler: Akciğer kanserli hastalarda dispneyi düzeltmek için kortikosteroidlerin rolü sınırlıdır. Ancak, altta yatan KOAH ya da astım gibi havayolu hastalıklarının varlığında inhale veya sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır. Buna ilaveten akciğer kanseri nedeniyle aktif biçimde radyoterapi veya kemoterapi gibi spesifik tedavi alan hastalarda tedavilerin pulmoner toksisitesi nedeni ile değişen derecelerde dispne gelişebilir. Dispneye neden olan pulmoner toksisite tümör spesifik tedavilerin kesilmesini ve sistemik kortikosteroidlerin uygulanmasını gerektirebilir.

Analjezikler: Tümörün kendisi ya da metastazlarına bağlı ağrı varlığı dispnenin şiddetini arttırmaktadır. Ağrının şiddetine göre nonnarkotik ya da narkotik analjeziklerin kullanımını ağrı palyasyonu ile birlikte dispnenin şiddetinde de azalmaya neden olmaktadır.

Opioidler sıklıkla ileri evre akciğer kanseri, ciddi hava yolu hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda dispneyi rahatlatmak için kullanılmaktadırlar. Birçok opioid hem akciğer hem de diğer organ kanserlerinde, hem dispne hem de ağrıyı kontrol etmek için kullanılmaktadır.

Morfin ve diğer analoglarının dispne hissini üç temel mekanizma ile azalttığı düşünülmektedir;

1. Santral güdünün baskılanması,
2. Egzersiz ve istirahatte oksijen tüketiminin azaltılması,
3. Nefes darlığının santral algılamasının değiştirilmesi ve azaltılması.

Ayrıca kardiovasküler fonksiyonu düzenler, pulmoner damarlarda vazodilatasyona neden olarak kalbin ön yükünü düşürür, hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıtı azaltırlar.

Terminal dönemdeki hastalarda oksijen tedavisi, nonnarkotik analjezikler ve diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan dispne **iv morphine infüzyonu** önerilmektedir.

Ciddi ve orta düzeyde dispnesi olan hastalarda opioidlerin başlangıç dozları tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Dispne tedavisi için opioidlerin başlangıç dozları (2).

Opioid ajan	Oral	Parenteral
Oxycodone	-	5 – 10 mg
Methadone	2,5 – 10 mg	5 – 10 mg
Morphine	2 – 10 mg	5 – 10 mg
Hydromorphone	0,3 – 1,5 mg	2 – 4 mg
Fentanyl	50 – 100 ug	-

Anksiyolitik ve antidepressanlar: Anksiyete dispne hissini şiddetlendirir, ancak dispneyi tedavi etmek için kullanılan benzodiazepinler, fenotiazinler ve buspiron gibi anksiyolitiklerin plaseboya üstünlükleri gösterilememiştir. Bu ilaçların kullanımında solunum merkezi inhibisyonu olasılığı unutulmamalıdır. Benzer biçimde depresyon tedavisinde kullanılan nortriptilin, desimipiramin, paroksetin ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin dispneyi tedavi ettikleri kanıtlanmamıştır.

Öneriler

Akciğer kanser hastalarında dispne gelişimi tümörün progresyonu, komorbidite ve tedavi komplikasyonu gibi birçok nedene bağlıdır. En azından bir kısmında semptomu hafifletmek veya ortadan kaldırmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. Chest 2007; 132: 368s – 403s
2. An Official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: Palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. Am J Respir Crit Care Med 2008;177: 912 – 27.
3. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? J Palliat Med 2008; 11: 822.

Endobronşiyal Tedavi (EBT)

Akciğer kanseri olgularında tümörün lokal olarak büyümesi nedeni ile oluşan kitlenin direkt etkisi ve/veya hava yolu basısı nedeni ile daralma komplikasyonlara neden olmaktadır. Böylece dispne ve oksijenizasyonun bozulması tabloyu ortaya çıkarır. Küçük boyutlu hava yolu daralmaları önemli bir probleme neden olmayabilir. Daralmanın olduğu bölgede koyu sekresyon gibi ilave faktörlerin araya girmesi acil sorun ortaya çıkabilmektedir. Hava yolu açıklığını sağlamak hızlı müdahale edilmesi gerekmektedir. Stiridor ve ciddi dispne acil olarak müdahale edilmesi gereken durumların başında gelmektedir. Hastaların çoğunda ana hava yolunda %50'den fazla darlık saptanır. Böyle durumda elde bulunan imkânlar, maliyet-etkinlik ve ekibin tecrübesi göz önüne alınmalıdır. Bu hastaların önemli çoğunluğu kemoterapi veya radyoterapi almıştır. Mevcut olumsuz duruma ilave olarak bazı zorlukları da karşımıza getirmektedir.

Bu hastada PA akciğer grafisi genellikle fayda sağlamaz. Solunum fonksiyon testleri ise üst hava yolu daralması ve genel solunum durumu hakkında da bilgi verir. Bilgisayarlı akciğer grafisi ve 3 boyutlu olarak rekonstrükte edilebilirse darlığın yeri, uzunluğu ve tıkanma bölgesinin distali ile komşu yapılarla ilişkisini göstermekte oldukça başarılıdır. Bronkoskopik inceleme standart ve kesin yol göstericidir.

Erken evre kanser olgularından medikal inoperable durumlarda da tedavi edici etkilerinden yararlanmak içinde endobronşiyal tedavi(EBT) kullanılabilir.

Elektrokoter ve Argon Plasma Koagülasyonu (APC)

Elektrik akımının kullanılması ile dokunun ısıtılmasına elektrokoter veya diyatermi denir. Kullanılan prob ile doku arasındaki voltaj farkı neticesinde elektronların geçişi olur. Elektronlar hedef dokudaki yüksek direnç nedeniyle oluşan ısı koagülasyonu sağlar. Argon plazma koagülasyonu (APC) bu sistemler içinde doku ile temas etmeden iyonize akım akışı sağlanır. Buna yıldırım etkisi denilmektedir. Bu akıma bağlı kas cevabını önlemek için alternatif akım kullanılmaktadır. Argon gazı doku kıvrımlarında ve ayırım noktalarında esnek şekilde akar. Koagüle edilen doku, argon gazı akışını karbonize edilmemiş, sağlam, dokuya iletmektedir. Bu nedenle, üst lob segmentleri ile alt lob apikal apikal segmentlerde rahatlıkla kullanılabilir. Bu, lazer demetlerine göre önemli bir avantajdır.

Hem temaslı hem de temassız olarak kullanılabilir. Seçilen mod için kişisel deneyim ve ihtiyacı karşılayan problemler bulunmaktadır. Temassız mod şekli kan ve mukus havuzunu da temizler. Geniş yüzeysel alanlarda püskürtme yöntemi ile homojen ve yüzeysel nekroz elde edilebilir. Temas modu, tümörü koagüle etmek için palyasyon sağlanırken, temassız modu yüzeysel koagülasyon yapmak için kullanılan CO₂ lazere benzer. Hava yolunun hızla tekrar açılması, kitle çıkarılması

ile birlikte koagülasyon, kesme, fulgurasyon, buharlaştırma ve tüm kombinasyonlar gerçekleştirilebilir. Sistem çok az elektrik enerjisiyle çalışır.

Bu yöntem acil rekanalizasyon için ilk yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Kryoterapi

Kryoterapi biyolojik dokunun dondurulması ile destrüksiyona uğratılmasıdır. Bu hasar molekül, hücre ve doku seviyesinde ortaya çıkmaktadır. Hasar dondurma çözme, bu işlemin tekrar sayısı, ulaşılan minimal ısı seviyesi ve hücrelerin su içeriği olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Bazı dokular duyarlı (cilt müköz membran, granülasyon dokusu), bazıları ise dirençlidir (yağ, kıkırdak, fibröz ve konnektif doku). Ancak, nekrozun oluşması ve yabancı dokunun temizlenmesi zaman istemektedir. Dolayısı ile akut darlıkta ilk tercih olarak akla gelmemektedir. Doku hasarı için gerekli optimum ısı -20,-40°C'dir. -40°C derecenin altında ve hızlı bir şekilde dakikada -100°C'nin altına indirilmesi ile dokunun %90'ında hasar oluşmaktadır. Proben distal 2 cm.'lik kısmında -89 °C'ye düşmektedir. Polipoid lezyonlar işlem için en uygun olanlarıdır. 30 sn.'lik sürelerle 3-5 sefer uygulanan dondurma-çözme işlemi yeterlidir. Bu işlem ile lezyonun proksimalinin tamamen donduğu görülecektir. 30 sn.'den daha uzun sürmesinin ilave bir faydası yoktur. İşlem sonrasında ödem oluşabilir. Bu durum kortikosteroid verilmesini gerektirmez. Çünkü oluşan nekrozun periferik yayılması kıkırdak doku tarafından sınırlandırılmaktadır. Subglottik bölge darlıklarında ise, 24 saatlik süre için tavsiye edilmektedir. Ancak, 8-10 gün sonra tekrarlanan bronkoskopi ile nekrotik doku temizlenir.

Brakiterapi

Radyoaktif kaynağın bronş içine uygulanmasıdır. Polietilen kateter tümör dokusuna yalın bölgeye fiberoptik bronkoskop ile direkt gözlem altında yerleştirildikten sonra afterloading yöntemi ile kaynak kateter içinden gönderilir. İridyum 192 ile yapılan bu ışınlama tekrarlanan uygulamalar ile etkinliği artırılırken yan etkileri azaltılmaktadır.

Brakiterapi Endikasyonları

- Biyopsi ile ispatlanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri.
- Biyopsi ile ispatlanmış ekstratorasik kanser akciğer metastazı.
- Küratif tedavi veya endobronşiyal olarak hacim küçültme işlemini tolere edemeyen hasta.
- Kötü solunum fonksiyon testleri nedeni ile eksternal radyoterapi alamayan hasta.
- Brakiterapi kateteri ile ulaşılabilen lezyon.
- Genellikle en az 3 ay beklenen sürvisi olan hasta.

Erken ve geç olmak üzere komplikasyonları vardır. Erken komplikasyonları ge-

nel olarak bronkoskopi ve kateter yerleştirmesine bağlı olarak gelişir. Geç komplikasyonları ise günler veya haftalar içinde oluşmaktadır. Radyasyon bronşiti ve hava yolu daralması en başta gelenleridir. Fistül ve kanama bazı kaynaklara göre %0-42 sıklıkla karşılaşılabilen ciddi sorunlardır. İşlem olguların %70'inde darlığı %50'den fazla ortadan kaldırılabilir. Sağlanan bu olumlu durum ortalama 6 ay korunmaktadır.

Laser

Lümen içi ve özellikle ana bronşlardaki uygulama alanı bulmaktadır. Nd: YAG laser en çok tercih edilen uygulamadır. Uygulama alanının görülebilir olmasını sağlamak için helyum-neon ışınlar kullanılmaktadır. Penetrasyon yaklaşık 10 mm'yi bulmaktadır. Proben yaklaştırılıp uzaklaştırılması ile penetrasyon derinliği değiştirilebilmektedir. Kanama gibi koyu renkli dokular absorpsiyon ve penetrasyonu artırmaktadır. 1.064 nm.'lik dalga boyu pigmente dokular tarafından iyi şekilde absorbe edilmektedir. Su tarafından da iyi emildiğinden buharlaşma sağlanmaktadır.

İşlem sırasında FiO₂ %40'ın altında tutulmalıdır. İşlem alanından yanabilen cisimler uzaklaştırılmalı, silikon stent çıkarılmalıdır. Doku bronkoskop ile çıkarılırken alet standby moda olmalıdır.

Stentler

Lümeni tıkayan kitlenin ortadan kaldırılmasından sonra lümenin açıklığının devamını sağlamak için stent yerleştirilebilir. Dış basıya bağlı darlıklarda ise dilatasyonun ardından stent konması gereklidir.

Stentler genel olarak iki tiptir: Silikon stentler, rijid bronkoskopi gerektiren özel aplikatörlerle yerleştirilebilirler. Y şekillileri de vardır. Gerekteğinde çıkarılabilirler. Metal stentlerin konması daha kolaydır, ancak çıkartılmaları zordur. Silikon stentlere göre migrasyon oranı çok düşüktür. Uygulama kolaylığı nedeniyle malign olgularda metal stentler tercih edilir.

Sonuç

Endobronşiyal obstruksiyonu olan olgularda, obstruksiyonun ortadan kaldırılması yaşam kalitesini arttırabilir, sağkalım süresini uzatabilir.

KAYNAKLAR

1. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1278-1297.
2. 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: 1258-1271
3. Wahidi MM, Herth FJE, Ernst A. State of the art. Interventional pulmonology. *Chest* 2007; 131: 261-274.
4. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200-218.

Malign Plevral Effüzyonlar

Malign plevral effüzyonlar ileri düzey malignitelerde sık görülen bir komplikasyondur. (1,2,3) En sık akciğer ve meme kanserlerinde görülmektedir ve yıllık görülme sıklığı yaklaşık 150.000'dir Akciğer kanserli hastalarının %7 ila 15'inde malign plevral effüzyon görülür. Malign plevral effüzyon mevcut olduğunda, en sık görülen semptom dispnedir. (4) Malign plevral effüzyonun neden olduğu semptomlar arasında ortopne, öksürük, göğüs rahatsızlığı ve ağrı vardır.

Plevral effüzyon gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) önemli rol oynadığı Ferrara tarafından 1999 yılında bildirilmiştir. Deneysel çalışmasında plevraya yerleştirilen tümör hücrelerinin VEGF salgıladığı, bunun da mikrovasküler geçirgenliği artırarak effüzyona neden olduğu saptanmıştır. (7)

Malign plevral effüzyonun tedavisi palyatifdir. Dispne ve solunum stresini rahatlatmak içindir. Malign plevral effüzyon oluşumunun tedavisi ve önlenmesi altta yatan patolojiyi tedavi edemez veya iyileştiremez.

Akciğer kanserli hastalarda dispnenin birden fazla nedeni olduğunun ve plevral sıvının dispnenin yeterli şekilde hafiflemesinde yardımcı olabileceğinin veya olamayabileceğinin bilinmesi önemlidir. Eğer akciğer parenkimal veya plevral bir hastalık nedeniyle hapsolursa, dispnenin hafiflemesi minimal olacak ve akciğer torasentez sonrasında yeniden ekspanse olmayacaktır.

Semptomatik malign plevral effüzyon görülen tüm dispneli hastalarda terapötik torasentez uygulanmalıdır. Bu uygulama dispne ile plevral sıvının miktarı ve birikimi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracaktır. (5) Eğer bilateral plevral effüzyon varsa, daha fazla sıvı birikimi olan taraf ilk başta drene edilir. Çok fazla effüzyonu ve bunun sonucunda solunum sıkıntısı görülen hastaların, toraks tüp drenajı için acilen hastaneye yatırılması gerekir. Eğer ilk torasentezde dispne hafifler ve işlem sonrası akciğer grafisinde akciğerin yeniden ekspanse olduğu saptanırsa, ATS ve BTS klavuzlarındaki yöntemlerin bir veya birden fazlası önerilebilir ve uygulanabilir. (5,6)

Malign plevral effüzyonlarda tedavinin iki ana amacı vardır: Dispnenin rahatlatılması ve tekrarlamasının önlenmesi. Bu amaçla kullanılan yöntemler:

1. intermitan terapötik torasentez
2. plevral sıvıyı tamamen boşaltmak için bir toraks tüpü takılması
3. tüp drenaj ve sonrasında kimyasal plörodezis
4. uzun dönemli toraks tüpü drenajı
5. plöroperitoneal şant
6. cerrahi plörodezis
7. sistemik kemoterapi.

