

**MEME,  
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM,  
AKCİĞER,  
KANSERLERİNDE**  
**Tanı - Tedavi - Takip**

*Antalya Konsensusu 2003*

Editörler

Prof. Dr. Adnan Aydın

Prof. Dr. Erkan Topuz



Nobel Tıp Kitabevleri

# **MEME, GASTROİNTESTİNAL SİSTEM, AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI - TEDAVİ - TAKİP**

**Antalya Konsensusu  
2003**

***EDİTÖRLER:***

Prof. Dr. Adnan Aydın - Prof. Dr. Erkan Topuz

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü  
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**2004**

**NOBEL TIP KİTABEVLERİ**

© 2004 NOBEL TIP KİTABEVLERİ

**MEME, GASTROİNTESTİNAL SİSTEM,  
AKCİĞER KANSERLERİNDE  
TANI - TEDAVİ - TAKİP  
Antalya Konsensusu - 2003**

Prof. Dr. Adnan Aydın - Prof. Dr. Erkan Topuz

ISBN: 975-420-323-7

Bu kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik vb.ler kopya edilemez) her hakkı NOBEL TIP KİTABEVLERİ Ltd. Şti'ne aittir.

**NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.**

**Merkez:** Millet Cad. 111 Çapa-İstanbul  
Tel: (0212) 632 83 33 (PBX)  
Fax: (0212) 587 02 17

**Şube:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı  
Cerrahpaşa-İstanbul  
Tel: (0212) 586 17 58

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

**Ankara:** MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı  
Halk Sok. No 5. Sıhhiye Ankara  
Tel: (0312) 431 16 33

**İzmir:** Güven & Nobel Tıp Kitabevleri  
SSK İş Hanı, P. 18 Konak-İzmir  
Tel: (0232) 425 27 58

**Bursa:** Güneş & Nobel Tıp Kitabevi  
Altınparmak Cad. Burç Pasajı, Bursa  
Tel: (0224) 222 24 44

**Adana:** Nobel Tıp Kitabevi  
Adnan Kahveci Bulvarı 31/C Adana  
Tel: (0322) 233 00 29

**Samsun:** Nobel Tıp Kitabevi  
Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı/Samsun  
Tel: (0362) 435 08 03  
Fax: (0362) 435 04 90

**Düzenleme** : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.  
AKAY, M.C.  
**Baskı / Cilt** : Nobel Matbaacılık

## İÇİNDEKİLER

<b>MEME KANSERİ</b> .....	1
<b>GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİ</b> .....	39
MİDE KANSERİ .....	41
KOLON KANSERİ .....	47
REKTUM KANSERİ .....	53
<b>KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ</b> .....	61
<b>KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ</b> .....	97
<b>EK: KAYNAK OLAN VERİLERİN KANIT DÜZEYİ VE ÖNERİ DERECEŚİ</b> .....	113

## ÖNSÖZ

Kanser tanı ve tedavisi dünyada hızla gelişmektedir. Bu gelişmeler ışığında ülkemizdeki tedavi farklılıklarını en aza indirmek gerekliliği doğmuş ve 1. Ulusal Konsensus Toplantısı Antalya'da Aralık 2002'de yapılmıştır.

Türkiye çapında ilk defa yapılan multidisipliner toplantıda kanserle ilgilenen tüm hekimlerin ortak bir noktada buluşması amaçlanmıştır. Konsensus sonrası hazırlanan taslak rapor, eğitim hastaneleri ve üniversitelerin medikal onkoloji bilim dallarına, radyasyon onkolojisi, genel cerrahi, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi anabilim dallarına gönderilmiş ve değerlendirilmesi istenmiştir. Aynı taslak 140 konuşmacı ve panel başkanlarına gönderilerek ek önerileri sorulmuştur. Bilim, anabilim dalları, konuşmacı ve panel başkanlarından gelen öneriler değerlendirilmiş ve gerekli değişiklikler kitabın son haline eklenmiştir.

Üç yılda bir tekrarlanması planlanan konsensus toplantıları sonucunda alınan kararlar, hastaların tedavi ve takiplerinin ortak bir rehber ile yapılmasına yardımcı olacaktır.

**Prof. Dr. Erkan Topuz**

**Prof. Dr. Adnan Aydın**

## KATILAN MERKEZLER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ANKARA ATATÜRK SANATORYUMU  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ GEVHER NESİBE TIP FAKÜLTESİ  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ ANKARA  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ İSTANBUL  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HASEKİ HASTANESİ  
HAYDARPAŞA SİYAMİ ERSEK HASTANESİ  
HEYBELİADA SANATORYUMU  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
METROPOLİTAN FLORANCE NIGHTINGALE HASTANESİ  
SSK OKMEYDANI EĞİTİM HASTANESİ  
SSK SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI HASTANESİ  
ŞİŞLİ ETFAL HASTANESİ  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI HASTANESİ  
100. YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

## **KONSENSUS KOORDİNATÖRLERİ**

Dr. Erkan Topuz

Dr. Adnan Aydın

## **YARDIMCI KOORDİNATÖRLER**

Dr. Turhan ECE (Akciğer)

Dr. Dursun BUĞRA (GİS)

Dr. Sevil BAVBEK (GİS)

Dr. Ahmet KİZİR (GİS)

Dr. Esra KAYTAN (Sekreteryaya)

Dr. Sezer SAĞLAM (Sekreteryaya)

## **DÜZENLEME KURULU**

(Alfabetik sırayla)

Dr. Adnan AYDINER

Dr. Sevil BAVBEK

Dr. Dursun BUĞRA

Dr. Hakan ÇAMLICA

Dr. Maktav DİNÇER

Dr. Turhan ECE

Dr. Esra KAYTAN

Dr. Ahmet KİZİR

Dr. Ethem Nezih ORAL

Dr. Sezer SAĞLAM

Dr. Erkan TOPUZ

Dr. Cemalettin TOPUZLU

## BAŞKANLAR

(Alfabetik sırayla)

Dr. Gülден Acunaş  
Dr. Atilla Akkoçoğlu  
Dr. Ali Akyüz  
Dr. Işık Aslay  
Dr. Lale Atahan  
Dr. Fazıl Aydın  
Dr. Adnan Aydınır  
Dr. Sevil Bavbek  
Dr. Türker Bulut  
Dr. Evin Büyükdunal  
Dr. Yılmaz Büyükduncu  
Dr. Ali Cengiz  
Dr. Muharrem Çelik  
Dr. Güven Çetin  
Dr. Saadetdin Çıkrıkçoğlu  
Dr. Fuat Demirelli  
Dr. Ahmet Demirkazık  
Dr. Dilek Dinçol  
Dr. Turhan Ece  
Dr. Salih Emre  
Dr. İbrahim Egehan

Dr. İbrahim Güllü  
Dr. Atilla Gürses  
Dr. Ayfer Haydaroğlu  
Dr. Abdullah İğci  
Dr. Oktay İncekara  
Dr. Altan İplikçi  
Dr. Göksel Kalaycı  
Dr. Ahmet Karadeniz  
Dr. Şevket Kavukçu  
Dr. Mustafa Keçer  
Dr. Münir Kınay  
Dr. Ahmet Kizir  
Dr. Sedat Koca  
Dr. Leyla Memiş  
Dr. Mahmut Müslümanoğlu  
Dr. Sait Okkan  
Dr. Ahmet Öber  
Dr. Ahmet Özbal  
Dr. Ahmet Özet  
Dr. Vahit Özmen  
Dr. Can Öztürk

Dr. Yücel Pak  
Dr. Ali Pamir  
Dr. Semra Paydaş  
Dr. İskender Sayek  
Dr. Ayla Sayın  
Dr. Necmettin Sökdücü  
Dr. İlkey Şimşek  
Dr. Erkan Topuz  
Dr. Cemalettin Topuzlu  
Dr. Gökhan Töre  
Dr. Atadan Tunacı  
Dr. Serdar Turhal  
Dr. Metin Ünal  
Dr. Necdet Üskent  
Dr. Mustafa Yaman  
Dr. Mustafa Yaylacı  
Dr. Rasih Yılmaz  
Dr. Dilek Yılmazbayhan  
Dr. İdris Yücel  
Dr. Abdullah Zorluoğlu