Terapötik Torasentez

Lokal anestezi kullanılarak torasentezin tekrarlanması bazı hastalarda yeterli olabilir ve en kolay yöntemdir. Eğer tekrarlanan torasentez sayısı fazla ise kesin bir tedavi gerekebilir. Tekrarlanan torasentez ayrıca pnömotoraks, loküle efüzyonlar ve ampiyem riskini artırır. Ultrason-yardımlı torasentezin daha güvenli olduğu ve pnömotoraks riskini azalttığı rapor edilmiştir. İlk torasentez ile alınan sıvı miktarının 1.000 – 1.500 ml'den fazla olmaması gerekir ve hastada dispne, göğüs ağrısı veya öksürük görülmesi durumunda işlem erken sona erdirilmelidir. Fazla miktarda plevral sıvının boşaltılması, özellikle de endobronşial obstrüksiyonun mevcut olduğu hastalarda reekspansiyon pulmoner ödemine neden olabilir. Obstrükte hava yolunun açılması için girişimsel bronkoskopi yapılması reekspansiyon pulmoner ödem riskini minimize edebilir ve diyagnostik veya torapötik torasentez esnasında hapsolmuş akciğer durumunun varlığı hakkında bir fikir sahibi olunmasına yardımcı olabilir.

Göğüs Tüpü Drenajı

Eğer tekrarlanan torasentez bir seçenek değilse, plevral sıvıyı drene etmek için bir göğüs tüpünün takılması düşünülebilir. Bu prosedür topikal anestezi ve hafif sedasyon altında gerçekleştirilir. Plevral boşluktaki sıvı tamamen drene edildikten sonra, eğer sıvı tekrar toplanmazsa tüp çıkarılabilir. Ancak, şu anda genel görüş göğüs tüpü drenajının plörodezis için kimyasal bir ajanın intraplevral uygulaması ile tamamlanması yönündedir. Sıvı drenajından 1 ay sonra rekürrens oranı %100'e yakın olduğu için, plörodezis uygulamaksızın göğüs tüpü drenajı önerilmez.

Kalıcı Plevral Kateterler

Seçeneklerden biri, uzun dönemde sıvıyı dren etmek için daha küçük uzun dönem kalabilen plevral drenaj kateteri yerleştirmektir. Göğüs tüpü ile plevral alanın devamlı drenajı, seçilmiş hasta grubunda veya tam ekspansiyon sağlanamadığı için plörodezis yapılamayan hastalarda semptomları kontrol etmek için yararlı olabilir. (8)

Kimyasal Plörodezis

Efüzyonun tekrarlanmasını önlemek için, plevral boşluğun yok edilmesine, pariyetal ve visseral plevral yaprakların yapışmasının sağlanmasına plörodezis denir. Bu işlemle, kimyasal ajanlarla veya mekanik abrazyonla, pariyetal ve visseral plevrada inflamatuvar süreç oluşturarak, fibrotik yapışıklıklar meydana getirilmesi amaçlanır. Başarılı plörodesiz için akciğerin tam ekspansiyonu gereklidir. Bu teknik, plevral sıvının göğüs tüpü ile drenajını takiben bir sklerozan ajanın intraplevral uygulanmasını içerir. Plörodezis için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Kimyasal plörodesize genel yanıt oranı %64'tür. Antineoplastik ajanlar daha az sıklıkla başarı gösterir.

Tetrasiklin türevleri, quinacrine, gümüş nitrat, iodopovidon ve fasial talk gibi diğer talk preparatları, plörodezis için kullanılmıştır.

Mümkün olan tüm kimyasal plörodezis ve intraplevral ajanların kullanım açısından ortak veya kendilerine özgü komplikasyon ve kısıtlamaları vardır ve bunlar spesifik bir ajanın seçiminden önce değerlendirilmelidir.

Talk Plörodezis

Plörodezis amacıyla en yaygın kullanılan madde talktır ve en efektif ajandır. Kullanımda olan asbest içermeyen talk, malign plevral effüzyon tedavisinde sık kullanılan ve ucuz bir tedavi seçeneğidir. Plevral direnaji sağlamak için takılan göğüs tüpünden sulandırılarak şeklinde veya torakoskopik girişimle pudralama şeklinde uygulanabilir. Pudralama tekniği torakoskopi yardımı ile uygulanır, amaç plevral sıvının tamamen drenajı sonrasında akciğerin tam olarak sönmesinin sağlanması ve tüm plevral yüzeye talkın sprey şeklinde (yaklaşık 5 g) uygulanmasıdır. İşlem sonrası 24-32 F bir toraks tüpü yerleştirilerek sürekli drenaj ve negatif emme sağlanarak akciğerin reekspansiyonu kolaylaştırılır. Sulandırarak uygulama metodunda ise 5 gr. talk, 50-250 ml salin solüsyonu ile karıştırılarak hazırlanır. Bu solüsyon toraks tüpü içerisinden içeri gönderilir ve tüp yaklaşık 1 saat boyunca klampe edilir. Bu işlem sonrasında tüp yeniden drenaja bırakılır ve 24 saatlik drenaj miktarı 100-150 ml altında olduğunda dren çekilir. Talk plörodezis uygulaması öncesi intraplevral topikal anestezi (lidokain) uygulaması, sistemik analjezi ve sedasyon uygulanması önerilmektedir. Dressler ve ark. randomize, çok merkezli prospektif çalışmalarında her iki uygulama yöntemini birbiriyle karşılaştırmış, pudraj yönteminde %78, bula- maç yönteminde %71 başarı sağlayarak, iki yöntem arasında istatistiksel olarak fark saptamadıklarını bildirmiştir. (24) Talk kullanımına bağlı en sık görülen yan etki, plevral ağrı ve ateş olmasıdır. Plörodezis için 4-5 gr. talk kullanımı yeterli görülmekte, daha yüksek dozlarda ARDS veya talka bağlı pnömoni riski artmaktadır. (9,10)

Talk plörodezis için toplam başarı oranı (komplet ve parsiyel cevap) %90'ın üzerindedir (%88-100 arası). 1.499 hastayı içeren (1980-Haziran 2002 arası), 36 randomize kontrollü çalışmanın tarandığı Cochrane Database Sistemik taraması (metaanaliz) sonucunda karşılaştırılan pek çok sklerozan ajan arasında plörodezis için talk etkili madde olarak rapor edilmiştir. Bleomisin, tetrasiklin, mustine ve sadece tüp drenaj uygulanan hastalardan oluşan toplam 186 hastayı kapsayan toplam 6 çalışmanın sonuçları ile karşılaştırıldığında talk için bağlı ölüm riski oranı 1.19 olarak saptanmıştır (%95 güvenilirlik aralığı, 0.08-1.77 arası). (11)

Plöroperitoneal şant

Bu yöntem kimyasal plörodezise dirençli malign plevral effüzyonların tedavisinde

kullanılan alternatif bir yöntemdir. Plöroperitoneal şant ile ilgili çalışmaların tümü vaka sunumu şeklinde çalışmalardır. Bu sistem 2 tek yönlü valf içeren ve her iki ucuna plevral ve peritoneal katater yerleştirilmiş bir araçtır.

Intraplevral Fibrinolizis

Basit drenaja drençli, multiloküle malign effüzyona bağlı dispnesi olan hastalarda bir intraplevral fibrinolitik ajan kullanılması önerilmektedir. Çalışmalar sonucunda multiloküle veya septa içeren malign effüzyonlu hastalarda intraplevral streptokinaz veya ürokinaz uygulaması sonucunda daha fazla plevral sıvının drenajının sağlanabildiği, radyografik iyileşme belirtilerinin görüldüğü ve semptomlarda gerileme olduğu bildirilmiştir. (12, 13)

Sistemik Terapi: KHAK'ne bağlı malign efüzyonların tedavisi için seçenek sistemik kemoterapidir. Çoğu hastada bu tedavi plevral efüzyonun ve buna bağlı dispnenin ortadan kalkması ile sonuçlanır. (14) Plevral yüzeyle ekternal radyasyon terapisi uygulamasının çok az etkinliği vardır.

Cerrahi Plörodezis: Malign plevral efüzyon tedavisinde kullanılan bir başka yöntem de mekanik plöredezis amacıyla ile yapılan plörektomilerdir. Plörektomi torakotomiyle veya VATS ile gerçekleştirilebilir. Torakotomi ile plörektomi olgularında başarı şansı %90-100 olarak bildirilmektedir. Ancak, bu yöntemde bazı çalışmalarda %10'lara varan mortalite oranları saptandığından, özellikle genel durumu iyi ve yaşam beklentisi uzun olan olguların seçilmesi önerilmektedir. (15) Diğer tercih olan VATS'la plevral sıvı tamamen boşaltılabilir, doğru alanlardan biyopsi alınabilir ve akciğerin ekspansiyon potansiyelinin değerlendirilmesi sonrası plörektomi yapılabilir. Başarı şansı klasik yöntemler kadar yüksek oranlardayken, mortalitesi %1 olarak bildirilmektedir. (16)

KAYNAKLAR

1. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006;54:1-9
2. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1987-2001
3. Spector M, Pollak JS. Management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(4):405-413
4. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695-702
5. Anthony VB, Lodden Kemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1987-2001
6. Antunes G, Neville E, Duffy J, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58(suppl):ii29 -ii38
7. Tunçözgür B Malign plevral efüzyon Akciğer kanserinde destek tedavisi eds: Gülhan m,turay ÜY TÜSAD 2009 s:73-80

8. Putnam JB Jr, Light fil/1/, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1992-1999
9. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, et al. Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994; 106: 342-346.
10. Veissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 689-695.
11. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;
12. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999; 115:729-733
13. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:781-783
14. Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, et al. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis: a review of the Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1982; 81:208-211
15. Fry WA, Khandekar ID. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995;2: 160-164.
16. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Verebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage: A 15-year experience. *Chest* 2001; 119:801-806.

AKCİĞER KANSERLERİNDE PALYATİF TEDAVİ

Beyin Metastazlarında Tedavi

Beyin metastazları akciğer kanserlerinde görülen en sık metastazlardandır ve görülme sıklığı diğer tümörlere göre en sıktır. KHDAK olgularının yaklaşık 1/3'ünde beyin metastazı gelişir. (1) KHAK'da ise tanı anında %10, 2 yıl içinde de kümülatif olarak %50 oranına ulaşır. (2) Beyin metastazları hastanın yaşam süresi ile birlikte yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilerler. Primer tümörün ve varsa sistemik hastalığın kontrol altında tutulduğu sınırlı sayıda metastazı olan olgularda aşağıdaki tedaviler ile sağkalım uzatılabilir. Beyin metastazlarında uygulanacak tedavi yöntemleri şunlardır:

1. **Kortikosteroid kullanımı:** Beyin ödemi azaltmada ve kısa süreli semptom palyasyonunda yardımcıdır. (3) Genellikle glukokortikoidler tercih edilir. Glukokortikoidler ile olguların %60-70'inde nörolojik tabloda ve semptomlarda düzelme sağlanmaktadır. (3) Glukokortikoidlerin arasında deksametazon mineralokortikoid aktivitesi en az olduğu için tercih edilmektedir. Genel kullanım dozu 16 mg/gündür. (4, 5) Uzun süreli kullanımlarda ciddi yan etkiler gözlenebilir. Daha düşük dozlarla yapılan çalışmalarda (2 randomize, 1 randomize olmayan) benzer etki ve daha az yan etki görülmesine rağmen, tedavi süresi ile ilgili kesin bilgi yoktur. (6) Bu nedenle tüm beyin ışınlaması süresince 16mg/gün deksametazon kullanımı ve radyoterapi sonrasında azaltılarak kesilmesi (6 hafta) önerilmektedir. (**Öneri 1**)
2. **Tüm beyin ışınlaması:** Multipl beyin metastazı olan olgularda uygulanır. Oligometastazı (<3) olgularda stereotaktik radyocerrahi veya sonrası tüm beyin ışınlaması uygulanabilir. Medyan yaşam 3-7 ay arasında değişmektedir. (7) Radyoterapi fraksiyonasyonları arasında belirgin bir fark yoktur (20Gy/5fr, 30Gy/10fr, 40Gy/20fr), ancak genel kabul gören 10 fraksiyonda 30 Gy verilmesidir. Uzun yaşam beklentisi olan veya tek metastazlı ve metastazektomi yapılan olgularda uzun program uygulanabilir.
3. **Cerrahi rezeksiyon:** Soliter beyin metastazları olan ve genel durumu iyi olan ve primer tümörü kontrol edilebilecek veya kontrolde olan, sistemik hastalığı olmayan KHDAK'li olgular cerrahi rezeksiyondan faydalanabilir. KHAK'de cerrahi rezeksiyonun yeri yoktur. 5 yıllık sağkalım oranları %10-20 arasında değişmektedir. Bunu takiben tüm beyin ışınlaması önerilmektedir. 2 randomize, prospektif çalışmada kombine tedavi ile medyan sağkalımda avantaj gösterilmiştir. (8, 9) 3. bir çalışmada bu avantaj sağlanamamıştır, ancak bu çalışmaya alınan olguların çoğunda sistemik hastalık kontrolü yoktur. (10) Tüm beyin ışınlamasının amacı radyolojik olarak tespit edilemeyen mikrometastazların da eradike edilmesidir. Tüm beyin ışınlaması eklenen olgularda beyin içi nüksler daha az ve daha geç görülmektedir. (11) (**Öneri 1**)

4. Stereotaktik radyocerrahi: Stereotaktik radyocerrahi nonkoplanar ışınlar kullanılarak hedefin kenarında keskin doz düşüşü ile çevre dokuların korunmasını sağlayan bir tekniktir. Ancak, bu teknik <3 cm. olgularda uygulanabilir. Büyük lezyonlar ve arka çukur yerleşimli tümörlerde kontendikedir. Cerrahi olarak çıkartılması zor veya 1-3 metastazı olan olgularda kullanımı uygundur. Sterotaktik radyocerrahi sonrası da tüm beyin ışınlanması önerilmektedir. (12) Tüm beyin ışınlamasına stereotaktik radyocerrahinin eklendiği ve tek başına tüm beyin ışınlanması ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada tek metastazı olan olgular için kombine grupta sağkalım avantajı gösterilmiştir. (12) (öneri 1 metastaz için) Ayrıca 1-3 metastazı olan tüm hastaların performansında da iyileşme gözlenmiştir. (12) Morbidite nedeniyle birden fazla metastazı olanlarda tüm beyin ışınlamasını önermeyenler de vardır. Sterotaktik radyocerrahi tüm beyin ışınlanması yapıp nüks eden bazı olgularda da uygulanabilir. Cerrahi ve radyocerrahi karşılaştırılan retrospektif bir çalışma dışında randomize çalışma yoktur. (13-16) O çalışmada da radyocerrahi ile cerrahiye eşdeğer sonuçlar bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Newman SJ, Hansen HH. Proceedings: frequency, diagnosis, and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1974;33:492-496.
2. Hirsch FB, Paulson OB, Hansen HH, et al. Intracranial metastases in small cell lung carcinoma of the lung prognostic aspects. *Cancer* 1983;51:529-533.
3. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;20:85-91.
4. French LA, Galilich JH. The use of steroids for control of cerebral edema. *Clin Neurosurg* 1964;10:212-223.
5. Shapiro WR. Intracranial neoplasms. In: Rosenberg RN, ed. *Comprehensive neurology*. New York, NY: Raven Press, 1991;157-200.
6. Veitch CJ, Hovestadt A, Verbiest HB et al. Dose effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4,8 and 16mg per day. *Neurology* 1994;44:675-690.
7. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, et al. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastasis using RTOG study 7916. *Int J Oncol Biol Phys* 1989;16:669-673.
8. Patchell BA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 1990;322:494-500.
9. Veitch CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. *Ann Neurol* 1993;33:583-590.
10. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470-1476.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastasis to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-1489.
12. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stere-

otactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665-1672.