## KONUŞMACILAR

(Alfabetik sırayla)

Dr. Koray Acarlı  
Dr. Hakan Akbulut  
Dr. Tark Akçal  
Dr. Süleyman Alıcı  
Dr. Sedat Altın  
Dr. Andaç Argon  
Dr. Sevil Bavbek  
Dr. Uğur Berberoğlu  
Dr. Nuran Beşe  
Dr. İlknur Birkay Görkem  
Dr. Dursun Buğra  
Dr. Rıza Çetingöz  
Dr. Gökhan Demir  
Dr. Kadir Demir  
Dr. Şükrü Dilege  
Dr. Maktav Dinçer  
Dr. Fazilet Dinçbaş  
Dr. Dilek Dinçol  
Dr. Sabri Ergüney  
Dr. Melek Erkişi  
Dr. Mehmet Füzun

Dr. Melahat Garipağaoğlu  
Dr. Erdem Göker  
Dr. Nilüfer Güler  
Dr. Bahadır Güllüoğlu  
Dr. Hamdi Güngel  
Dr. Adem Güngör  
Dr. Tayfun Karahasanoğlu  
Dr. Esra Kaytan  
Dr. Abut Kebudi  
Dr. Altan Kır  
Dr. Ahmet Kizir  
Dr. Ayhan Kuzu  
Dr. Seden Küçücük  
Dr. Nil Molinas  
Dr. Mahmut Müslümanoğlu  
Dr. E. Nezih Oral  
Dr. Mustafa Özgüroğlu  
Dr. Serdar Özkök  
Dr. Vahit Özmen  
Dr. İzzet Rozanes  
Dr. Pınar Saip

Dr. Taflan Salepci  
Dr. Mustafa Samur  
Dr. Gürsel Soybir  
Dr. Selman Sökdmen  
Dr. İsmet Şahinler  
Dr. Mehmet Şen  
Dr. Levent Tabak  
Dr. Faruk Taş  
Dr. Alper Toker  
Dr. Cemalettin Topuzlu  
Dr. Mehtap Tunacı  
Dr. Sıtkı Tuzlalı  
Dr. Cem Uzal  
Dr. Meftun Ünsal  
Dr. Şuayip Yalçın  
Dr. Sümer Yamaner  
Dr. Ferah Yıldız  
Dr. Mustafa Yüksel  
Dr. Fulden Yumuk





**MEME KANSERİ**  
**ANTALYA KONSENSUSU**  
**2003**

# TANI ve EVRELEME

## MEME KANSERİNDE 1997 AJCC TNM SINIFLANDIRMASI ve EVRELEME

**Tablo 1.** Meme Kanserinde American Joint Committee on Cancer'in Eski (1997) TNM Sınıflandırması ve Evreleme.

### PRİMER TÜMÖR

**T**

- T<sub>x</sub>** Primer tümör tayin edilememektedir  
**T<sub>0</sub>** Primer tümöre ait bulgu yoktur  
**T<sub>is</sub>** Karsinoma in situ; intraduktal karsinoma, lobular karsinoma in situ veya beraberinde tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı

*Not: Beraberinde tümör boyutu ölçülebilen Paget hastalığı boyutlarına göre evrelendirilir*

- T<sub>1</sub>** Tümörün en büyük boyutu 2.0 cm'den küçük  
**T<sub>1mic</sub>** Mikroinvazyon 0.1 cm'den daha küçük  
**T<sub>1a</sub>** Tümörün en büyük boyutu 0.1 cm'den büyük, 0.5 cm'den küçük  
**T<sub>1b</sub>** Tümörün en büyük boyutu 0.5 cm'den büyük, 1.0 cm'den küçük  
**T<sub>1c</sub>** Tümörün en büyük boyutu 1.0 cm'den büyük, 2.0 cm'den küçük

**T<sub>2</sub>** Tümörün en büyük boyutu 2.0 cm'den büyük, 5.0 cm'den küçük

**T<sub>3</sub>** Tümörün en büyük boyutu 5.0 cm'den büyük

**T<sub>4</sub>** (a) göğüs duvarı veya (b) cilde invazyon gösteren herhangi büyüklükteki tümör,

*Not: Kaburgalar, interkostal kaslar veya serratus anterior kası göğüs duvarına aittir, fakat pektoral kas göğüs duvarına ait değildir.*

- T<sub>4a</sub>** Göğüs duvarına yayılım  
**T<sub>4b</sub>** Ödem (peau d'orange) veya meme cildinin ulserasyonu veya aynı memedeki satellit nodülü  
**T<sub>4c</sub>** Her ikisi (T<sub>4a</sub> ve T<sub>4b</sub>)  
**T<sub>4d</sub>** İnflamatuvar karsinoma

### BÖLGESEL LENF NODLARI

#### Klinik Sınıflandırma

**N**

- N<sub>x</sub>** Bölgesel lenf nodları saptanamıyor (önceden çıkartılmış olması gibi)  
**N<sub>0</sub>** Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok  
**N<sub>1</sub>** İpsilateral lenf noduna (larına) mobil metastaz varlığı  
**N<sub>2</sub>** İpsilateral lenf noduna (larına) fikse metastaz varlığı, lenf nodları birbirlerine veya diğer dokulara yapışık olabilir  
**N<sub>3</sub>** İpsilateral internal mammaryan lenf noduna (larına) metastaz varlığı

#### Patolojik Sınıflandırma

- pN<sub>x</sub>** Bölgesel lenf nodları saptanamıyor (önceden çıkartılmış olması gibi)  
**pN<sub>0</sub>** Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok  
**pN<sub>1</sub>** İpsilateral lenf noduna (larına) mobil metastaz varlığı  
**pN<sub>1a</sub>** Sadece mikrometastaz (0.2 cm'den küçük olması)  
**pN<sub>1b</sub>** Herhangi bir metastazın 0.2 cm'den büyük olması  
**pN<sub>1c</sub>** 1 ila 3 lenf noduna metastaz, hepsi 0.2 cm'den küçük ve tümünün en büyük boyutu 2.0 cm'den küçük  
**pN<sub>1d</sub>** 4 veya daha fazla lenf noduna metastaz ve hepsi 0.2 cm'den küçük ve tümünün en büyük boyutu 2.0 cm'den küçük  
**pN<sub>1e</sub>** En büyük boyutu 2 cm'den küçük olan ve lenf nodu kapsülünü aşan metastaz  
**pN<sub>1f</sub>** En büyük boyutu 2 cm veya daha fazla olan lenf noduna metastaz  
**pN<sub>2</sub>** İpsilateral lenf noduna (larına) fikse metastaz varlığı, lenf nodları birbirlerine veya diğer dokulara yapışık olabilir  
**pN<sub>3</sub>** İpsilateral internal mammaryan lenf noduna (larına) metastaz varlığı

### UZAK METASTAZ

- M<sub>x</sub>** Uzak metastaz saptanmadı  
**M<sub>0</sub>** Uzak metastaz yok  
**M<sub>1</sub>** Uzak metastaz var (ipsilateral supraklavikular lenf noduna yayılım metastaz kabul edilir)

**M**

### MEME KANSERİNDE EVRELEME

Evre	T	N	M
Evre 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Evre I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Evre IIA	T <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Evre IIB	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Evre IIIA	T <sub>0</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Evre IIIB	T <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	Herhangi T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
EvreIV	Herhangi T	Herhangi N	M <sub>1</sub>

## MEME KANSERİNDE YENİ TNM SINIFLANDIRMASI ve EVRELEME

Mammografik tetkiklerin yaygınlaşması, sentinel lenf nodu diseksiyonu ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invazif meme kanserlerinin daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen değişimler evreleme sisteminde yenilik gereksinimini doğurmuştur. Meme Kanseri Çalışma Grubu iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme yolundaki çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'ne sunmuştur.

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin altıncı baskısında yer alan son evreleme sisteminde farklılıklar şöyle özetlenebilir:

1. Mikrometastazların izole tümör hücrelerinden ayrımı boyut faktörüne dayandırılmıştır. Histolojik olarak habaset kriterlerinin görülmesi tanıyı desteklemekle birlikte zorunlu kılınmamıştır.
2. Sentinel lenf nodu diseksiyonu, immunhistokimyasal ve moleküler tanı yöntemleri ile ilgili yeni maddeler eklenmiştir.
3. Tutulan lenf nodu sayısı nodal evrelendirmede asıl kriter olarak kabul edilmiştir. Hastalıklı lenf nodlarının tanısında hematoksilen-eozin boyaması tercih edilir. Ancak immunhistokimyasal yöntemler de kullanılabilir.
4. İnfraklaviküler lenf nodlarının tutulumu N3 olarak evrelemeye eklenmiştir.
5. İnternal mamarya lenf nodlarının durumu tanı yöntemi ve aksiller lenf nodları ile birlikteliği dikkate alınarak yeniden sınıflandırılmıştır. Rutin radyolojik inceleme yöntemleri ile görüntülenemeyen veya fizik muayene ile saptanamayan, ancak sentinel lenf nodu diseksiyonu sonucu patolojik yöntemlerle belirlenen mikroskopik tutulum N1 olarak kabul edilmiştir. Lenfosintigrafi dışında radyolojik yöntemlerle görüntülenebilen veya klinik olarak makroskopik tutulum gözlenen internal mamarya lenf nodu N2; eğer berabere aksiller lenf nodu tutulumu da varsa N3 olarak sınıflandırılmıştır.
6. Supraklaviküler lenf nodu tutulumu yeni evrelendirmede N3 olarak sınıflandırılmıştır. Yeni kriterlerin getirilmesine yönelik gerekçelere aşağıda değinilmiştir.

### *Mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri*

Lenf nodlarında 2.0 mm'nin altında olan tümöral infiltrasyon varlığı eski evreleme sisteminde pN1 olarak sınıflandırılmaktaydı. Son yıllarda patoloji alanında RT-PCR gibi modern tanı yöntemlerinin ve moleküler incelemelerin yaygınlık kazanması sonucu nodal yapı içinde tek bir kanser hücresinin de belirlenebildiğini gözlemlemekteyiz. Bu antitenin klinik önemi bilinmemektedir. Ayrıca mikrometastaz ve izole tümör hücresi arasındaki sınırı belirleyen net sınırlar henüz çizilememiştir. Bu nedenle son evrelemede 0.2 mm ile 2.0 mm arası lezyonlar mikrometastaz (N1mic), 0.2 mm'den küçük lezyonlar ise izole tümör hücreleri olarak kabul edilmiştir. İzole tümör hücrelerinin bu hastalarla ilgili yeni veriler elde edilene dek "nod negatif (N0)" grupta ele alınmalarına karar verilmiştir. Sadece immunhistokimyasal yöntemle saptanan nodal metastazlar için N0(i+), RT-PCR ile tanısı konan nodal metastazlarda ise N0(mol+) ifadesi eklenmiştir.

### *Tutulan lenf nodu sayısı ve aksilla dışı lenf nodları*

Önceki evrelemede sayıya bakılmaksızın tüm nodal metastazlar N1 olarak kabul edilmekteydi. Son yıllarda yapılan büyük çalışmalarda sağkalım farkları dikkate alınarak tutulan lenf

nodları sayılarına göre yeniden gruplandırıldı. Buna göre 1-3 nod arası N1, 4-9 arası N2, 10 ve 10'dan fazla nodal metastaz ise N3 olarak sınıflandırıldı.

İnfraklaviküler lenf nodları ise N3 olarak evrelendi. İnternal mamarya (İM) lenf nodları konusunda yapılan çalışmalarda bu nodal bölgenin tutulduğu hastalarda prognozun aksiller tutulum ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu nedenle yeni evrelemede İM tutulumu aksiller metastaz ile birlikte ele alındı. Buna göre, klinik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tanısı konan İM lenf nodları beraberinde aksilla metastazı yoksa N1b, 1-3 aksilla nodu tutulmuşsa N1c, 3'den fazla arası aksiller tutulum varsa N3b olarak sınıflandırıldı. Radyolojik görüntüleme yöntemleriyle veya fizik muayene ile tutulumu gösterilebilen İM nodları beraberinde aksiller metastaz yoksa N2b, varsa N3b olarak gruplandırıldı.

Supraklaviküler lenf nodu metastazının eski evrelemede M1 olarak sınıflandırılması bu grupta yer alan hastaların yetersiz tedavi edilmelerine neden olmuştur. Oysa bu konudaki çalışmalar supraklaviküler metastazlı hastaların prognozunun lokal ileri (evre IIIB) evre hastalara benzer olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle son evreleme sisteminde supraklaviküler lenf nodu metastazı N3c olarak sınıflandırıldı. N3 nodal gruptaki hastalar evre IIIC olarak yeni bir evreye dahil edildiler.

### *Sentinel lenf nodu diseksiyonu*

Tümör çapı küçük olan hastalarda (T1, T2) son yıllarda sentinel lenf nodu biyopsisi deneyimli merkezlerde standart olarak uygulanmaktadır. Ancak, sentinel nodun tek tutulan nod olduğu durumlarda veya sentinel lenf nodunun mikroskopik tutulumunda aksiller diseksiyonun tam olarak yapılmamasının sağkalım üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda sürmekte olan çalışmaların sonuçları alınana dek kesin yargılara varmak mümkün değildir. Yeni sınıflandırmada sadece sentinel lenf nodu diseksiyonu ile nodal evrelendirmesi yapılan hastalar için "sn" ifadesi eklenmiştir.

### *Histolojik Grad*

Histolojik gradın sağkalım üzerine etkisinin belirgin olarak kanıtlanmış olmasına karşın bu faktörün TNM sınıflandırma sistemine ne ölçüde katılabileceği konusu netlik kazanmamıştır. Büyük tümörler genellikle yüksek gradlı olduğu ve adjuvan kemoterapi hemen her zaman önerildiği için bu grupta sorun yoktur. Ancak küçük tümörlerde histolojik gradı dikkate alarak tedavi konusunda bir öneride bulunmak için yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır. Bu nedenle son sistemde de histolojik grad evrelemeye katılmamıştır.

### *Sonuç*

Meme kanserinin yeni evreleme sistemi Tablo 2'de özetlenmiştir. Son yıllarda sıklıkla kullanılan ancak prognostik önemi henüz kanıtlanamamış olan moleküler belirteçlerin yöntemlerinde standardizasyon sağlandığı takdirde ilerleyen yıllarda sınıflandırmaya katılmaları söz konusu olabilir.

Tablo 2. Meme Kanserinde 2002 yılı TNM Sınıflandırması ve Evreleme Sistemi.