13. Adler JR, Cox RS, Kaplan I et al. Stereotactic radiosurgery for definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992;76:444-449.
14. Alexander E III, Moriarity TM, davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive , noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87: 34-40.
15. Flickinger JC, Kondzilka D, Lunsford LD, et al. A multiinstitutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
16. Shirato H, Takamura A, Tomita M, et al. Stereotactic irradiation without whole-brain whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:385-391.
17. Zouhair A, Tercier PA, Fankhauser H, et al. Stereotaxic radiotherapy of brain metastases: experiences in Lausanne. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1652-1656.
18. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000;90:37-45.

Kemik Metastazlarında Radyoterapi

Kemik metastazlarının tedavisinde temel amaç ağrının giderilmesi ve yük taşıyan kemiklerde kompresyon ve fraktürlerin önüne geçilmesi ve tedavisidir. Kemik ağrısının nedeni periosteal inflamasyon ve elevasyondur. Akciğer kanserlerine bağlı gelişen metastazlar genel olarak litiktir. Analjeziklerle ağrı kontrolünün sağlanmasından sonra inflamasyonun giderilmesinde kullanılan yöntemlerden biri radyoterapidir. Radyoaktif izotoplar, cerrahi ve sinir blokajları da kullanılmaktadır.

Radyoterapi ile olguların yaklaşık yarısında tam ağrı palyasyonu elde edilmektedir. (1) Radyoterapi 8Gy/1fr, 30Gy/10fr, 20Gy/5fr olarak kullanılabilir. Kısa süreli palyasyonda, tek seferde 8 Gy diğer şemalar kadar etkili bir dozdur. (2,3) Tek fraksiyonda 8 Gy ve multipl fraksiyonlu radyoterapiyi karşılaştıran 11 randomize çalışmanın değerlendirildiği 3.435 olguluk bir metaanalizde, palyasyon oranları eşdeğer olarak bulunmuştur (%60 vs %59). (4) Bu analizi oluşturan olgular farklı primer tümörlere sahip olmasına rağmen, olguların yaklaşık %20'sini akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Tam palyasyon oranı tek fraksiyonda %34 iken, diğerlerinde %32 olarak bulunmuştur. (OR 1.1). Ancak, palyasyon süresi ve ikinci ışınlama ihtiyacına bakıldığında tek fraksiyonlu tedavilerin dezavantajlı olduğu görülmektedir. Yeniden ışınlama ihtiyacı tek fraksiyonlu tedavide %21.5 iken, diğerlerinde %7.4 olarak bulunmuştur. Patolojik fraktür riski de tek fraksiyonlu tedavi sonrasında daha yüksektir. Tek fraksiyonlu tedaviler hastanın yaşam süresi beklentisinin az olduğu, küçük alan ışınlaması gerektiren, radyoterapi alanı içine iç organların girmediği durumlarda kullanılmalıdır.

Uzun kemiklerdeki metastaz ağrılarında medikal ve radyoterapiye rağmen düzelme olmaması, kemik korteksinin çapının %50'sinden fazlasının infiltrate olduğu, küçük trokanter kırıklarının olduğu femur proksimalinin tutulduğu ve uzun kemiklerin diffüz tutulduğu durumlarda profilaktik cerrahi önerilmektedir. (5) Yaşam beklentisinin 4 aydan az olduğu olgularda ve genel durumu bozuk olgularda cerrahi kontrendikedir. (6)

Uzun kemik metastazlarında cerrahi ve cerrahi sonrası radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışma yoktur, ancak postoperatif radyoterapi genellikle önerilmektedir. (6) Retrospektif bir çalışmada cerrahi sonrası radyoterapinin ekstremitte fonksiyonun düzelmesinde prognostik bir faktör olduğu bildirilmiştir.

Ağrılı kemik metastazı olan akciğer kanseri hastaları için radyoterapi ile birlikte bisfosfonat kullanımı (intravenöz 4mg zoledronik asit) önerilir. (7.8)

KAYNAKLAR

1. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21:129-183.
2. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC)

randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions; report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991;63:265-270.

3. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with operable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Br. J Cancer* 1992;116:1108-1112.
4. Sze WM, Shelly MD, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy: a systemic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:345-352.
5. Haentjens P, Castelyn PP, Podecam P. Evaluation of impending fractures and indications for prophylactic fixation of metastases in long bones: review of the literature. *Acta Orthop Belg* 1993;59(suppl):6-11.
6. Broos P, Reynders P, van den Bogert W, et al. Surgical treatment of metastatic fracture of the femur improvement of quality of life. *Acta Orthop Belg* 1993;59(suppl):52-56.
7. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double blind, randomised trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid tumors study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150.
8. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomised, Phase III, double-blind, placebo- controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613.

Spinal Kord Basısı

Spinal kord basısında amaçlanan, ağrı kontrolü, nörolojik fonksiyonların korunması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. Tedavi yöntemlerinin temelini steroid uygulamasını takiben cerrahi ve/veya radyoterapi oluşturur. Tedavi yöntemlerinin seçiminde hastalığın evresi ve hastanın beklenen yaşam süresi beklentisi göz önünde tutulmalıdır. (1) Spinal kord basısının semptomatik tedavisinde temel noktalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Spinal kord basısının semptomatik tedavisinde temel noktalar.

- a. Ağrı kontrolü
- b. Yatak istirahati
- c. Venöz tromboemboli profilaksisi
- d. Konstipasyonun önlenmesi
- e. Spinal korse kullanımı

Öneriler

- Akciğer kanseri olan bir kişide yeni başlayan sırt ağrısında spinal kolonun MR'ının çekilmesi önerilir. (1)
- Nörolojik semptomu olan ve olmayan spinal kord basısı için ilk tedavinin önemli kısmını steroid tedavisi oluşturur. (2)
- Ciddi nörolojik defisiti (paraparazi veya parapleji) olan hastalar için yüksek doz steroid tedavisi önerilebilir. (Örn. İntravenöz 96 mg deksametazonu takiben 3 gün boyunca günde 4 kez 24 mg deksametazon uygulaması ve dozun 10 gün içinde azaltılması). (3,4,5)
- Nörolojik semptomları minimal olan hastalar için daha düşük dozlarda steroid uygulanabilir. (Örn. 10 mg intravenöz bolus deksametazon sonrası, bölünmüş dozlarda günde 16 mg deksametazon) (3,4,5)
- Nörolojik bulguları olmayan, epidural lezyonları ufak olan veya steroid kullanımını için kontrendikasyonu olanlarda kortikosteroid uygulaması atlanabilir. (6)
- Epidural kord basısının sınırlı bölgede olduğu olgularda dekompresyon cerrahisi ve sonrasında radyoterapi veya tek başına radyoterapi önerilebilir. (7)
- Yaygın hastalığı olup, yaşam beklentisi birkaç ay ile sınırlı olan veya ciddi yerleşmiş nörolojik defisiti olan olgularda semptom palyasyonu için tek başına radyoterapi önerilebilir.

Tablo 1. Spinal kord basısı için öneriler.

Yeni başlayan sırt ağrısında medulla spinalisin MR görüntülemesi
 Kortikosteroid uygulaması açısından değerlendirme-Nörolojik semptom varsa yüksek doz
 Nörolojik semptom yoksa düşük doz
 Steroid için kontrendikasyon var mı?
 Cerrahi uygun mu?
 Radyoterapi
 Sistemik tedavi ve bifosfanat uygulaması açısından değerlendirme

KAYNAKLAR

1. Loblaw DA, Laperriere NJ, Emergency tetment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence- based guideline. J Clin Oncol 1998; 16:1613.
2. Sorensen PS, Helweg-Larsen S, Moudridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. Eur J Cancer 1994; 30:22.
3. Graham PH, Capp A, Delaney G et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96mg vs 16mg per day for malignanat spinal cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. Clin Oncol 2006;18:70.
4. Veht, CJ, Haaxma-Reiche, H, Van Putten W et al. İntial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology 1989;39:1255.
5. George R, Jeba J, Ramkumar G et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Conchrane Database Syst Rev 2008; CD006716.
6. Heimdal K, Hirschberg H, Slettebo H et al. High incidence of serious side effects of high- dose dexamethasone tretament in patients with epidural spinal cord compression. J Neurooncol 1992; 12:141.
7. Patchell Ra, Tibbs PA, regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005; 366:643.
8. Janjan NA, Radiotherapeutic management of spinal metastases. J Pain Symptom Manage 1996,11:47

Vena Cava Superior Sendromu

Klinik olarak stridor, solunum yetersizliği ve santral sinir sistemi bulguları ile prezante olan superior vena cava sendromu olgularında acil endovasküler stent yerleştirilmesi ve sonrasında radyoterapi uygulaması önerilebilir. (1,2)

Ciddi hava yolu obstruksiyonu için acil radyoterapi alan olgularda santral hava yolu obstruksiyonunu minimize etmek için kısa süreli yüksek doz steroid uygulanabilir. (1,3,4)

Diğer çok acil olmayan olgularda histolojik tanıya ulaşılması öncelik taşıır. (1,2,3,4)

Küçük hücreli akciğer kanserinde vena cava superior sendromunun ilk tedavisi sistemik kemoterapidir veya kombine kemoradyoterapidir. (5,6)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde semptomların rahatlatılması için endovasküler stent yerleştirilmesi önerilir. Stent yerleştirilmesi sonrası tek başına RT ve veya kombine kemoradyoterapi uygulanabilir. (1,2,7,8)

Önceden tedavi edilmiş veya tekrarlayan vena cava superior sendromunda semptomatik rahatlama için endovasküler stent yerleştirilmesi önerilebilir. (7,8)

KAYNAKLAR

1. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:368.
2. National Comprehensive Cancer Network guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
3. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007;356:1862.
4. Rowell NP, Gleason FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy in the management of superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systemic review. *Clin Oncol* 2002;14:338
5. Warde P, 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;10:890.
6. Martins SJ, Pereira 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;10:890.
7. Urruticoechea A, Mesai R, Dominguez J. Treatment of malignant superior vena cava syndrome associated with malignant tumors. Comparison with conventional treatment. *Acta Radiol* 1998; 39:669.
8. Baltayiannis N, Magoulas D, Anagnostopoulos D et al. Percutaneous stent placement in malignant causes of superior vena cava syndrome. *J BUON* 2005.

Anoreksi-Kaşeksi Sendromu

Kaşeksi literatürde açlık veya hastalığa bağlı ciddi kilo kaybı manasında kullanılmaktadır. Kantitatif olarak VKİ $<18.5 \text{ kg/m}^2$ olduğu durumlarda ifade edilmekteyken son dönemde hayatı tehdit eden hastalıklar seyrinde (kanser, AIDS, KOAH, multi-organ hasarı) son 6 ay içinde hiperkatabolik duruma eşlik eden $>6\%$ kilo kaybı kaşeksi olarak nitelendirilmektedir.

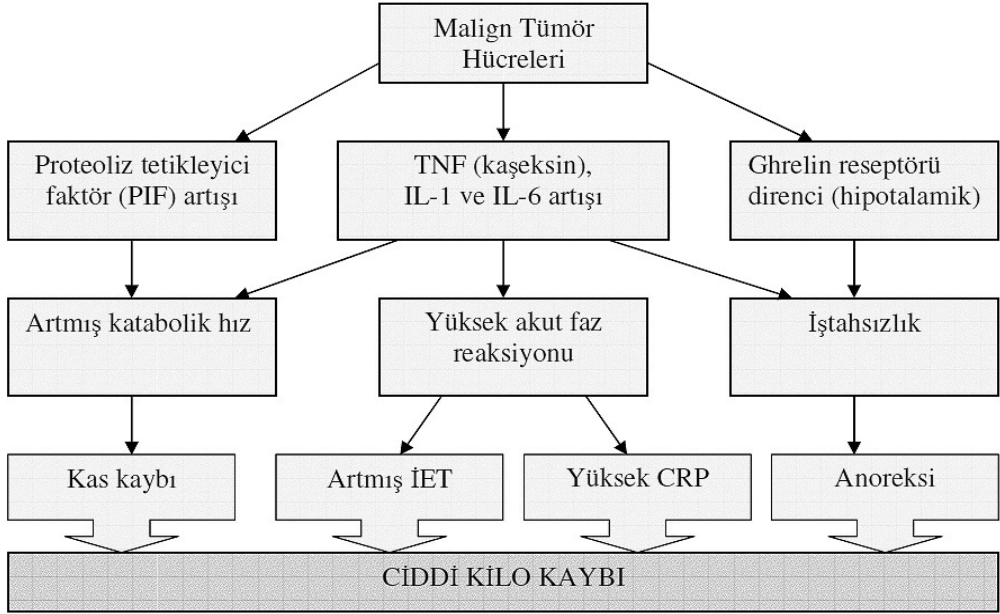
Kanserli olguların %30-80'inde hastalık seyri içinde kilo kaybı ortaya çıkar. (1) Kilo kaybı miktarı ve gelişim süresi; etkilenen dokuya, tümör tipine, büyüklüğü/çoğalma hızına ve evresine göre değişiklik gösterir. Mide ve pankreas tümörlerinde kilo kaybı çok hızlıdır. Hasta çoğunlukla ileri evrede aşırı kilo kaybı ile başvurur. Bunları akciğer, prostat ve kolon tümörleri izler.