<b>PRİMER TÜMÖR</b>		<b>MEME KANSERİNDE EVRELEME</b>				
<b>T</b>	T <sub>x</sub> Değerlendirilemeyen primer tümör	<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	
	T <sub>0</sub> Primer tümöre ait bulgu yok					
	T <sub>is</sub> İn situ karsinom					
	T <sub>is</sub> (DCIS) Duktal karsinom in situ					
	T <sub>is</sub> (LCIS) Lobüler karsinom in situ					
	T <sub>is</sub> (Paget) Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)					
	T <sub>1</sub> En büyük çapı ≤ 2.0 cm tümör					
	T <sub>1mic</sub> En büyük çapı ≤ 0.1 cm mikroinvazif tümör					
	T <sub>1a</sub> Tümör çapı > 0.1 cm, ancak ≤ 0.5 cm					
	T <sub>1b</sub> Tümör çapı > 0.5 cm, ancak ≤ 1.0 cm					
	T <sub>1c</sub> Tümör çapı > 1.0 cm, ancak ≤ 2.0 cm					
	T <sub>2</sub> Tümör çapı > 2.0 cm, ancak ≤ 5.0 cm					
	T <sub>3</sub> Tümör çapı > 5.0 cm					
	T <sub>4</sub> Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör					
	A. göğüs duvarı					
B. cilt						
T <sub>4a</sub> Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım						
T <sub>4b</sub> Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satelit cilt nodülleri						
T <sub>4c</sub> T <sub>4a</sub> ve T <sub>4b</sub>						
T <sub>4d</sub> Enflamatuvar karsinom						
<b>BÖLGESEL LENF NODLARI</b>						
<b>N</b>	<b>Klinik Sınıflandırma</b>					
	N <sub>x</sub> Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum					
	N <sub>0</sub> Bölgesel lenf nodu metastazı yok					
	N <sub>1</sub> Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı					
	N <sub>2</sub> Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz					
	N <sub>2a</sub> Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı					
	N <sub>2b</sub> Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz					
	N <sub>2</sub> Ipsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı					
	N <sub>2a</sub> Ipsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı					
	N <sub>2b</sub> Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı					
	N <sub>2c</sub> Supraklaviküler lenf nodu metastazı					
	<b>Patolojik Sınıflandırma</b>					
	pN <sub>x</sub> Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları					
	pN <sub>0</sub> Bölgesel lenf nodu metastazı yok					
	pN <sub>0(i-)</sub> Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (-)					
pN <sub>0(i+)</sub> Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı ≤ 0.2 mm						
pN <sub>0(moz-)</sub> Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (-)						
pN <sub>0(moz+)</sub> Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (+)						
<b>pN<sub>1</sub></b>						
pN <sub>m</sub> Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı >0.2 mm, ≤ 0.2 mm						
pN <sub>1</sub> 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz						
pN <sub>1a</sub> 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu						
pN <sub>1b</sub> Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz						
pN <sub>1c</sub> 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz						
<b>pN<sub>2</sub></b> 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum						
pN <sub>2a</sub> 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm						
pN <sub>2b</sub> Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum						
<b>pN<sub>3</sub></b> 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı						
pN <sub>3a</sub> 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı						
pN <sub>3b</sub> Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı						
pN <sub>3c</sub> Supraklaviküler lenf nodu metastazı						
<b>M</b>	<b>UZAK METASTAZ</b>					
	M <sub>x</sub> Değerlendirilemeyen uzak metastaz					
	M <sub>0</sub> Uzak metastaz yok					
	M <sub>1</sub> Uzak metastaz var					

## MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ ÖNCESİ TETKİKLER (T1-T2/N0-1) (1997 AJCC evrelemesine göre)

- Hikaye & Fizik inceleme
- Tam kan sayımı, trombosit sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer X-ray
- Diagnostik bilateral mammografi, gerekirse ultrasonografi
- Histolojik tanı-Patoloji konsültasyonu
- Tümör ER/PR durumu ve c-erbB2 durumu (preoperatif olarak bilinmesi bazı özel durumlarda gerekebilir)
- Meme koruyucu cerrahide opsiyonel olarak meme MRI
- Lokalize semptomlar veya alkalen fosfataz yüksekliğinde kemik sintigrafisi

## MEME KANSERİNDE LOKAL TEDAVİ ÖNCESİ TETKİKLER (EIIIA-IIIB) (1997 AJCC evrelemesine göre)

- Hikaye & Fizik inceleme
- Tam kan sayımı, trombosit sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer X-ray
- Diagnostik bilateral mammografi, gerekirse ultrasonografi
- Histolojik tanı-Patoloji konsültasyonu
- Tümör ER/PR durumu ve c-erbB2 durumu
- Meme koruyucu cerrahide opsiyonel olarak meme MRI
- Kemik sintigrafisi
- Abdominal BT veya US veya MRI

## ERKEN EVREDE SİSTEMİK TEDAVİ ÖNCESİ TETKİKLER

- Cerrahi tedavi öncesinde akciğer filmi, kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografisi tetkikleri eksik olan hastalarda sistemik tedavi öncesi bu tetkikler tamamlanır. Sistemik adjuvan tedaviye cerrahiden sonra 6 hafta içinde mutlaka başlanmalıdır. Bu nedenle, **tetkikler adjuvan sistemik tedavinin gecikmesine neden olmamalıdır** (Özellikle reseptör negatif hastalarda adjuvan sistemik tedavinin üç haftada başlanması önerilmektedir). Prognostik ve prediktif faktörlerin sistemik tedavinin kararından önce bilinmesi gereklidir.
- Sistemik tedavi öncesinde hastaların böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımına bakılmış olmalıdır (cerrahi öncesinde yapılmış olan tetkikler, hastanın yeni bir sorunu yoksa, klinik olarak bu tetkiklerin istenmesini gerektirecek sorun yoksa ve tetkikler sistemik tedaviden önce 4 hafta içinde yapılmışsa tekrar istenmeyebilir). Antrasiklinli tedavi kullanılacak hastalarda kalp fonksiyonları değerlendirilmelidir.

## REKÜRREN MEME KANSERİNDE TETKİKLER

- Hikaye & Fizik inceleme
- Tam kan sayımı
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Akciğer X-ray

## **8 • MEME KANSERİ - ANTALYA KONSENSUSU 2003**

- Kemik sintigrafisi
- Kemik sintigrafisindeki pozitif kemiklerin veya semptomatik kemiklerin radyolojik incelemesi
- Toraks ve batin BT veya MRI incelemesi
- M¼mk¼nse ilk n¼ksde biyopsi alınmalıdır
- T¼m¼r ER/PR durumu ve c-erbB2 durumuna bakılmalıdır



## DUKTAL KARSİNOMA *INSITU* (DCIS)

### NSABP B-24 ÇALIŞMASI

(Fisher B: NSABP B-24, *Lancet* 353:1986, 1999).

1804 DCIS hastası randomize  
Median takip: 74 ay (57-93 ay)

	Cerrahi sınır +	Rekürrens
Lumpektomi + RT + Tamoksifen	% 16	% 8.2
Lumpektomi + RT + Plasebo	% 16	% 13
		P=0.009

#### *Eleştiriler:*

(Blamey RW. *EUSOMA. Eur J Cancer* 38: 615, 2002)

- Takip kısa (tamoksifen direnci gelişebilir)
- % 80 üstünde hastada lezyon < 1 cm;  
İnvaziv ipsilateral meme rekürrensi Tam: % 6.1,  
Plasebo: % 9.3 (Cerrahi sınırın önemsenmesi nedeni ile yüksek)
- NSABP B-24'de tamoksifenin özellikle yararlı olduğu hasta grubu:
  - Yaş < 50,
  - Pozitif sınır,
  - Komedo nekrozu,
  - Palpe edilebilen tümör (genellikle büyük lezyonlar)  
Düşük riskde ise yararı bilinmiyor.

Alt grup analizlerde tamoksifenin tümörü ER pozitif hastalarda etkili olduğu, ER negatif hastalarda ise yararı olmadığı gösterildi (*San Antonio Breast Cancer Symposium* 2002).

- Median 4 yılda 902 tamoksifen ile tedavi edilen hastada:
  - 29 daha az invaziv meme Ca
  - 17 daha az in-situ Ca
  - 8 fazla tromboembolik olay
  - 5 fazla endometrial Ca
- Yetersiz lokal tedaviyi düzeltmek için tamoksifen verilmemeli.

### DCIS'DE TEDAVİ

- Standart tedavi total mastektomi veya "meme koruyucu cerrahi artı radyoterapidir".
- Eksizyonel biyopsi sonrasında RT öncesinde mammografide tüm mikrokalsifikasyon alanının çıkarılmış olması gerekmektedir.
- Meme koruyucu cerrahide eksizyonel biyopsiden sonra sınır pozitif ise reeksizyon yönünden değerlendirilmelidir. Daha sonra sınır değerlendirilerek radyoterapi veya mastektomiye karar verilebilir.
- Tümorektomi yapılmış olan hastalarda radyoterapi uygulanır.

Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001.

Fisher B: NSABP B-24, *Lancet* 353:1986, 1999.

Fisher B. *J Clin Oncol* 16:441, 1998.

- DCIS'te MRI standart değildir.
- Büyük tümör, palpabil, grad 3, komedo olanlarda mastektomi olabilir.
- Mutlaka çıkarılan piyesin grafisi çekilmelidir.
- DCIS'li olgularda tümörün tamamının takibe alınması gerekir.
- DCIS'te cilt koruyucu cerrahi eklenmelidir.

## DCIS'DE TAMOKSİFEN KULLANIMI

- Lokal geniş ekzizyon + RT: 10 yılda meme relapsı < %15 olmalı
- Rutin tamoksifen önerilmemeli
- Düşük gradlı geniş temiz cerrahi sınırlı küçük tümörlerde tamoksifen önerilmemeli. Meme koruyucu cerrahi isteyen ve lokal rekürrens riski yüksek olan hastalarda verilmeli (örn. temiz cerrahi sınır sağlanamayan olgular)
- ER veya PR pozitif olanlarda 5 yıl tamoksifen verilmeli
- Histerektomili hastalarda reseptöre bakmaksızın tamoksifen kullanılabilir
- Hastaya rekürrens riskinin meme koruyucu cerrahide mastektomiden daha fazla olduğu anlatılmalı
- Zaman içindeki adjuvan tedaviye bağlı mutlak risk azalması açıklanmalı
- Hastaya DCIS'de hormon tedavisinin risk azaltmasının kısa dönem için olduğunu anlatmalı (kısa takip süresi nedeni ile)
- Ciddi yan etkiler hakkında hasta bilgilendirilmeli

*Blamey RW. EUSOMA. Eur J Cancer 38: 615, 2002.*

## DKİS'DA CERRAHİ SINIR (NCCN GUIDE)

- 10 mm'den fazla cerrahi sınır temiz sınırdır (ancak 10 mm temiz sınır fazla olabilir ve kozmetik sonucu olumsuz etkileyebilir).
- 1 mm altındaki sınırlar yetersiz kabul edilmektedir.
- 1-10 mm arası bilinmemektedir. Ancak 4 cm ve üzerinde yüksek gradlı tümörü olan hastaların reeksizyon yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir.

## RADYOTERAPİNİN UYGULANMAYABİLECEĞİ HASTALAR

(RT'nin yarar/zararı hastayla tartışılmalıdır). Aşağıdakilerin hepsinin olduğu durumda yapılmayabilir: Meme koruyucu cerrahi uygulananlarda;

- Palpe edilmeyen tümör, ve
- Cerrahi sınırda tümör yok, ve
- Komodo nekroz yok, ve
- Düşük nükleer grad, ve
- 60 yaş üstü hasta.

BOOST uygulaması için yeterli veri yoktur.

Diğer bir görüşe göre 15 mm ve altı tümörlerde cerrahi sınır 1 mm üzerinde ise ve komodo nekroz yok ise ve grad I ise RT uygulanmayabileceği belirtilmektedir. Bu hastalar düşük Van Nuys Prognostik İndeksine sahip olmaktadır (*Silverstein MJ.Cancer 77:2267, 1996*).

## RADYOTERAPİ GEREKTİRECEK MEME KORUYUCU CERRAHİ (MKC) İÇİN KONTRENDİKASYONLAR (NCCN GUIDE 2002):

### MUTLAK:

- Daha önce meme veya göğüs duvarına yüksek doz RT alanlar
- Gebelik (1 ve 2. trimesterde)
- Diffüz şüpheli veya malign görünümlü kalsifikasyonlar
- Multisentrik hastalık

### RELATİF:

- İki veya daha fazla cerrahi insizyon gerektirecek multifokal hastalık
- Konnektif doku hastalığı (özellikle skleroderma)
- Tümör > 5 cm
- Gebelikte 3. Trimesterde (Bu hastalarda MKC yapılacaksa RT gebelik sonlandıktan sonra uygulanmalıdır).

## TAKİP

Lumpektomi artı radyoterapi yapılan veya sadece lokal eksizyon yapılan DCIS'li hastalar düzenli mammografi ve fizik inceleme ile takip edilmelidir (5 yıl 6 ayda bir hikaye ve fizik inceleme, yılda bir mammografi)

*Orel SG et al. Radiology 183: 201, 1992*

## LOBÜLER KARSİNOMA *INSITU*

- Lobuler karsinoma *in-situ* invaziv kanser gelişme riskini artırır:

*Walt AJ. Arch Surg 127: 904, 1992.*

*Osborne MP. Oncology 8: 45, 1994.*

- Uzun süreli periyodik izleme: biyopsiden sonra yılda bir mammografi ve takip.

*Jager JJ. Brit J Radiol 68: 754, 1995.*

- Takipte bırakılan hastalara 5 yıl süre ile tamoksifen verilmelidir. DCIS ve lobuler karsinoma *in situ* birlikte ise tedavideki öncelik DCIS'e aittir. Bilateral mastektomi bazı hastalarda önerilebilir.

*Fisher B. NSABP P-1. J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998.*

## ERKEN EVRE MEME KANSERİ

## PROGNOSTİK ve PREDİKTİF FAKTÖRLER

Tablo. LN negatif Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler\*.

Risk Kategorisi	Endokrin Duyarlı	Endokrin Duyarsız
Minimal/düşük risk†	ER ve/veya PR (+), ve pT ≤ 2 cm, ve Grad 1, ve Yaş ≥ 35	-
Orta/yüksek risk	ER ve/veya PR (+), ve aşağıdakilerden en az biri pT > 2 cm, veya Grad 2-3, veya Yaş < 35	ER ve PR (-)

\* C-erbB2 (Her2-neu), P53 bakılması araştırma konusudur.  
Tm çapı: Patolojik tümör büyüklüğüdür (invaziv komponent ölçülmelidir).  
Reseptörler: ER ve/veya PR. IHC ile %1 ve üstünde boyanma olanlar endokrin duyarlıdır. Tedavi seçiminde %10 düzeyi eşiktir. %30 üstü kuvvetli pozitiflikdir.  
Grad: histolojik ve/veya nükleer grad.

† Hepsi olmalı

## c-erbB2'nin ADJUVAN TEDAVİ SEÇİMİNDEKİ YERİ:

- POZİTİF ise antrasiklinli KT tercih edilmelidir (kontrendikasyon varsa CMF kullanılabilir). (Pritchard, ASCO 2002)
- Adjuvan hormon tedavisi seçiminde bugünkü bilgilerimize göre prediktif değeri tartışmalıdır. *Buna karşılık pozitif ise tamoksifenin daha az etkili olduğu, ancak aromataz inhibitörlerinin veya over ablasyonunun etkisini azaltmadığı öne sürülmektedir. Bazı vakalarda endokrin tedavi ile (LHRH-A artı tamoksifen) kemoterapi artı tamoksifen arasında tercih yapılması gerektiği zaman c-erbB2 sonucundan yararlanılabilir (Goldhirsch A. J Clin Oncol, 17:3357, 2003).*

## CERRAHİ TEDAVİ

Meme koruyucu cerrahi veya mastektomi (MRM veya deri koruyucu mastektomi) yapılır. Sentinal nod biyopsisi deneyimli merkezlerde yapılabilir. Deneyimsiz merkezlerde aksiller küraj tüm hastalarda yapılmalıdır.

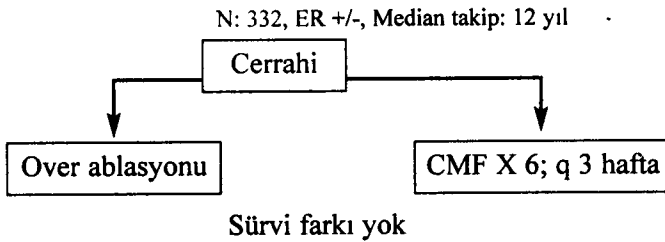
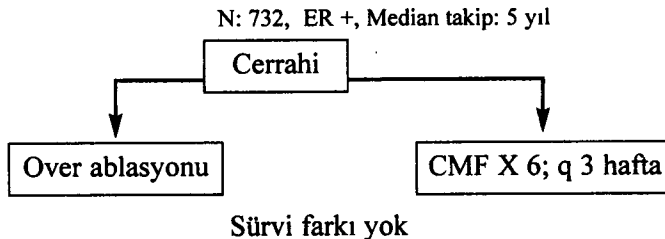
**Palpe Edilemeyen Meme Kanserinde;** (Palpe edilemeyen meme kanseri: mammografi ile saptanan meme kanseri, T1a-T1b meme kanserleri, prelinik meme kanserleri veya 1 cm'den küçük meme kanseri olarak da adlandırılır) İşaretleme ve eksizyonel biyopsi tercih edilen tanı yöntemidir. Geniş tümör eksizyonu (cerrahi sınırlar negatif olmalı) ve aksiller diseksiyon (level I-II) veya modifiye radikal mastektomi yapılabilir.