Tümör hücreleri tarafından salınan proteoliz tetikleyici faktör (PIF) ve lipid mobilize edici faktör hiperkatabolik süreç içinde aşırı kas yıkımına ve lipolize sebep olmakta, vücut tarafından aşırı sentez edilen sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6) buna katkıda bulunmaktadır. (Şekil 1) Normal bireylerde olduğu gibi enerji ihtiyacı arttığında başlangıçta glukoz depoları kullanılmakta, depolar boşaldığında proteoliz ve lipoliz ile glukoz döngüsü başlatılmakta (glukoneogenez) ve kas yıkımı ve kilo kaybı ortaya çıkmaktadır. Serum CRP, fibrinojen, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin düzeyleri artarken, albumin, prealbumin ve transferrin azalmaktadır. Vücut yağ dokularından sentez edilen leptin iştah azalması ve istirahat halinde enerji tüketiminde artmaya sebep olurken, gastrointestinal sistemde sentez edilen ghrelin ise aksi yönde etkili olmaktadır. Bu iki peptid hipotalamus üzerindeki reseptörleri vasıtasıyla etkili olmaktadır. Kanserli olgularda hipotalamik reseptör düzeyinde direnç geliştiği ileri sürülmekte, böylece enerji ihtiyacındaki artışa karşılık iştah artışı olmamaktadır.

Kanser hastalarında kilo kaybının en önemli sebeplerinden biri gıda alımında azalmadır. Buna birçok faktör sebep olmaktadır; iştahsızlık (tümör yükü, tedavi, depresyon), erken doyumluk hissi (GIS), diğer GIS semptomları (bulantı, kusma), odinofaji (mokokozit, fungal/viral özofajit), ağız kuruluğu, disfaji, çiğneme güçlüğü, günlük yaşam aktivitesinde azalma sonucu gıdalara ulaşamama, ağrı ve hayat kalitesinde bozulma. Kanser hastalarında günlük enerji ihtiyacında artış olduğuna dair başta çıkan yazılara karşın sonradan yapılan çalışmalar bu bilgiyi doğrular nitelikte olmamıştır. Bu kişilerde istirahat enerji tüketiminin (IET) sağlıklı bireylere göre arttığına dair kesin kanıtlar yoktur. Halbuki total enerji tüketimleri sağlıklı bireylere göre düşüktür. Heber ve arkadaşları non-kaşektik akciğer kanserli olguların İET değerlerini sağlıklı bireylerde beklenen düzeylerde bulmuş, fakat yorumlarında bu hastalarda normal değerlerin dahi hipermetabolik durumu işaret ediyor olabileceğinin altını çizmişlerdir. (2)

Kanser, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında birtakım değişikliklere sebep olmaktadır. İnsülin duyarlılığında azalma ile birlikte bozulmuş glukoz toleransı gelişmekte, glukoneogenez artmakta ve serum laktat süzeyi yükselmektedir. Lipoliz artmakta ve serum trigiserid düzeyleri yükselmekte ve lipoprotein lipaz aktivitesi azalabilmektedir. Aşırı protein yıkımı sonucu negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır.

Kanser tedavi modaliteleri de kaşeksiye sebep olabilmektedir. Özellikle baş boyun bölgesini ilgilendiren radyoterapi sonrası malnütrisyon gelişmektedir. Cerrahi rezeksiyon sekonder malabsorpsiyona sebep olabilmektedir. Kemoterapötik ilaçların yan etkilerine bağlı malnütrisyon gelişebilir. Küçük hücreli akciğer kanseri olgularında kullanılan ilaçlardan vinkristin, sisplatin ve etoposid bulantı-kusma, karaciğer toksisitesi ve renal tubulopatiye sekonder elektrolit imbalansı (sisplatin) yapıp malnütrisyonu yol açabilirler. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde sisplatin ve dosetaksel benzer sebeplerle malnütrisyon yapabilir.



Şekil 1. Kanser kaşeksisinde artmış sitokin sentezi ve akut faz cevabı.

Tanı

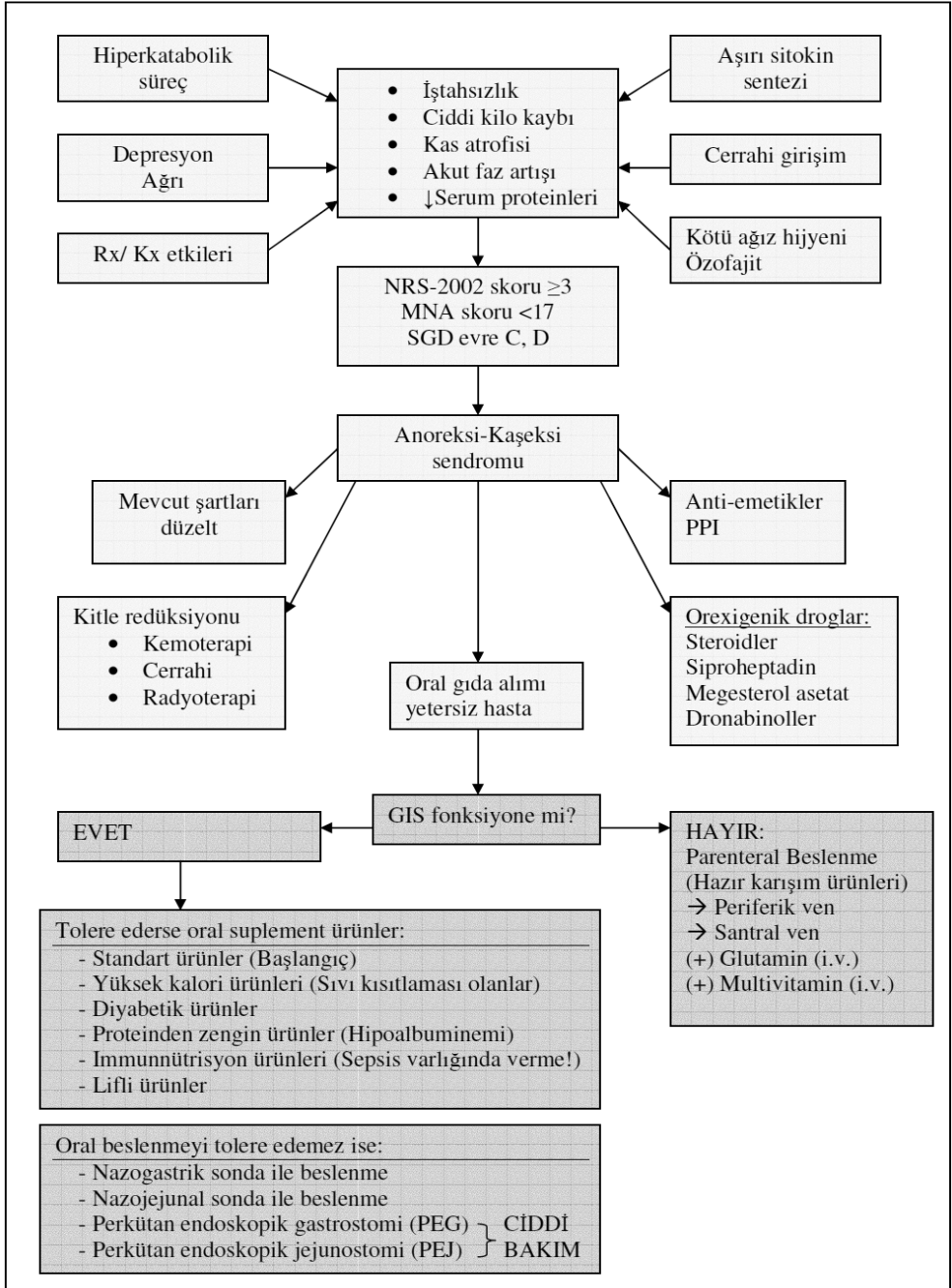
- Son 6 ayda >%6 kilo kaybı
- İskelet kaslarında kayıp (biceps, kuadriseps)
- Anoreksi
- Halsizlik-yorgunluk
- Hareketlerde azalma
- Hayat kalitesinde azalma
- Günlük performans skorlarında azalma (Karnofsky)

- Artmış akut faz reaksiyonu (CRP, fibrinojen)
- Serum proteinlerinde azalma
- Anemi
- İstirahat enerji kullanımında artış
- Yağsız vücut kütlelerinde azalma
- Vücut yağ kütlelerinde azalma

Malnütrisyon tarama testleri (NRS-2002, Mini nütrisyonel değerlendirme testi, Subjektif Global Değerlendirme testi, antropometrik ölçümler).

Tedavi

Nütrisyonel destek tedavisi verilecek hastalarda önce günlük enerji ihtiyacı hesaplanır (formül hesaplama yöntemi veya indirekt kalorimetre). Kalori ihtiyacı ve mevcut klinik duruma göre uygun supplement ürünü ve verilecek yol seçilir (Enteral veya parenteral). Semptomlara ve duygudurum bozukluklarına yönelik tedavilerle (ağız bakımı, anti-emetik, analjezik, antibiyotik, anti-depresif) oral alım imkânı artırılabilir (Şekil 2). Diğer destek tedavileri arasında metoklopramid, 5-HT₃ antagonistleri (ondansetron, granisetron), siproheptadin, kortikosteroidler, megestrol asetat (progestagen) ve kannabinoid (dronabinol) sayılabilir. Oral megestrol asetat ile hastaların %95'inde iştah artışı sağlanmıştır. (3,4) Yeni tedavi seçenekleri; makrolid antibiyotikler, sitokin inhibitörleri, talidomid ve pentoksifilin. Akciğer kanseri fare modeli ile yapılan bir çalışmada melanokortin-4 reseptör antagonistlerinin tümöre bağlı kaşeksiyi durdurduğu bulunmuştur. (5) Diğer bir çalışmada tek başına ω -3 FA veya ω -3 FA+selekoksib alan hastalarda öncesine göre kilo artışı ve akut faz cevabında gerileme tespit edilmiştir. (6) İmmünnütrisyon ürünlerinden glutamin, IL-8 ve TNF üretimini baskılamakta, antiinflamatuvar faktörlerin sentezini arttırmakta (IL-10), oksidatif strese karşı organizmanın cevabında rol almakta ve barsak mukozal bütünlüğünün sağlanmasında katkıda bulunmaktadır. Yetersizliğinde kas yıkımı hızlanır (kaşeksi), immun modülasyon bozulur ve stres varlığında yaygın organ hasarları ortaya çıkar. Bir diğer immun nütrisyon ürünü arginindir. Kanserli olgularda kullanımı konusu halen netlik kazanmamıştır.



Şekil 2. Akciğer kanseri olgusunda anoreksi-kaşeksi sendromu tanı ve tedavisi.

KAYNAKLAR

1. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin.* 2002, 52, 72-91
2. Heber D, Chlebowski RT, Ishibashi DE, et al., Abnormalities in glucose and protein metabolism in non-cachectic lung cancer patients. *Cancer Res.* 1996, 42, 4815-4819
3. Tomiska M, Tomiskova M, Salajka F, et al., Palliative treatment of cancer anorexia with oral suspension of megestrol acetate. *Neoplasma.* 2003, 50, 227-233.
4. Ulutin HC, Arpacı F, Pak Y. Megestrol acetate for cachexia and anorexia in advanced non-small cell lung cancer: a randomized study comparing two different doses. *Tumori.* 2002, 88, 277-280
5. Chen C, Tucci FC, Jiang W, et al. Pharmacological and pharmacokinetic characterization of 2-piperazine-alpha-isopropyl benzylamine derivatives as melanocortin-4 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem.* 2008, 16, 5606-5018
6. Cerchietti LC, Naviganti AH, Castro MA. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer.* 2007, 59, 14-20.

Depresyon ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar

Akciğer kanserili olgularda psikolojik semptomların değerlendirilmesi ve tedavisi daha geri planda kalmıştır.

Son yıllarda psikososyal iyilik halinin, akciğer kanserinde genel semptomatoloji ve fonksiyonelliği olumlu yönde etkilediği ve bu durumun da tedaviye cevaptan bağımsız olduğu ortaya konmuştur. (1) Son yıllarda semptom taramalarında ruhsal durum; nabız, solunum, kan basıncı, ateş ve ağrı ile birlikte altıncı vital bulgu olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. (2)

Akciğer kanserli hastalarda görülen psikolojik belirtiler uykusuzluk, sinirlilik, iştahsızlık gibi semptom düzeyinde olabileceği gibi, depresyon, anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu gibi tam bir psikiyatrik tablo şeklinde de ortaya çıkabilir. İlave olarak ölüm, geride kalanlar, dini ve manevi boyutlar da göz önüne alınması gereken durumlardır. Psikolojik açıdan sadece hastayı ele almak doğru olmaz. Hastanın ailesini de tedavinin içine katıp onları da değerlendirmek gerekir. Kanserde en başta rastlanan duygu öfke ve "Neden ben?" sorusudur. Hastalığa karşı duyulan öfke genellikle hekimlere ve diğer aile bireylerine yansılır. Yaklaşmakta olan ölüm, suçluluk duyguları, uygulanacak tedavinin yan etkileri, belirsizlik gibi durumlar da tabloyu komplike hale getirir. (3)

Depresyon

Akciğer kanserinde en sık görülen psikiyatrik tablo depresyondur. Hastaların yaklaşık %30-40'ında depresyon görülür. Kanser ile birlikte depresyonun görülmesinin ölüm riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Tedavi edilmemiş depresyonun prognozu kötü yönde etkilediği bilinmektedir. (3) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) kanser hastalarında depresyon ve anksiyetenin belirlenmesi amacıyla tarama testi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir. (4) Norveç'te yapılan bir çalışmada ilk değerlendirme teşhisten hemen sonra olmak üzere, tedavi süresince (hastalar ya radyoterapi ya da kemoterapi almışlar) değişik aralıklarla hastalar değerlendirilmiştir. Psikososyal iyilik hali ile, akciğer kanserinin semptomlarının ve fiziksel semptomların iyiliğinin ilişkili olduğu ortaya çıkmış, bu iyilik halinin tedaviye verilen cevaptan bağımsız olduğu bulunmuştur. (1) Ashbury ve arkadaşları, onkoloji kliniğinde antidepresanların reçetelenmesi ilgili bir çalışma yapmıştır. Akciğer, meme ve kolon kanserli hastalara verilen antidepresan ilaç oranları kıyaslandığında, meme ve kolon kanserinde antidepresan reçetelenme oranı, bu hastalıklarda görülen depresyon prevalansı ile orantılı iken, akciğer kanserinde antidepresan reçetelenme oranı oldukça düşük kalmıştır. Buradan çıkan sonuç, onkoloji pratiğinde akciğer kanserindeki depresyonun tanınması ve tedavisinin gözden kaçtığı yönündedir. (5) Psi-

kososyal değerlendirme ve destek yapılırken mutlaka hastalara bakan kişilerin de bu değerlendirmeye alınması tedavi ekibinin görevi olmalıdır. (6)

Antidepresan seçiminde literatürde, akciğer kanserindeki depresyon, diğer depresif durumlardan farklılık görülmemektedir. Tedavide ilk tercih olarak, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri görece daha az olan SSRI (Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri) kullanılabilir. Tedavi süresi hastanın durumuna göre değişmekle birlikte en az 2 yıl olmalıdır. 3 hafta içerisinde tedaviye yanıt alınmazsa, bir psikiyatri konsültasyonu gerekir. Türkiye’de bulunan SSRI’lar ve mutad dozlar Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Türkiye’de bulunan SSRI’lar ve mutad dozlar.

Sitalopram 20-40 mg
Essitalopram 10-20 mg
Sertralin 50-100mg
Fluvoksamin 200 mg
Fluoksetin 10-20 mg
Paroksetin 20-40 mg

Uykusuzluk ve iştahsızlığın önde gelen semptom olduğu durumlarda bir Noradrenerjik ve Spesifik Serotonerjik Antidepresan (NaSSA) olan mirtazapin kullanılabilir. Mutad antidepresan dozu 30 mg olmakla birlikte, 15 mg’lık dozun uyku ve iştah üzerine daha fazla etkisi vardır.

Bir diğer antidepresan grubu Serotonerjik ve Noradrenerjik Reuptake İnhibitör’leridir (SNRI). Oldukça etkili olmakla birlikte özellikle kardiyovasküler sistem açısından takibi gerekir.

Tablo 2. Türkiye’de bulunan SNRI’lar ve mutad dozlar.

Venlafaksin 75-300 mg
Milnasipram 100 mg
Duloksetin 60 mg

İlaç tedavisi, depresyon vakalarında elzem olmakla birlikte şevkatli sevecen ve empatik bir yaklaşım ve de mümkünse psikoterapi uygulanmalıdır. Tamamlayıcı tıpta kullanılan ilaçların depresyon tedavisinde yeri şimdilik yoktur.

Kaygı ve Korku

Tam bir psikiyatrik tablo oluşturmasa bile, tanı aldıktan sonra kaygı ve korku bütün hastaların yaşadığı nahoş bir duygudur. Bir süre sonra dengeler tekrardan kurulmaya başlar. Ancak, maladptif düzeydeki kaygı ve korku mutlaka değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Hastaların %54’ü orta veya şiddetli derecede anksiyete yaşar.

Akciğer kanserinde görülen başta dispne olmak üzere görülen diğer semptomların da anksiyeteyi provoke etmesi değerlendirmeyi güçleştirir. Depresyon ve anksiyete sıklıkla birlikte görülür.

Psikiyatrinin günlük pratiğinde, anksiyete vakalarında kısa süre olsa da alprazolamdan çok yaygın şekilde yararlanılmaktadır. Ancak, Pubmed aramasında akciğer kanserine, ki anksiyete de alprazolam ile hiçbir kayda rastlanılmamıştır. Sadece alprazolam'ın cisplatin ile oluşan bulantı ve kusmada kullanılması ile ilgili 4 çalışmaya rastlanmaktadır. Yine akciğer kanserinde benzodiazepinlerinde yararlı olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Akciğer kanserinde yine sık görülen ama genellikle gözden kaçırılan diğer önemli bir psikiyatrik tablo Travma Sonrası Stres Bozukluğudur (TSSB). TSSB travmadan sonra ortaya çıkan sürekli travmayı yeniden yaşantılama, kaçınma veya aşırı uyarılmışlık belirtileri ile kendini gösterir. Bütün kanserlerde sık görülür. Bugün kanser tanısının TSSB'ye yol açabilecek ağır travmalardan biri olduğu kabul edilmiştir. Tedavide ağırlıklı olarak antidepresanlar ve psikoterapiler kullanılır. Bu tabloda psikiyatrik konsültasyon gerekir.

Yorgunluk

Yorgunluk akciğer kanserinde en sık karşılaşılan semptomların başında gelmektedir. Radyoterapi veya kemoterapi gören hastaların %90'ında yorgunluk semptomuna rastlanır. Sağlık çalışanları ve hastalar, yorgunluğu hastalığın ve tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olarak gördüklerinden üzerinde durmazlar. Anemi gibi gösterilebilir ve geri dönüşlü nedenlere bağlı yorgunlukla mücadele kolaydır. Belirli bir neden gösterilemeyen yorgunluğun tedavisinde steroidler ve dextroamfetamin, pemolin ve metilfenidat gibi merkezi sinir sistemi stimülanları yorgunluğun tedavisinde kullanılmıştır. Ancak, sınırlı sayıda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir ve kanıt olarak kabul edilmemektedir. Yeni bir merkezi sinir sistemi stimülanı olan modafinil ile yapılan bir çalışmada yorunluk üzerinde kısmi bir fayda ortaya konmuştur. Ancak, daha ileri çalışmalar ihtiyaç vardır. (7)

Uykusuzluk

Uyku problemi kanser hastalarında en yaygın karşılaşılan günlük sorunlardan biridir. İlk tanıdan hemen sonra %30-50 oranında uyku sorunları ile karşılaşılmıştır. Bir çalışmada hastanede yatan kanser hastalarında %64 gibi yüksek bir orana da rastlanmıştır. Uyku sorunu kanseler arasında en sık akciğer kanserinde görülmek-

tedir. Kanser hastalarının %44-48 oranında hipnotik aldığı görülmüştür. Uyku sorunu hem hayat kalitesini bozmakta hem de kognitif fonksiyon kusurlarına neden olmaktadır. (8) Çalışmalarda etkinliği kanıtlanmamakla birlikte klinik uygulamada zopiklon gibi hipnotikleri, alprozolam gibi sedatifler, remeron gibi antidepresanlar ve olanzapin ve ketiyapin gibi antipsikotikler kullanılmaktadır.

Öneriler

Psikolojik semptomlar hastanın tedaviye uyumunda, yaşam kalitesinde, fonksiyonelliğinde çok önemli rol oynayan faktörlerdir. Çok basit müdahaleler hastanın hayatında çok büyük farklara sebep olur. İlaç tedavisinin dışında iyi kurulmuş bir hekim hasta ilişkisi, psikososyal desteğin başlangıç adımıdır. Bunun için klinik gözlem dışında HADS gibi tarama testlerini rutin uygulamaya sokmak gerekli görülmektedir. Tanı protokollerine bu tür psikolojik tarama testlerinin eklenmesi, alttan yatan psikiyatrik bozukluğun gözden kaçmasına engel olabilir. Kanser ve özelde akciğer kanseri hem hasta hem de hekim için zor ve yıpratıcı bir süreçtir. Aslında en ideali bu sürecin her aşamasında bir psikiyatrist ve psikoloğun tedavi eden takımının içinde yer alması zorunluluktur. Özellikle kanser hastalarının katıldığı haftalık destek terapi grupları, en azından hasta uyumu açısından olumlu sonuçlara yol açmaktadır. Şimdilik ilaç ve psikoterapiler dışında literatürde alternatif tedavilerin faydasının olmadığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. S. Kaasa and A. Mastekaasa, Psychosocial well-being of patients with inoperable non-small-cell lung cancer The importance of treatment- and disease-related factors, *Acta Oncol* 27 (1988), pp. 829–835.
2. Holland J, Bultz B., The NCCN guideline for distressmanagement: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw* 5(1): (2007) 3–7
3. Tokgöz G, Yaluğ İ, Özdemir S, Yazıcı A, Uygun K, Aker T. Kanser hastalarında majör depresyon yaygınlığı ve ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008;9(2):59-66
4. Néron S, Correa JA, Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, Small D. Screening for depressive symptoms in patients with unresectable lung cancer. *Support Care Cancer*. 2007 Oct;15(10):1207-12.
5. Ashbury FD, Madlensky L, Raich P, Thompson M, Whitney G, Hotz K, Kralj B, Edell WS. Antidepressant prescribing in community cancer care. *Support Care Cancer*. 2003 May;11(5):278-85.
6. Braun M, Mikulincer M, Rydall A, Walsh A, Rodin G. Hidden morbidity in cancer: spouse caregivers.
7. Spathis A, Dhillan R, Booden D, Forbes K, Vrotsou K, Fife K. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: a pilot study. *Palliat Med*. 2009 Jun;23(4):325-31.
8. Chen ML, Yu CT, Yang CH. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):391-400.

MALIGN PLEVRAL MEZOTELYOMA

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Malign plevral mezotelyoma (MPM), sık görülmeyen, günümüzde standart bir tedavisi olmayan, prognozu iyi olmayan malign bir hastalıktır. İlk kez Klemperer ve Rabin 1937'de, mezotelyomaları lokal ve diffüz olmak üzere sınıflandırmıştır. Stout ve Murray 1942'de bu tümörleri histolojik olarak tanımlamıştır. Wagner ve arkadaşları tarafından 1960 yılında Güney Afrika'da, asbest ile yoğun temasın olduğu yerlerdeki kişilerde oluştuğunu belirtmişti. Bu tarihten sonra, asbestle temas ile mezotelyoma oluşması arasındaki ilişki, çok sayıdaki çalışmalar ile kanıtlanmıştır.

MPM gelişmiş Batı ülkelerinde, asbest madenleri çevresinde yaşayan veya meslekleri nedeni ile asbest ile uzun süre temas edenlerde görülmesine karşın, Türkiye, Yunanistan, Bulgaristan, Afganistan gibi ülkelerde, asbest ile karışmış toprağın (beyaz toprak) badana, sıva, çatı toprağı yapmak gibi amaçlarla, ev işlerinde kullanılması ile uzun süreli temas sonucu oluşmaktadır.

Asbest, tek bir mineral değildir. **Fibröz hidroksi silikat** ailesine verilen isimdir. Esas olarak iki grupta incelenir ;

1. **Serpentin grubu** (Chrysolite - beyaz asbest).
2. **Amphibole grubu** (Crocidolite, mavi asbest, amosite).

Beyaz asbest, endüstride kullanılan asbesttir. Diğer asbest türlerinin çıkarılması ve kullanımı yasaklanmıştır. MPM ile en çok ilişkili asbest türü amphibole grubu yani crocidolite asbesttir.

Ülkemizdeki sorun, asıl olarak çevreseldir. Özellikle, Orta ve Güneydoğu Anadolu bölgemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kapadokya bölgesinde 3 köyde, Tuzköy, Karain ve Sarıhıdır'da asbest olmayan bir mineralin MPM epidemisine yol açtığı saptanmıştır. Bu mineral **fibröz "zeolite" (erionit)** olarak isimlendirilmektedir. Erionit en güçlü karsinogen olarak kabul edilmektedir. Bu köylerde, evlerin yapıldığı tuf kayaları ile evlerin dayandığı ve kiler olarak kullanılan mağaraların duvarlarında bulunmuştur.

İnsidans

İngiltere'de, her yıl 1.000 civarında yeni olgu bildirilmektedir. İnsidans 22 olgu/ 1 milyon nüfus/yıl'dır. Asbest ile temas olmayan popülasyonda, her 1 milyon kişide 1 olması beklenen insidans, aşırı temas olanlarda, yaşam boyu % 10'lara kadar çıkmaktadır.

Ülkemizde, insidans hakkında kesin bilgi vermek olası değildir. Ancak, sorunun boyutları oldukça büyüktür. Erionit saptanan köylerde, insidans veya mortalite,

yılda % 1'den fazla olarak hesaplanmaktadır. Bu durum, Batı ülkelerindeki asbest teması olmayan nüfustan 10.000 kat fazladır. 1 lif/ml hava/yıl miktarındaki temas sonucunda, plevral mezotelyoma oluşması 996/100.000 kişi/yıl olarak tahmin edilmektedir.

Etiyoloji

1. Asbest.
2. Erionit.
3. Radyasyon.
4. Plevral skarlar.
5. Spontan tümör gelişimi.
6. Muhtemel Simian virusu 40 (SV 40) enfeksiyonu etyolojide rol oynar.

Etiyolojide bir ko-faktör olarak kabul edilen SV 40 DNA dizileri, Batı ülkelerinde mezotelyomalı dokuların % 60'ında gösterilmesine karşın, ülkemizde bu virus ekspresyonu gösterilememiştir. Neden olarak, bu virus ile kontamine polio aşılarının Türkiye'de kullanılmaması gösterilmiştir.

Asbestle ilk temas ile kişinin ölümü arasında geçen süre yaklaşık 41 yıldır. (15 - 67 yıl) Bu sürenin 15 yılın altında olması nadirdir.

Klinik Bulgular

Malign plevral mezotelyomada, klinik belirtiler non-spesifiktir. Massif bir tümör göğüs ağrısına neden olabilir. Esasen, klinik belirtiler, tümörün lokal ilerlemesi ile bağlantılıdır. Hastalığın erken dönemlerinde, plevral effüzyonun da varlığı halinde, dispne ilk belirgin semptomdur. Effüzyon drene edilir ise, hasta asemptomatik hale gelir. Tümörün göğüs duvarına doğru büyümesi ve interkostal sinirleri tutması ile göğüs ağrısı saptanır. Tümör bazen perikardiuma invaze olarak perikardial effüzyona yol açabilir, myokarda metastaz yapabilir. MPM'da görülen belirtiler; göğüs ağrısı, nefes darlığı (plevral sıvı ve plevral kalınlaşmaya bağlı), ağrı ve dolgunluk hissi (omuzlarda, kollarda, göğüs duvarında ve karın üst kadrantlarında), göğüs duvarında kitle, kilo kaybı karın ağrısı, karında assit, çomak parmak ve aşırı terlemedir.

Malign plevral mezotelyomada (MPM) semptomlar

Dispne
 Plöritik göğüs ağrısı
 Konstitusyonel kilo kaybı
 Ateş
 Gece terlemesi
 Karın ağrısı
 Omuz ağrısı
 Kuru öksürük
 Nadir
 Wheezing
 Göğüs duvarında kitle
 Metastatik tümöre bağlı yutma güçlüğü

Malign plevral mezotelyomada erken dönem fizik muayene bulguları

Plevral effüzyon bulguları
 Tutulan hemitoraksta volüm kaybı
 Frozen chest (donmuş göğüs)
 Abdominal kitle
 Girişim yerlerinde tümör implantasyonu
 Nadir bulgular
 Horner Sendromu
 V.C.Superior Sendromu
 Çomak parmak
 Hemitoraksın hipertrofisi
 Spontan hemotoraks bulguları

Radyolojik Bulgular

Malign plevral mezotelyomada (MPM) radyolojik bulgular, direkt akciğer grafileri (PA toraks ve lateral grafiler), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi, PET-BT ve MRI ile değerlendirilmektedir.

PA toraks grafide MPM bulguları çok değişiktir ve tanı konulduğu sırada tümörün bulunduğu evre ile bağlantılıdır. Erken evrede plevral effüzyon hastalığın en sık görülen bulgusudur. Hidroprnömotoraks, ilgili hemitoraksda volüm kaybı, plevral kalınlaşma, nodüler veya lobüler plevral kitle, kalsifik plevral diafragmatik plaklar veya fibröz plaklar, kot destrüksiyonu, yumuşak doku invazyonu, parankimal fibrozis (asbestosis veya zeolitozis), kardiomegali, perikardial effüzyon, lenfanjitik yayılım ile uyumlu görünüm, interlober fissür kalınlaşması veya nodüler görünüm, mediastinal genişleme veya düzensiz mediastinal kontür gibi bulgular izlenebilir.