**Meme koruyucu cerrahi kriterleri:**

1. Cerrahi sınırlar histolojik olarak negatif olacak şekilde bütün tümör çıkarılmalıdır.
2. Multisentrik kanser olmamalıdır.
3. Kozmetik sonuç iyi olmalıdır (uygun tümör/meme oranı)
4. Hastanın memenin korunmasını istemesi gerekmektedir.
5. Radyoterapi olanakları yeterli olmalıdır.

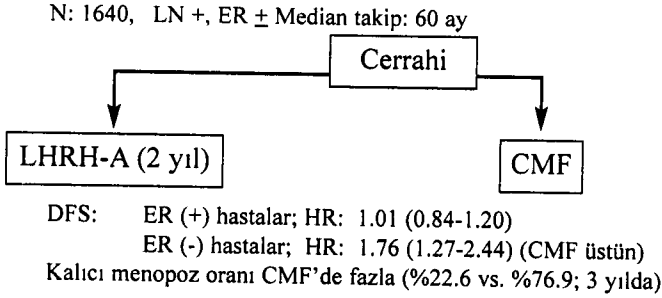
**Meme Koruyucu Cerrahi**

1. İnsizyon tümörün tam üstüne yapılır.
2. Aksillaya ayrı insizyon yapılır.
3. İnsizyon orta hattı ve orta koltuk çizgisini geçmez.
4. Makroskopik cerrahi sınır en az 5 mm, ideal olarak 1 cm olmalıdır.
5. Tümör kavitesine klips konulmalıdır. İdeali 6 tane olmalıdır (ön, arka, yan; alt ve üst duvarlar).
6. Dren çıkışları orta koltuk altı çizgisi hizasında ve RT sahası içinde olmalıdır.
7. Tümörektomi spesimenin 6 sınırı işaretlenmelidir.
8. Büyük ve pandüle meme, ameliyat öncesi radyoterapist ile birlikte değerlendirilir.
9. Mikroskopik fokal sınır tutulumu (invaziv ya da in situ) varsa RT'den önce reeksizyon önerilir.
10. Brakiterapi uygulanacak hastalara cerrahi sırasında ön hazırlık yapılması ve tüp yerleştirilmesi önerilebilir.

**SİSTEMİK TEDAVİ****ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ ÇALIŞMALARI****1. Scottish Trial***(Scottish Trial Lancet 341: 1293, 1993)***2. Ejklersen P Çalışması.***(Ejklersen P. ASCO Proceedings, 1999)*

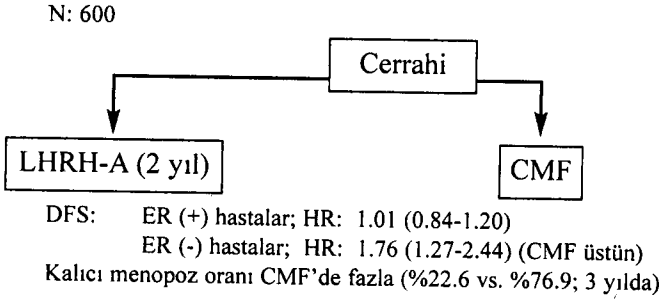
3. ZEBRA Çalışması

(Jonat. J Clin Oncol 20:4628, 2002)



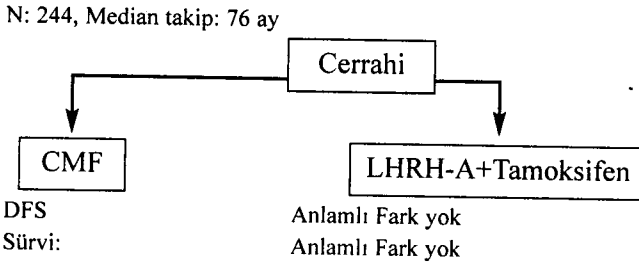
4. TABLE Çalışması.

(Wallwiezer D. ASCO Proceedings, 2001)



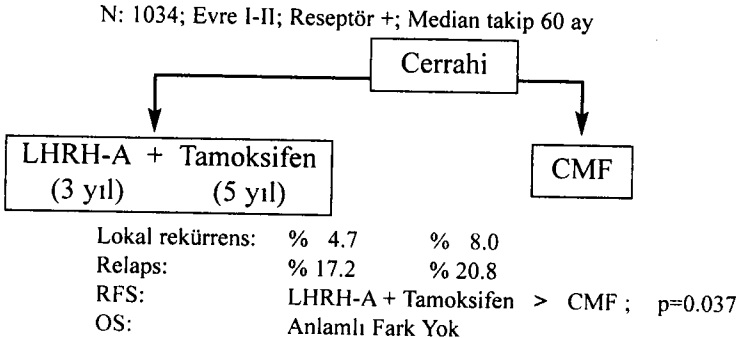
5. İtalyan Çalışması, GROCTA

(Boccardo, J Clin Oncol, 2000)



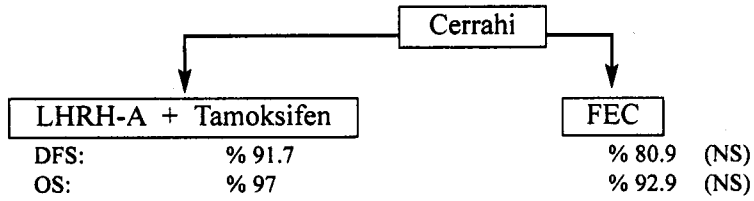
6. Avusturya Çalışması, ABCSG.

(Jakesz. J Clin Oncol 20:4621, 2002)

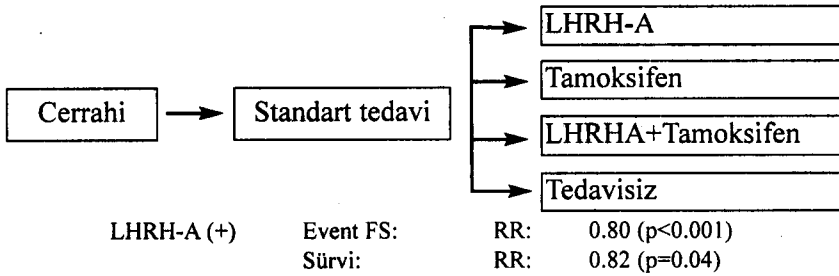


**7. FASG 06 TRIAL***(Roche, ASCO proceedings 2000)*

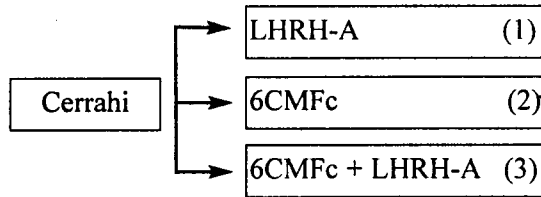
N: 333, Reseptör +, LN 1-3 +, Median takip 54 ay

**8. ZIPP TRIAL***(St Gallen 2001)*

N: 2710, Median takip: 66 ay

**9. IBCSG TRIAL VIII***(Castiglione-Gertsch, ASCO proceedings 2002)*

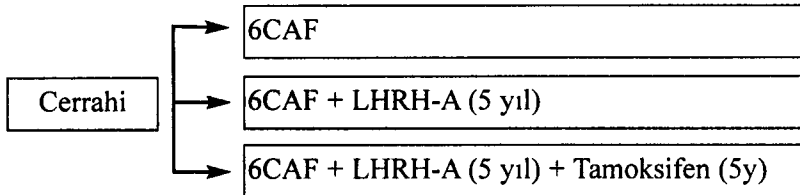
N: 1063, Nod negatif, Median Takip: 5.7 yıl



40 yaş altında reseptör pozitif hastalarda 3. kol, 1. ve 2. koldan üstün.