MPM'da BT bulguları

Plevral kalınlaşma, irregüler plevral yüzey, mediastinal plevral kalınlaşma, interlobar plevral kalınlaşma veya kitle, ilgili hemitoraks'da hacim kaybı, plevral effüzyon (massif/loküle), kalsifiye plevral plak, çepeçevre plevral kalınlaşma, plevral nodüller, karşı hemitoraks'da plevral plak, kosta destrüksiyonu, karşı hemitoraksda fissür kalınlaşması, yuvarlak (round) atelektazi, hemitorakal hipertrofi, vertebral korpus destrüksiyonu, pnömotorakstır.

MPM'lı olgularda ultrasonografi, diyafragma, perikart invazyonu ve intra-abdominal yayılımın değerlendirilmesinde, deneyimli ellerde BT'ye üstünlüğü vardır.

Patoloji

Mezotelyomalar, multipotansiyel mezotelial ve/veya subserozal hücrelerden kaynaklanır.

Mezotelyomalar DSÖ sınıflamasına göre 3 temel histolojik tipte incelenirler:

1. Epiteloid (Epitelyal) tip,
2. Sarkomatoid (monofazik fibroblastik , sarkomatöz, mezanşimal) tip
3. Mikst epitelial-sarkomatoid (bifazik) tip

Epitelyal ve sarkomatoid tip mezotelyomanın ayrıca bazı histolojik alt tipleri de mevcuttur. Geniş serilerde, olguların çoğunluğunun epitelooid ve daha azının da mikst tip ve sarkomatoid tip olduğu saptanmıştır.

Olguların yaklaşık % 90'ı plevral effüzyon ile başvurdukları için, torasentez ile alınan sıvının sitopatolojik incelemesi, genellikle ilk tanı yöntemi olmaktadır. Bu işlemin mümkün olduğunca tanısal olabilmesi için gönderilen materyalin yeterli miktarda olması ve patoloji bölümüne uygun koşullarda gönderilmesi önemlidir. Tanının torakotomik spesmenler ile konduğu durumlarda asbest cisimlerinin değerlendirilebilmesi için akciğer parankimine ait biyopsi örneğinin de alınması yararlı olabilir.

Histolojik incelemede epitelooid tip malign mezotelyomaların, özellikle akciğerin adenokanserleri ile ayırıcı tanıları oldukça güçtür. Adenokarsinom ile epitelooid mezotelioma ayrımı için, mezoteliomada pozitif boyanması beklenen 2 immün belirleyici ve 2 adet de negatif (ancak, adenokarsinom için pozitif olan) belirleyici olmak üzere en az 4 belirleyiciden oluşan bir panel uygulanmalıdır. Adenokarsinom için pozitif belirteçler CEA, B72.3, Ber-EP4, MOC31, CD15, TTF-1'dir. Mezotelioma için ise, Kalretinin, Mezotelin, Sitokeratin 5/6, WT-1, Trombomodulin ve D2-40 kullanılabilir.

Mezotelyomanın farklı tiplerinin diğer tümörlerden ayırımı için farklı immün-histokimyasal paneller kullanılabilir.

Diğer bir sorun ise biyopsilerde ne zaman epitelooid malign mezoteliyoma tanısının patolojik olarak kesin şekilde konulabileceğidir. Bu konuda öneri, tümör olması olasılığı kuvvetli atipik mezotelyal hücre üreyişinin bir anatomik bölgeye invaz-

yonunun saptanması (örn. akciğer parankimine invazyon, parietal plevrada yağlı doku ya da çizgili kas dokusuna invazyon gibi) halinde tanının kesin mezoteliyoma olarak verilmesi şeklindedir. Ayrıca immunhistokimyasal olarak bu hücrelerde p53 pozitifliğinin saptanması aynı hücrelerde desmin negatifleşmesi de mezoteliyoma tanısında destekleyici olabilir.

Tanı

Plevral effüzyonlu olgularda ilk tanı yöntemi torasentez olmalıdır. Alınan intraplevral sıvının sitolojik incelemesinde, olguların %30 - %50'sinde malignite saptanabilmektedir.

Perkütan plevral biopsi ile, olguların 1/3'ünde pozitif sonuç elde edilebilmektedir. Plevra biyopsisi körleme tarzında, daha iyisi BT eşliğinde yapılabilir. Bu yöntemlerle sonuç alınmaz ise, açık biyopsi yöntemlerine (VATS, torakotomi) başvurulur.

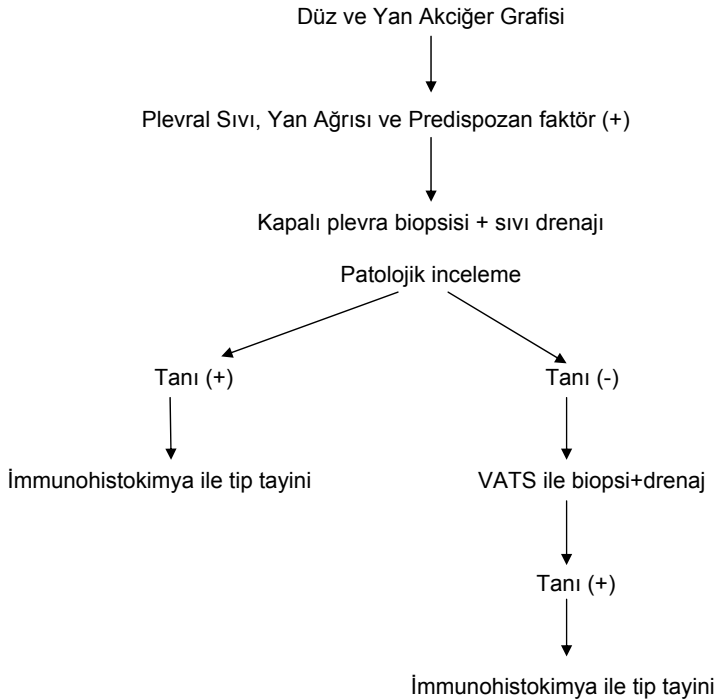
VATS özellikle erken evre MPM'nin tanısında altın standarttır.

Eksploratris torakotomi ise, kesin tanı konulamayan olgularda başvuru yöntemidir.

Plevral malign mezotelyoma da bronkoskopi, endobronşial tümörü olan akciğer kanserli olgulardan ayrılması için başvuru bir yöntemdir.

Malign plevral mezotelyomada (MPM) tanısal yaklaşım

Orta yaşlı, bilinen asbest veya erionit bölgesinden gelen, göğüs ağrısı, dispne ve plevral effüzyonu veya plevral kalınlaşması olan hasta



Malign Plevral Mezotelyomada Evreleme

1995 yılında, Uluslararası Mezotelyoma Grubu tarafından TNM esasına göre evreleme sistemi önerilmiştir. TNM evreleme sisteminde temel amaç, cerrahi için uygun hasta seçimi ve hastanın prognozunun tahminidir.

MPM'de evreleme

EVRE I	I - a ;	T 1 a	N 0	M 0
	I - b ;	T 1 b	N 0	M 0
EVRE II	;	T 2	N 0	M 0
EVRE III	; Herhangi bir	T 3	Herhangi bir	N 1
			Herhangi bir	N 2
EVRE IV	; Herhangi bir	T 4	Herhangi bir	N 3
				M 1

T N M evreleme sistemine göre, T, N, ve M değerlendirmeleri aşağıdadır.

T DEĞERLERİ

- T1-a;** Tümör, ipsilateral ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere, parietal plevra ile sınırlıdır. Visseral plevra tutulumu yoktur.
- T1-b;** Tümör, ipsilateral mediastinal ve diyafragmatik plevra da dahil olmak üzere parietal plevrayı tutmuş, visseral plevrada da seyrek olarak tutulumu vardır.
- T2;** Tümör, ipsilateral plevra yüzeylerinden birini tutmuştur (Parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral). Ayrıca aşağıdaki özelliklerden en az biri ile beraberdir:
- * Diyafragma kaslarında tutulum vardır.
 - * Tümör, visseral plevradan akciğere doğru uzanmıştır.
 - * Bir araya gelmiş, bütünleşmiş tümörler söz konusudur (fissürler dahil).
- T3;** Lokal ileri ancak potansiyel rezektabl tümördür. Tümör, ipsilateral plevral yüzeyleri tutar (parietal, mediastinal, diyafragmatik ve visseral). Aşağıdaki özelliklerden en az birisi ile beraberdir.:
- * Endotorasik fascia tutulumu vardır.
 - * Mediastinal yağ dokusuna yayılım vardır.
 - * Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayım vardır, ancak soliter tümör rezektabldır.
 - * Perikart'da transmural olmayan tutulum vardır.
- T4;** Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümördür. Tümör, ipsilateral plevral yüzeyleri tutmuştur (parietal, mediastinal, diafragmatik ve visseral). Aşağıdaki özelliklerden en az birisi ile beraberdir:

- * Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları vardır (kosta destrüksiyonu vardır veya yoktur).
- * Peritona direkt transdiafragmatik yayılım, bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım vardır.
- * Vertebral kolon'a direkt yayılım vardır.
- * Perikardial sıvı ile birlikte ya da sıvı olmaksızın perikardın iç yüzeyinde yayılım veya myokard tutulumu vardır.

N DEĞERLERİ

NX; Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememektedir.

N0; Bölgesel lenf bezi tutulumu yoktur.

N1; İpsilateral bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı vardır.

N2; Subkarinal veya ipsilateral mediastinal veya internal mammarian lenf bezi metastazı vardır.

N3; Kontrateral mediastinal, internal mammarian, ipsilateral veya kontrateral supraklavikuler lenf bezlerine metastaz vardır.

M DEĞERLERİ

MX; Uzak metastaz değerlendirilememektedir.

M0; Uzak metastaz yoktur.

M1; Uzak metastaz vardır.

MPM'da sağ kalım üzerine olumlu etkisi olan prognostik faktörler şunlardır:

1. Epitelial tip olması,
2. Yaşın < 50 olması,
3. Cinsiyetinin kadın olması,
4. Nefes darlığı, kilo kaybı olmaması,
5. Trombosit sayısının < 400.000 olması,
6. Asbest ve erionit teması öyküsünün olmaması,
7. Yüksek performans skoruna sahip olması,
8. Erken evrede tanı konulması ve tümörün cerrahi olarak tam rezeksiyonudur.

Malign Plevral Mezotelyoma'da Tedavi Yöntemleri

- I. CERRAHİ TEDAVİ.
- II. KEMOTERAPİ.
- III. RADYOTERAPİ.
- IV. YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ
- V. PALYATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ

MPM'nın tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir. Cerrahi tedavinin amacı, olabildiği kadar tümörlü dokuyu rezeke etmek, hastanın semptomlarını gidermek veya azaltmaktır.

MPM'lı olgularda, tedavinin planlanmasında öncelikle aşağıdaki soruların yanıtının aranması uygundur?

- Hasta operabil mi?
- İntraplevral sıvı, plevral kalınlaşma gibi bulgular var mı?
- Torasentez yapılmalı mı? Plevra biyopsisi yapmak gerekli mi?
- Plevral biyopsi yapılmışsa, biyopsi yapılan lokalizasyon/lokalizasyonlara radyoterapi yapılmalı mı ?
- Hasta, pre-operatif hangi evrede? Mediastinoskopi yapılması gerekli mi?
- Yapılması planlanan operasyon radikal nitelikli mi? Palyasyon amaçlı mı ?
- Hastaya neo-adjuvan ve/veya adjuvan kemoterapi uygulanmalı mı?
- Semptomların palyasyonu için ne yapılabilir?

Günümüzde, MPM'nın tedavisi, akciğer kanserinde olduğu gibi multidisiplinerdir. MPM'lı olguların ancak %1-5'inde, radikal cerrahi tedavi olasıdır. Cerrahi tedaviden önce pre-operatif değerlendirme yapılmalıdır. MPM olgu, klinik ve radyolojik olarak (PA toraks, yan grafi, BT/MRI ve gerekirse PET ile) preoperatif değerlendirilmelidir. Patolojik boyutta mediastinal lenf bezi olup olmadığı değerlendirilerek, mediastinoskopi yapma kararı bazı verilebilir. Klinik ve radyolojik olarak tümör evrelendirilir. MPM, bir hemitoraksla sınırlı olmalı, uzak organ metastazı saptanmamalıdır. Bu amaçla toraks BT, MRI, PET ve/veya abdominal ultrasonografi yapılabilir. Bazı kuşkulu olgularda, periton metastazı olup olmadığının anlaşılması için laparoskopi ile karın eksplorasyonunu savunan cerrahlar vardır. Evreleme, operabilitenin değerlendirilmesi ve prognozun belirlenebilmesi için yapılır.

I. Cerrahi Tedavi

Günümüzde, cerrahi tedavinin rolünü kesin olarak gösteren kontrollü randomize bir çalışma yoktur. Cerrahi tedavi için MPM'da epitelial tip tanısı gereklidir. Cerrahi girişimi yapacak merkezin veya cerrahi ekibin deneyim sahibi olması gereklidir. Cerrahinin, tedavinin sadece bir kısmı olduğu, multimodal tedavi deneyimlerinin de sınırlı olduğu bilinmelidir.

Cerrahi tedavi yöntemleri olarak ;

- **Plörektomi/Dekortikasyon;** Erken evrede tümörün tamamı çıkarılabilir.
- **Ekstraplevral pnömonektomi (EPP);** Visseral plevrada tümör yaygınsa veya plevral kavite oblitere ise yapılabilir.

Bu ameliyatlar evre I ve evre II olgularda uygulanır. Mediastinal lenf bezlerinin varlığı, mediastinal yayılım, diyafragmanın invazyonu, sarkomatoid veya

mikst histoloji, prognozu olumsuz etkilemektedir. Plörektomi'nin mortalitesi %5'ten azdır. Median sağ kalım 9-21 ay arasında değişmektedir. EPP'de ise, ameliyat mortalitesi %5-7, 5 arasında, 2 yıllık sağ kalım süresi ise, %20-%58 arasında değişmektedir.

Tüm hastalarda sürvi oranları 2 yıllık %36, 5 yıllık %14'tür.

Epitelyal tip tümörlerde 2 yıllık sürvi %52, 5 yıllık %21'dir. Sarkomatöz veya mikst tiplerde 2 yıllık sürvi %16, 5 yıllık %0'dır.

Ekstraplevral nodal tutulum negative prognostic faktördür. Nodal tutulum olmayan hastalarda 2 yıllık sürvi %42, 5 yıllık %17'dir. Buna karşın ekstranodal tutulum olan hastalarda 2 yıllık sürvi %23, 5 yıllık %0'tır.

Cerrahi sınır negative olan hastalarda 2 yıllık sürvi %44, 5 yıllık %25'tir. Buna karşın cerrahi sınır pozitif hastalarda 2 yıllık sürvi %33, 5 yıllık ise %9'dur.

Cerrahi sınır negative, ekstranodal tutulum olmayan, epitelyal tip 31 hastada ortalama sürvi 51 ay, 2 yıllık sürvi %68, 5 yıllık %46'dır (Sugarbaker DJ 1999).

Hipertermik Perfüzyon Kemoterapisi

Hipertermik perfüzyon kemoterapisi (HİPEK), aslında uzun yıllardır değişik kanser türlerinde uygulanmaktadır. Özellikle karaciğer ve peritonun hipertermik perfüzyonu çeşitli kanserlerde uygulanmıştır. Kolon ve over kanserine bağlı peritonitis karsinomatozada cerrahi gereklilik sınırlarını genişletmiş ve birincil tümörün çıkarılmasını yaygınlaştırmıştır. Tanı konduğunda veya takip sırasında saptanan periton tutulumu artık ameliyat edilmeme gerekliliği değildir. Plevrada da Sugarbaker, Richards, Shigomura, De Bree ve Giovanni gibi araştırmacılar, pleural kanserlerde (birincil veya ikincil) hipertermik tedaviyi uygulamış ve sonuçlarını açıklamışlardır.

Uygulamanın tek ve net bir gerekliliği yoktur. Genellikle Cisplatin veya türevleri kullanılsa da başka kemoterapik ilaçlar da tek başına veya ek olarak tedavi protokollerine girmişlerdir. Değişik çalışmalarda cisplatinin dozu 50 mm/M² den 400 mm/M²'ye kadar geniş bir spekturumda uygulanmıştır. Toksik doz ve farmakokinetik araştırmalarındaki uygulamalar 250 mg/M²'yi geçmemektedir. Tıbbi yazına bakıldığında HİPEK'in uygulamasında değişik protokoller görülmektedir. **Bu da bize uygulamanın henüz emekleme aşamasında olduğunu ve kesin bir şemaya sahip olmadığını gösterir.** Zaten mezotelyomanın veya pleural kanserlerin tedavisinde de üzerinde uzlaşma sağlamış standart bir tedavi yöntemi yoktur. Zira kimi çalışmalarda plöroponömektominin sağkalımı uzattığı bildirilmişse de, azımsanmayacak sayıda çalışmada da akciğeri koruyucu cerrahinin önemine vurgu yapılmaktadır. **Bağışıklık tedavisi, gen tedavisi ve fotodinamik tedavi gibi seçenekler ne yazık ki günlük klinik uygulamadan henüz çok uzaktadırlar. Oysa HİPEK, 20 yılı aşkın süredir plevrada olmasa bile diğer bölge veya organ kanserlerinde uygulanmaktadır. Sonuçlarının da umut verici olduğu söylenebilir.**

HİPEK kimlere, ne zaman ve nasıl uygulanmalı? Bu sorunun cevabı yapılacak çalışmaların sonuçlarına göre netleşecektir. Özellikle mezotelyomada, tedavi stratejisinin belirlenmesinde anahtar soru, akciğeri koruyup korumayacağımız olmalıdır. Yapılan çalışmalarda, plöropnömonektominin sağkalıma önemli bir katkısının olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, akciğer koruyucu cerrahinin çok daha uzun sağkalım sağladığı saptanmıştır. Aslında bu beklenen bir sonuç da değildi. Ancak, veriler ışığında, mezotelyomalı hastalarda birincil akciğer kanserli hastalarda olduğu gibi pnömonektomi gerektiren hastalarda akciğerin kaybının sanıldığından büyük bir travma olduğu kanısı hasıl olmuştur. HİPEK, plöropnömonektomi sonrasında kalmış olması muhtemel mikroskopik veya makroskopik tümör odakları için uygulanabilir. Akciğeri korumak ve cerrahinin de etkinliğini arttırmak amacıyla dekortikasyon, diyafragma rezeksiyonu ve gerekirse perikard rezeksiyonunu takiben uygulanabilir veya dekortikasyonu mümkün kılmak için preoperatif dönemde VATS ile uygulanıp sonrasında major cerrahi işlem gerçekleştirilebilir.

II. Malign Plevral Mezotelyoma'da (Mpm) Sistemik Tedavi

Malign mezotelyoma plevra ve peritonun istisnasız ölümle sonuçlanan kanseridir. Tüm dünyada insidans, asbest maruziyeti ile paralel olarak artmaktadır. Hemen tüm kanser tedavi seçeneklerine dirençli bir hastalık olarak kabul edilmektedirler. Ne cerrahi ne de radyoterpi tek başına sağkalımı uzatabilmiştir. Sistemik tedavilerin de etkinliği sınırlıdır.

Tek ajan kemoterapiler etkinliğine göre; düşük (<%10), orta (%10-15), yüksek (%20) etkinlikli olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Tek ajanın etkinliği genelde orta düzeyde, yanıt oranları ve medyan sağkalım düşüktür. Literatürde monoterapide en etkili ilacın sisplatin olduğu belirtilmektedir. Kombinasyon ile yanıt oranları ve sağkalım daha iyi, ancak intrinsik ilaç resistansı nedeniyle yanıt oranları %50'nin altındadır. Son 3 dekatta yayınlanan 59 klinik çalışmanın analizinde; kombinasyon ve monoterapi karşılaştırılmasında yanıt oranları kombinasyon kolunda daha yüksek (%26 vs %8; $P < 0.001$), medyan sağkalım kombinasyonda kısmen daha iyi (10 ay vs 8.1 ay, istatistiksel anlamlı değil) bulunmuştur. Aynı analizi sisplatin'li ve sisplatin'siz rejimlerin karşılaştırılmasında ise, sisplatin içeren kombinasyonlarda yanıt oranları üstün (%24 vs %8, $P < 0.001$), sağkalıma katkısı ise orta düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (1)

2003 yılından önce MPM'de önerilen tedaviler faz II çalışmalara dayanıyordu. Bunların önemli bir kısmının da kanıt düzeyi oldukça zayıf idi. Medyan sağkalım 6-9 ay arasında değişmekteydi. Bu çalışmalar içinde gemsitabin-sisplatin kombinasyonu en iyi kombinasyon olduğu görüş birliğine varıldı. (2,3)

2003'ten sonra 3 major randomize faz III çalışma yapıldı. Bu çalışmalar ile şu

an elimizde rezeke edilemeyen malign mezotelyomalı olgularda bazı güçlü kanıtlar olmaya başladı.

İlk ve en büyük çalışma Vogelzang ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Uluslararası yapılan bu faz III çalışmada; Sisplatin 75 mg/m² – pemetrexed 500 mg/m² kombinasyonu ve Sisplatin 75 mg/m² ile karşılaştırıldı. Çalışmaya 448 hasta alınmış, 222 hasta cisplatin ve 226 hasta ise, –Sisplatin-Pemetrexed kombinasyonu almıştır. Gruplar PS, tümör histolojisi, cinsiyet, lökosit sayısı ve tümörün ölçülebilirliği açısından eşleştirilmiştir. Radyolojik cevap, semptom kontrolü ve daha önemlisi sağkalım bakımından kombinasyon kolu daha üstün bulunmuştur. Kombinasyon kolunda yanıtlar daha yüksek (%41.3 vs %16.7, p < 0.001), medyan sağkalım daha iyi (12.1 ay vs 9.3 ay, p = 0.020), 1 yıllık sağkalım oranı daha iyi (%50.3 vs %38.0, p = 0.012) bulunmuştur. Bu sonuçlarla Sisplatin-Pemetrexed kombinasyonu kayda geçmiş ilk standart tedavi olduğu kabul edilmektedir (4,5).

İkinci büyük faz III çalışma ise, 250 hastanın çalışmaya alındığı EORTC / Kanada NCI çalışmasıdır. Bir diğer antifolat olan Raltitrexed'in sisplatinine eklenerek yapılan prospektif çalışmada, Sisplatin 80 mg/m² ve siplatin 80 mg/m²-raltitrexed 3 mg/m² karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da yanıt oranı (%23.6 vs %13.6, p = 0.056), genel sağkalım (11.4 ay vs 8.8 ay) ve 1 yıllık sağkalım (%46 vs %40, p = 0.048) kombinasyon kolunda daha üstün bulunmuştur (6).

Muers ve arkadaşlarının çalışmasında ise, (A) Aktif Semptom kontrolü (ASC),(B) Mitomisin-Vinblastin-Sisplatin-ASC ve (C) Vinorelbin-ASC kolları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ilerleyen dönemlerinde çalışma dizaynında bazı değişiklikler yapıldı. Medyan sağkalım her 3 kol arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla 7,6 ay vs 7.8 ay vs 8.4 ay, p=0.11). (7)

Bu çalışmanın sonucu, diğer faz II çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde vinorelbin'in de gelecekte malign mezotelyomada bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceği vurgulanmıştır. (7,8)

Abstract olarak sunulan prospektif randomize faz II bir çalışmada ise, Gemsitabin-sisplatin-Bevasizumab kombinasyonu Gemsitabin-Sisplatin ile karşılaştırılmış, 108 hastalık çalışmada medyan sağkalım yaklaşık 15 ay olarak bulunmuş, iki grup arasında fark saptanamamıştır. (9)

Neo-adjuvan KT ve ekstra-pleural pnömonektomi

Birçok küçük çalışmada etkinliği araştırıldı. Sisplatin-gemsitabin'in kullanıldığı faz II pilot bir çalışmada, operabl olgularda bu kombinasyonun güvenilir olduğu belirtilmiştir. EORTC 08031/MRC/SAKK çalışmasında ise; erken evre, PS uygun, hemitoraksa sınırlı hastalarda 3 kür sisplatin/pemetrexed verilmiş, PET/CT ile progresyon saptananlar çalışma dışı bırakılmış, diğerlerine cerrahi olarak extraplevral pnömonektomi ve RT uygulanmıştır. Sonuçları bekleniyor. (1,10)

III. Radyoterapi

MPM'da tek başına veya kombine modalite tedaviler içinde radyoterapi (RT) ile RT'nin yeralmadığı tedavi modalitelerini karşılaştıran randomize çalışmalar olmadığı için yeterince tanımlanamamıştır (UNG 2006). Radyoterapinin MPM'da kullanım alanları şunlardır:

- Küratif
Definitif
Adjuvan
Profilaktik
- Palyatif

Definitif RT: MPM radyasyona görece dirençli bir tümör olup, 70 Gy dozda bile progresyon gösterebilmektedir. Ayrıca genellikle hemitoraksı diffüz olarak tuttuğu için birçok kritik normal dokunun da (karşı akciğer, kalp, medulla spinalis, özofagus, karaciğer, dalak, böbrekler) ışınlama volümüne girmesi söz konusu olmakta ve bu durum yüksek dozlara ulaşmayı güçleştirmektedir. Tek başına verilen definitif RT'nin sağkalımı uzatmadığı gösterilmiştir (BALL 1990).

Adjuvan RT: RT'nin P/D ardından adjuvan kullanımının etkin olmadığı görülmüştür (GUPTA 2005). İleri evre hastalıkta ardında makroskobik hastalık bırakmayan cerrahi türü olan EPP sonrası kullanıldığında adjuvan RT'nin yararı ortaya çıkmaktadır. Rusch ve arkadaşlarının faz II çalışmasında EPP sonrası 54 Gy hemitorasik RT uygulanan hastalarda tedavi iyi tolere edilmiş ve medyan sağkalım evre I-II'de 33.8 ay, evre III-IV'de ise, 10 ay olarak gerçekleşmiştir (RUSCH 2001). EPP sonrası adjuvan RT'nin IMRT (YART) (Yoğunluk Ayarlı RT) ile verilmesi ile % 93 yerel kontrol ve % 55 3-yıllık hastaliksız sağkalım elde edilmiştir (STEVENS 2005). Öte yandan EPP sonrası adjuvan YART ile pulmoner morbidite ve mortalitenin artabileceğine ilişkin veriler mevcuttur (ALLEN 2006, RICE 2007). EPP sonrası adjuvan YART'ın adjuvan 3-boyutlu konformal RT'ye göre hedef volümü daha iyi kapsayabildiği ancak karşı akciğere dozu arttırdığı (V20 Gy'de % 20.5 artış) gösterilmiştir (KRAYENBUEHL 2007). Bu nedenle YART'da özellikle karşı akciğerin almasına izin verilen doz ileri düzeyde sınırlandırılmalıdır.

EPP sonrası adjuvan RT yanı sıra KT'nin de neoadjuvan veya adjuvan olarak eklenmesiyle uygulanan trimodalite tedavi ile MPM tedavisinde başarı arttırılmaya çalışılmaktadır. Trimodalite tedavi ile median sağkalım 19 ile 25,5 ay arasında değişmektedir (CERESOLI 2007).

Sonuç olarak, bimodalite veya trimodalite tedavi kapsamında EPP sonrası adjuvan RT ile ilgili randomize çalışma bulunmadığı için EPP sonrası adjuvan RT Faz II çalışma kapsamında önerilir. Adjuvan RT'nin hedef volümün toksisiteyi arttırmadan kapsanabilmesi için konvansiyonel RT yerine 3-boyutlu konformal RT ile

verilmesi gereklidir. YART'ın rutinde uygulanmasından önce YART'ın karşı akciğer toksisitesini azaltmaya yönelik daha fazla veri birikimine gereksinim vardır.

Profilaktik RT: Torasik girişimlerden sonra torasik traktus metastazlarını engellek amacıyla insizyon skarları ve tüp torakostomi portlarına yönelik profilaktik RT verilmesinin yararını araştıran 3 randomize çalışma vardır (BOUTIN 1995, BYDDER 2004, O'ROURKE 2005). Bunlardan yalnızca Boutin'in çalışmasında profilaktik RT'nin yararı gösterilebilmiştir. Bunun nedenleri ise şunlardır: 1) Olumsuz sonuçlanan 2 çalışmada torakoskopi portları dışında iğne biyopsisi yerleri de profilaktik olarak ışınlanmıştır. Oysa MPM'de ekilim girişiminin büyüklüğü ile orantılı olarak artmaktadır. 2) Olumsuz çalışmalardan birinde 3 fraksiyonda 21 Gy yerine tek fraksiyonda 10 Gy toplam doz kullanılmış olup, bu doz radyobiolojik olarak yeterince etkili değildir. 3) Boutin'in çalışmasının aksine olumsuz çalışmaların ikisinde de yeterli elektron enerjileri ve/veya yeterli alan büyüklüğü kullanılmamıştır.

MPM ile ilgili birçok ulusal rehberde önerilmesi, yeterli teknik ve doz kullanılarak yapılan ve olumlu sonuç veren randomize bir çalışmanın varlığı ve ülkemizde hastaların izlem güclüğü de göz önüne alınarak insizyon skarları ve torakoskopi portlarına mümkünse girişimden sonraki 15 gün içinde profilaktik RT verilmesi önerilir.

Palyatif RT: RT'nin dispne, disfaji, VCSS ve en çok da ağrıyı gidermeye yönelik etkin bir palyasyon aracı olduğu bilinmektedir (STRUKOWSKA 1999, CHAPMAN 2006). Bu nedenle gerek primer tümör gerekse metastazlara ilişkin semptomların palyasyonunda RT önerilir.

IV. Yeni Tedavi Yöntemleri

1. İmmünoterapi ve/veya kemoterapi kombinasyonu.
2. Fotodinamik tedavi.
3. Gen tedavileri.
4. Büyüme faktörü veya reseptörlere karşı selektif antagonistik tedavi .
5. Plörektomi + intraplevral kemoterapi + post-operatif sistemik kemoterapi + preventif radyoterapi uygulamalarıdır.
6. HİPEK.