**10. Intergroup Trial (ECOG, SWOG)***(Davidson, ASCO proceedings 1999)*

N: 1534. LN (+), Reseptör (+), median takip 6 yıl



	CAF	CAF+LHRH	CAF+LHRH+T
Nükssüz sağ.	%67	%70 (p=0.06)	%77 (p<0.01)
-40 y altı	%54	%65	%72
Toplam sağ.	%85	%86(ns)	%86 (ns)

## “OVER ABLASYONU VEYA SUPRESYONU + TAMOKSİFEN” NE ZAMAN TERCİH EDİLMELİ ?

1. Tüm çalışmalar yayınlanmadı.
2. Çalışmaların çoğunda antrasiklinli KT yerine CMF kullanılmış (Buna karşılık antrasiklinli kombinasyonun CMF’den üstün olduğu biliniyor).
3. Dört çalışmada da over sup. + Tam kolu sadece KT ile karşılaştırılmış (KT + Tamoksifen ile değil).

Bu nedenlerle “OVER SUPRESYONU (veya ablasyonu) + TAMOKSİFEN” kemoterapinin yan etkilerinden kaçınmak istendiği zaman veya düşük riskli (LN negatif, reseptör kuvvetli pozitif, tümörü küçük, grad düşük gibi olumlu prognostik faktörler yönünden hasta değerlendirilmelidir) ve premenopozde olduğu kesin olan hastalarda tercih edilebilir. c-erbB2 pozitif olan hastalarda kemoterapi tercih edilebilir.

## LENF NODU NEGATİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ SEÇİMİ

Tedavi Grubu	Minimal/Düşük Risk	Orta/Yüksek Risk
Premenopozde		
Reseptör (+)	± Tamoksifen	Over supresyonu (ablasyonu) + Tamoksifen Kemoterapi → Tamoksifen (± OS/OA*) Tamoksifen OS (OA)
Reseptör (-)	-	Kemoterapi
Postmenopozde		
Reseptör (+)	± Tamoksifen	Tamoksifen Kemoterapi → Tamoksifen
Reseptör (-)	-	Kemoterapi

\* Kemoterapi + Tamoksifen + OS/OA (over supresyonu veya ablasyonu) halen araştırılmaktadır. 40 yaş altı bazı riskli vakalarda önerilebileceği panelistler tarafından öne sürülmüştür.

## ENDOKRİN TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

(Blamey RW. EUSOMA. Eur J Cancer 38: 615, 2002)

- Endokrin tedavide cut-off noktaları şu şekilde belirlenmiştir:  
Ligand-binding assay ile:  $\geq 10$  fmol/mg protein  
Enzim immünoasay  $\geq 20$  fmol/mg protein  
İmmünohistokimyasal  $\geq 2$  IRS  
veya  $\geq 20$  H-skor  
veya  $\geq \% 10$  hücrede pozitif boyanma
- Postmenopozal hastaların tanımı: son 6 ayda mensturasyonu olmayan hastalar veya histerektomi yapılanlarda FSH’nın 50 ünite üzerinde olması.
- Postmenopozal hastalar 5 yıl süre ile tamoksifen kullanmalıdır.
- Premenopozde hastalarda kemoterapiye alternatif olarak en az 2 yıl süre ile LHRH agonisti (5 yıl tamoksifen tedavisi ile) kullanılabilir. Bu tedavi yöntemi kemoterapi sonrası bazı seçilmiş hastalarda da önerilebilir.
- Hormon tedavisi ve kemoterapi birlikte verilecek hastalarda bu tedaviler birlikte değil



ardışık verilmelidir: Önce KT sonra tamoksifen verilmelidir (*Albain KS. Intergroup 0100 Trial, ASCO 2002*).

- Tromboz, vajinal kanama veya endometrial hiperplazi nedeni ile tamoksifen tedavisi 5 yıldan önce kesilmesi gerekirse aromataz inhibitörü verilebilir (anastrozol).
- Premenopoz hastalarda endokrin tedavinin en önemli yan etkisi menopoz semptomlarıdır. Bu yakınmalar hastanın yaşam kalitesini çok olumsuz etkiliyorsa, düşük riskli olan hastalarda kanser-riski ve yaşam kalitesi yönünden gerekli uyarılar yapılarak tedavi kesilebilir.
- Yüksek riskli hastalarda ise en az 2 yıl tamoksifen kullanılmış olmalıdır. Yaşam kalitesi göz önünde tutularak hastalar tedaviyi kesmek isteyebilir.

## AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİNİN (Aİ) ER VE/VEYA PR (+) HASTALARDA ADJUVAN KULLANIMI: ASCO RAPORU

(*Winer EP. J Clin Oncol 20: 3317, 2002*)

- Premenopoz hastada Aİ kontrendikedir.
- Tanı koyulduğu zaman premenopoz olan ve kemoterapi ile menstürasyonu kesilen hastalarda Aİ kullanılmamalıdır.
- Premenopoz hastada, adjuvan tedavide LHRH agonisti verilerek Aİ verilmemelidir.
- Postmenopoz hastada standart adjuvan endokrin tedavi tamoksifen'dir.
- Tamoksifen kullanımının relatif veya mutlak kontrendikasyonunda aromataz inhibitörü kullanılabilir.
- Aromataz inhibitörü en az 2-3 yıl kullanılmalıdır.
- Adjuvan tedavide Aİ olarak anastrozol tercih edilmelidir.
- Raloksifen veya tamoksifen kullanırken invaziv kanser ortaya çıkan hastalarda Aİ kullanılması daha uygundur.
- Duktal karsinoma *insitu*'da Aİ kullanımının yeri yoktur.

## PREMENOPOZDAKİ HASTALARDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ (T1N0M0):

- MKC yapılan hastalarda 4 AC veya 4 EC tercih edilebilir. MRM yapılan hastalara, 4 AC, 4 EC, veya 6 CMF (oral endoksanlı Bonadonna rejimi) verilir [Riski daha yüksek hastalarda (reseptör negatif, gradı yüksek tümörlü hastalar) 6 siklus FAC/CAF, FEC/CEF önerilebilir. Bu hastalarda 4AC/EC yerine 6 siklus kemoterapi verilmesinin daha uygun olacağını gösteren yeterli veri yoktur, ancak nüks olasılığı daha yüksek olan bu özelliklerdeki hastalarda kemoterapi ile elde edilen net yarar daha yüksektir]. "ESMO guide" bu evredeki hastalarda sitotoksik kemoterapi olarak 4 AC veya 4 EC'nin yeterli tedavi olduğunu belirtmektedir (*ESMO guidelines task force. Ann Oncol 12: 1047, 2001; ESMO minimum recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up of primary breast cancer, 2002*).
- Reseptör pozitif (ER ve/veya PR) hastalarda (immün histokimya ile %1 ve üstü) tamoksifen 5 yıl verilir. Over supresyonu artı tamoksifenin sadece tamoksifenden daha üstün olduğu kabul edilmektedir. Over supresyonu+tamoksifen, kemoterapi kadar etkilidir.
- Reseptörleri negatif tümörü olan premenopozdaki hastalarda tamoksifen sürviyi olumsuz olarak etkiler ve verilmez.
- Tümör <1 cm olan hastalarda 10 yılda relaps riski % 10'un altındadır. Bu hastalarda grad III veya reseptör negatif tümör bile olsa adjuvan sitotoksik kemoterapinin yeri belirsizdir. Ancak, *reseptör pozitif* hastalarda tamoksifen verilebilir.

(*Goldhirsch A. J Clin Oncol 19:3817, 2001*)

## POSTMENOPOZDAKİ HASTALARDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ (T1N0M0):

(Postmenopoz hasta tanımı: 6 aydır menstruasyonun olmaması veya histerektomi yapılanlarda FSH >50 ünite olması)

Reseptör negatif (ER ve PR) olan ve MKC yapılan hastalarda 4 AC veya 4 EC verilir. MRM yapılan hastalara, 4 AC, 4 EC, veya 6 CMF (oral endoksanlı Bonadonna rejimi) verilebilir. Reseptör pozitif hastalara tamoksifen 5 yıl verilir. Özel durumlarda kemoterapi verilebilir (Örn. yüksek grad ve düşük reseptör pozitifliğinde) (Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst* 88: 1529, 1996; Meta-Analiz. *Lancet* 351:1451, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001).

Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Trombozu olan veya riski yüksek olan hastalarda, vajinal kanamada, endometrial hiperplazide veya tamoksifen tolere edilemediği zaman) aromataz inhibitörü kullanılabilir. Aromataz inhibitörü ile adjuvan tedavi verisi halen sadece anastrozol için vardır (The ATAC. *Lancet*: 359:2131, 2002).