V. Palyatif Tedavi Yöntemleri

1. Sık yapılan torasentez ile intraplevral sıvının boşaltılması.
2. Tüp torakostomi ve plöredezis.
3. VATS ile plöredezis.
4. Denver şantı uygulanması.
5. Göğüs duvarı, Vena Kava Superior ve beyin metastazlarında radyoterapi.
6. Ağrı tedavisinin uygulanması.

Kırsal alanlardaki barınma koşullarının düzeltilmesi ve beyaz toprağın kullanımının önlenmesi, bu hastalıktan korunmada yapılabilecek en önemli girişimlerden birisidir.

KAYNAKLAR

1. Akay H , Plevra hastalıklarında VATS'ın kullanımı. Endoskopi Cerrahi Kursları II. 17-19 Kasım 2000: 30-37.
2. Akay H, İnraplevral sıvılar. Klinik Bilimlere Giriş. Solunum Sistemi ve Gastro-İntestinal Sistem Hastalıkları. AÜ Tıp Fak. Bilimsel Yayınları Serisi. No.1 Antıp AŞ Ankara, 1996: 221-234 .
3. Akay H, Güngör A, Demirel T, İçöz V, Bacacı K. Dev Benign Lokalize Fibröz Mezotelioma. A.Ü.Tıp Fak. Mec 1991 ; 44: 627.
4. Emri S, Malign plevral mezotelyoma. Akkoçlu A, Öztürk C, eds.Akciğer kanseri. Multidisipliner yaklaşım. Toraks kitapları . Sayı.1 Bilimsel tıp yayın evi. Ankara,1999 : 207 - 218.
5. Emri S, Akbulut H, Zorlu F, Dinçol D, Akay H, Günger Y, İçli R. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2001;33 (2-3): 109-114 .
6. Emri S, Karakoca Y, Barış Y.İ, Zorlu R, Akyol K, Akay H. Preventive Irradiation After Invasive Diagnostic and Therapeutic Procedures in Malignant Pleural Mesothelioma. Chest 1996;109:1665.
7. Emri S, Kocagöz T, Olut A, Güngen Y, Mutti L, Barış YI, Simian virus 40 is no a co-factor in the pathogenesis of environmentally induced malignant pleural mesothelioma in Turkey. Anticancer Research, 2000 ; 20 : 891 - 894.
8. Özdemir O, Emri S, Karakoca Y, Sayınalp N, Akay H, Dünder S, Barış İ. Fibrinolytic System in Plasma and Pleural Fluid in Malignant Pleural Mesothelioma. Thoracic Research 84, 1996;2:121-128.
9. Rusch V W, Diffuse Malignant Mesothelioma Shields T W, In General Thoracic Surgery, fifth edt, vol.1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: Chapter 65 p:767-782.
10. Shields TW, Yeldani AV, Localized Fibrous Tumors of the Pleura. Shields T W, In General Thoracic Surgery, fifth edt, vol.1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: Chapter 64 p: 757-766 .
11. Ung YC, Yu E, Falkson C et al. The role of radiation therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. Radiother Oncol 2006;80:13-18.
12. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. Am J Clin Oncol. 1990 Feb;13(1):4-9.
13. Gupta V, Mychalczak B, Krug L et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1045-1052.
14. Rusch VW, Rosenzweig KE, Venkatraman ES et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:788-795.
15. Stevens C, Rice D, Forster K et al. IMRT after extrapleural pneumonectomy prevents local recurrence of mesothelioma. Lung Cancer 2005; 49(suppl 2):29a.
16. Allen AM, Czerminska M, Jañne PA et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:640-645.
17. Rice DC. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69 (2):350-7.
18. Krayenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment

- of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumonectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1593-9.
19. Ceresoli GL, Gridelli C, Santoro A. Multidisciplinary treatment of malignant pleural mesothelioma. *The Oncologist* 2007;12:850-863
 20. Boutin C, Rey F, Vialat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-758.
 21. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91:9-10.
 22. O'Rourke N, Curto Garcia J, McMenemin R et al. A randomized controlled trial of radiotherapy to mesothelioma drain sites. *Lung Cancer* 2005;49(suppl 2):226a.
 23. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W et al. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura. A single institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:511-516.
 24. Chapman E, Berenstein EG, Die'guezMet al. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003880.
 25. De Perrot M et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Onc* 2009; 27: 1413-18.
 26. Schippel PH et al. Malignant pleural mesothelioma: Surgical management of 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 257-64.
 27. Yan TD et al. Prognostic features of long-term survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1552-7.
 28. Borasio P et al. Malignant pleural mesothelioma: Clinicopathologic and survival characteristics in a consecutive series of 394 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 307-13.
 29. Opietz I et al. Local recurrence modal of malignant pleural mesothelioma for investigation of intrapleural treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 772-8.
 30. Lucchi M et al. A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy, pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II- III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31: 529-35.
 31. Rice DC et al. Extended surgical staging for potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1988-93.
 32. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007;62: suppl II: ii1-ii19.
 33. Robinson BWS et al. Malignant Mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
 34. Scherpereel A et al. Guidelines of the French speaking society for chest medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Resp Med* 2007; 101: 1265-76.
 35. Martin-Ucar AE et al. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:765-71.
 36. Schil PV et al. Malignant pleural mesothelioma: Staging systems. *Lung Cancer* 2005;49S1:s45-48.
 37. Stahel R et al. Neoadjuvant chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005;49S1:S69-70.
 38. Rice DC et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-93.
 39. Treasure T et al. The MARS trial: mesothelioma and radical surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;2006;5:58-9.

40. Moore AJ et al. Malignant mesothelioma. *Orph J Rare Dis* 2008;3;3-34.
41. Zellos L et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:453-8.
42. Fennell DA, Gaudino G, O'Byrne KJ, Mutti L, van Meerbeeck J. Advances in the systemic therapy of malignant pleural mesothelioma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 136-47.
43. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al. Cisplatin and gemsitabin reatment for malign mesothelioma: a Phase II study. *J Clin Oncol* 1999, 17 (1); 25-30.
44. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of Cisplatin and gemsitabin for malign mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 87 (5); 491-6.
45. Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet* 2008, 371; 1640-42.
46. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
47. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-89.
48. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al, on behalf of the MS01 Trial Management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94.
49. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912-17.
50. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR, et al. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 7526 (abstr).
51. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22:3451-3457

İndeks

A

Adjuvan Tedavi, 91
Adjuvan Tedavide Sonuç, 80, 87, 93, 96
Adjuvantlar (Koanaljezikler), 157
Ağrı, 153
Ağrı Kontrolü, 155
Akciğer Kanseri 1997 Uluslararası Evrelemesi, 16
Akciğer Kanserinde Palyatif Bakım, 143
Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme, 30
Akciğer kanseri olgusunda anoreksi-kaşeksi sendromu tanı ve tedavisi, 188
Akciğer Kanserlerinde Palyatif Tedavi, 175
Akciğer Kanserlerinde PET ve PET/BT Kullanımı, 34
Akciğer kanserli bir hastada dispne sebepleri, 162
Akut Ağrı, 154
Alterne KT/RT veya Ardışık KT/RT, 128
Anlık "Breakthrough" Ağrı, 154
Anoreksi-Kaşeksi Sendromu, 185

B

Beyin Metastazi, 53
Beyin Metastazlarında Tedavi, 177
Bisfosfonat Kullanımı, 139
Brakiterapi, 166
Brakiterapi Endikasyonları, 166

C

Cerrahi 64, 72
Cerrahi Tedavi, 204

D

Depresyon, 190
Depresyon ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar, 190
Dispne, 162
Dispne tedavisi için opioid lerin başlangıç dozları, 164

E

ECOG performans statusu, 100, 129

Eksternal RT'nin Uzak Metastazlardaki Palyatif Etkileri, 138
Elektrokoter ve Argon Plasma Koagülasyonu (APC), 165
Endobronşiyal Tedavi (EBT), 165
Endobronşiyal Tıkayıcı Lezyonlar, 139
Epidemiyoloji ve Etiyoloji, 3, 117, 197
Erken Evre Hastalıkta Cerrahi, 129
Eski Evreleme, 16
Eski TNM Sınıflaması, 17
Eşzamanlı KT/RT, 127
Eş-Zamanlı Toraks RT İçin Aranması Gereken Kriterler, 128
Etiyoloji, 198
Evre Değişiklikleri, 84
Evre II, 84
Evre IIIA, 89
Evre IIIB, 93
Evre I (T1aN0M0, T1bN0M0, T2aN0M0), 76
Evreleme, 33, 121
Evreleme Değişkenleri, 84

F

Farmakolojik Ağrı Tedavisi, 156
Farmakolojik Tedavi, 163
Farmakolojik tedavi yöntemleri, 147

G

Genel Bilgiler, 4
Göğüs Tüpü Drenajı, 170

H

Hangi opioid ?, 158
Hasta Seçimi, 138
Hemoptizi, 150
Hemoptizi oluş mekanizmaları, 150
Hemoptizi tedavi yaklaşımı, 152
Hipertermik Perfüzyon Kemoterapisi, 205
Histopatolojik Tanı, 31
Histopatolojik Tanı İçin Değerlendirmeye Gelebilecek Materyaller, 5

- I**
- İkinci Seçim Tedavi Süresi, 138
İnsidans, 197
İntraoperatif Evreleme, 22
İntraoperative Kapsül Pozitif Lenf Nodları, 25
İntraoperative lenf nodu değerlendirme yöntemleri, 24
İntraplevral Fibrinlizis, 172
İnvaziv Evreleme, 41, 122
İzole Adrenal Metastaz, 111
- K**
- Kalıcı Plevral Kateterler, 170
Kanser ağrısında nonfarmakolojik girişimler, 160
Kanser Ağrısının Değerlendirmesi, 154
Karaciğer Metastazı, 53
Kardiyovasküler Yeterlilik, 58, 123
Kaygı ve Korku, 191
Kemik Metastazı, 52, 110
Kemik Metastazlarında Radyoterapi, 180
Kemoprevansiyon Ajanları, 112, 139
Kemoradyoterapi, 74
Kemoterapi, 74
Kemoterapi Sonrası Cerrahi, 73
KHDAK'nda takip ve yeniden evrelemede PET/BT, 37
KHDAK Tedavisi, 72
KHK'de İmmunhistokimya, 14, 119
Kimyasal Plörodezis, 170
Klinik Bulgular, 198
Klinik-Radyolojik Evreleme, 33, 121
Klinik ve Radyolojik Tanı, 30
Konsensus önerileri, 36, 37, 38, 66
Korunma ve Tarama, 3, 117
Kronik Ağrı, 154
Kryoterapi 166
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, 115
Küçük Hücreli Akciğer Kanselerinde FDG-PET, 37
Küçük Hücreli Akciğer Karsinomunda Patoloji, 14
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, 1
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanselerinde Tedavi 72
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanselerinde Özel Durumlar, 109
- Küratif Amaçla Tedavi Edilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanselerinin Takibi, 112
Kurtarıcı Tedavi, 137
- L**
- Laser, 167
Lokal İleri Hastalıkta Standart Tedavi Yaklaşımı, 96
Lokal Rekürren veya Uzak Metastatik Hastalık, 103
- M**
- Malign Plevral Effüzyonlar, 169
Malign Plevral Mezotelyoma, 195
Malign plevral mezotelyomada erken dönem fizik muayene bulguları, 199
Malign Plevral Mezotelyomada Evreleme, 202
Malign plevral mezotelyomada (MPM) semptomlar, 199
Malign Plevral Mezotelyoma'da (MPM) Sistemik Tedavi, 206
Malign Plevral Mezotelyoma'da Tedavi Yöntemleri, 203
M Değerleri, 203
Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri, 110
Metastazların Değerlendirilmesinde Görüntüleme Yöntemleri, 52
Morfolojik ve İmmunhistokimyasal Değerlendirme, 6
MPM'da BT bulguları, 200
MPM'da sağ kalım üzerine olumlu etkisi olan prognostik faktörler, 203
MPM'de evreleme, 202
M (Uzak metastaz), 20, 56
- N**
- N (Bölgesel lenf bezleri), 20, 56
N Değerleri, 203
Neo-adjuvan KT ve ekstra-pleural pnömonektomi, 207
Neoadjuvan tedavi sonrası yeniden evreleme, 36
Nonfarmakolojik Tedavi, 162
Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri, 145
Non-opioid Analjezikler, 156

Nöropatik ağrı, 153
Nosiseptif ağrı, 153

O

Oksijen, 162
Öksürük, 145
Öksürük Tedavisi, 145
Öneriler, 164, 182, 193
Opoidler, 158

P

Palyatif Tedavi Yöntemleri, 209
Patoloji, 117, 200
Patoloji ve doğal seyir, 4
Plevra-Akciğer Metastazı, 54
Plöroperitoneal şant, 171
Preoperatif Değerlendirme, 58, 123
Profilaktik Kranial Radyoterapi, 127
Prognostik ve Prediktif Belirleyiciler, 9
Prognoz Değerlendirmesi, 61, 124

R

Radyolojik Bulgular, 199
Radyolojik Evreleme, 33
Radyoterapi, 72, 138, 208
Radyoterapi Optimizasyonu, 98
Refrakter Hastalık, 111
Rekürren Akciğer Kanserini Önlemek için
Yaşam Şeklinde Yapılması Gereken
Değişiklikler, 112, 139
Rezeke edilemez hastalarda önerilen tedavi
seçenekleri, 99

S

Sağ taraf ameliyatlarında, 76
Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri, 110
Senkron ve Metakron Beyin Metastazı, 109
Sistemik opioid uygulamada alternatif
yollar, 159
Sınırlı Hastalık, 124
Soliter Pulmoner Nodül, 61
Soliter pulmoner nodül değerlendirilmesinde
PET/BT, 38
Sol taraf ameliyatlarında, 77

Solunum Fonksiyonları, 58, 123
Sonuç, 130, 137, 167
Sonuç olarak, 148
Spinal Kord Basısı, 182
Spinal kord basısı için öneriler, 183
Spinal kord basısının semptomatik
tedavisinde temel noktalar, 182
Stentler, 167
Superior Sulkus Tümörleri, 95
Sürenal Metastazı, 53

T

Takip, 139
Talk Plörodezis, 171
Tanı, 119, 187, 201
Tanım, 145
Tarama, 61
T Değerleri, 202
Tedavi, 124, 150, 187
Tedavi Özeti, 127, 136
Terapötik Torasentez, 170
TNM Sınıflaması, 54
Tolerans, Fiziksel Bağımlılık, "Addiction"-
Psikolojik Bağımlılık, 159
T (Primer tümör), 19, 55
Travma Sonrası Stres Bozukluğu, 192
Türkiye'de bulunan SNRI'lar ve mutad
dozlar, 191

U

Uykusuzluk, 192
Uzak Metastatik Hastalığın Evrenmesi, 52

V

VALC Study Group Evrelemesi, 122
Vena Cava Superior Sendromu, 184

Y

Yaşlı Hastalar, 136
Yaygın Hastalık, 134
Yeni Evreleme, 19, 55
Yeni Tedavi Yöntemleri, 209
Yorgunluk, 192