Tümör <1 cm olan hastalarda 10 yılda relaps riski % 10'un altındadır. Bu hastalarda grad III veya reseptör negatif tümör bile olsa adjuvan sitotoksik kemoterapinin yeri belirsizdir. Ancak reseptör pozitif hastalarda tamoksifen verilebilir. (Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001).

## PREMENOPOZDAKİ HASTALARDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ (T2T3N0):

- Adjuvan sitotoksik tedavide 4 AC veya EC, veya 6 CMF (oral endoksanlı rejim) verilebilir. Yüksek riskli hastalarda 6 FAC/CAF veya 6 FEC/CEF verilir [Örn. reseptör negatif hastalarda veya reseptör pozitif olup büyük tümörlü hastalarda verilebilir. Evrelemede T1N1 ve T2N0 hastalar aynı evrededir, yine T3N0 hastalar ise T2N1 hastalarla aynı evrededir ve T1N1'den daha yüksek evreye girmektedir]. "ESMO guide" bu hastalarda sitotoksik kemoterapi olarak 4 AC veya 4 EC'nin yeterli tedavi olduğunu belirtmektedir (ESMO guidelines task force. *Ann Oncol* 12: 1047, 2001; ESMO minimum recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up of primary breast cancer, 2002; Meta-Analiz. *Lancet* 352:930, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001; Singletary E. *J Clin Oncol* 20: 3628, 2002).

Kemoterapinin yan etkilerinden kaçınmak istendiği zaman veya düşük riskli hastalarda (küçük tümör ve reseptör kuvvetli pozitif ve düşük grad ve c-erbB2 negatif) "over supresyonu artı tamoksifen uygulanabilir" (Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001; ASCO 2002 Educational Session).

- Reseptör pozitiflerde tamoksifen 5 yıl verilir (Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst* 88: 1529, 1996; Meta-Analiz. *Lancet* 351:1451, 1998).
- Reseptörleri negatif (ER ve PR) tümörlülerde tamoksifen verilmez (Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19: 3817, 2001; Hutchins Ll. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:2, 1998).

## POSTMENOPOZE HASTALARDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ (T2T3N0):

(Postmenopoz hasta tanımı: 6 aydır menstruasyonun olmaması veya histerektomi yapılanlarda FSH >50 ünite olması)

Riskli hastalarda kemoterapi verilebilir. Adjuvan sitotoksik tedavide, reseptör pozitif hastalarda 4 AC veya EC, 6 CMF (oral endoksanlı rejim) verilir. Yüksek riskli veya reseptör negatif hastalarda 6 FAC/CAF veya 6 FEC/CEF verilir. (Fisher B. *NSABP B-20 J Natl Cancer Inst* 89:1673, 1997; Meta-Analiz. *Lancet* 352:930, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001). ["ESMO guide" bu hastalarda sitotoksik kemoterapi olarak 4 AC veya 4 EC'nin yeterli tedavi olduğunu belirtmektedir (ESMO guidelines task force. *Ann Oncol* 12: 1047, 2001; ESMO minimum recom-

mendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up of primary breast cancer, 2002;. Meta-Analiz. *Lancet* 352: 930, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001; Singletary E. *J Clin Oncol* 20: 3628, 2002)].

Estrojen reseptörü yüksek pozitif olup (İmmünohistokimyasal olarak %30 üstü), düşük riskli (örn. küçük tümör, düşük grad) hastalarda sadece tamoksifen verilebilir. Bu durumda c-erbB<sub>2</sub>'nin negatif olması tercih edilir (Pozitif olduğu takdirde hastaya mutlaka sadece endokrin tedavi verilmesi gerekiyorsa anastrozolün tercih edilebileceği öne sürülmüştür).

Tamoksifen reseptör pozitif hastalara verilir (5 yıl) (Fisher B. *J Natl Cancer Inst* 88: 1529, 1996; Meta-Analiz. *Lancet* 351:1451, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001).

Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Tromboz, vajinal kanama, endometrial hiperplazi veya tolere edilemediği zaman, veya bu tip komplikasyon riski yüksek olan hastalarda) aromataz inhibitörü kullanılabilir. Aromataz inhibitörü ile adjuvan tedavi verisi sadece anastrozol için vardır (The ATAC. *Lancet*: 359:2131, 2002).

## RADYOTERAPİ (T1-T3N0)

### Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları:

- Yetersiz aksiller diseksiyonda: <10 nod çıkarılanlarda. Bazı panelistler 6'nın altında lenf nodu çıkarılmasının radyoterapi için endikasyon oluşturması gerektiğini belirtmiştir (Ahlgren J. *EJSO* 28:97, 2002; Forrest APM. *British J Surg* 82:1504, 1995).
- Sınır veya pektoral fasya tutulumunda (bu vakalarda öncelikle tekrar cerrahi girişim düşünülmelidir)
- Sınır ≤ 2 mm yakın olduğu durumda
- Tümör > 5 cm olanlarda

*EBCTCG (Radiotherapy). N Eng J Med* 333: 1444, 1995  
*Recht A. J Clin Oncol* 16:2886, 1998  
*NIH Consensus. 2000*  
*Goldhirsch A. J Clin Oncol* 19:3817, 2001

### Meme Koruyucu Cerrahide Radyoterapi Endikasyonları:

- Koruyucu cerrahi yapılmış her invaziv tümör taşıyan meme, tümör çapı ne olursa olsun ışınlanır.
- Tüm meme dozu 180-200 cGy/gün toplam 45-50 Gy'dir. 50 Gy sonrası 10-16 Gy boost ve 45 Gy sonrası 16 Gy boost tercih edilir (Romestaing P. *J Clin Oncol* 15: 963, 1997; EORTC, *N Eng J Med* 2002).

## SİSTEMİK TEDAVİ: LENF NODU POZİTİF (T1-T2N1 M0) (1997 AJCC Evrelemesine Göre)

Hasta Grubu	Tedavi
Premenoöpoze	
Reseptör (+)	KT → Tamoksifen [ ± Over supres*/ablas.]. Over supres (ablasyon) + Tamoksifen
Reseptör (-)	Kemoterapi
Postmenoöpoze	
Reseptör (+)	KT → Tamoksifen Tamoksifen
Reseptör (-)	Kemoterapi

\* LHRH agonistleri en az 2 yıl kullanılmalıdır.  
KT + Over supres (ablas.) + Tamoksifen uygulaması araştırma konusudur.  
EUSOMA tarafından 2002 yılı toplantısında önerilmiştir. Özellikle 40 yaş altı riskli vakalarda önerilebilir.

## PREMENOPOZE HASTALARDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ (T1T2N1) (1997 AJCC Evrelemesine göre):

Tüm hastalarda sistemik sitotoksik tedavi önerilmelidir (6 FAC/CAF veya 6 FEC/CEF). "ESMO guide" lenf nodu 1-3 pozitif hastalarda, reseptör pozitif ise sitotoksik kemoterapi olarak 4 AC veya 4 EC'nin yeterli tedavi olduğunu belirtmektedir. (Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001; ESMO guidelines task force. *Ann Oncol* 12: 1047, 2001; ESMO minimum recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up of primary breast cancer, 2002)

- Reseptör pozitif hastalara kemoterapilerin bitiminde tamoksifen başlanır. 5 yıl kullanılır.

(Fisher B. *J Natl Cancer Inst* 88: 1529, 1996; EBCTCG. *Meta-Analiz, Lancet* 351:1451, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001)

- Seçilmiş (özellikle 40 yaşın altındaki) riskli hastalarda KT sonrası menopoza girmediği takdirde over sup./abl. önerilebilir. Ancak bu tedavi halen araştırılmaktadır.

(Blamey RW. *EUSOMA. Eur J Cancer* 38: 615, 2002)

- Sitotoksik kemoterapi almak istemeyen veya medikal nedenlerle kemoterapi verilemeyen hastalarda reseptör pozitif ise over supresyonu/ablasyonu uygulanmalıdır. Bu hastalara tamoksifen de verilmelidir.

(EBCTCG. *Lancet* 348:1189, 1996, EBCTCG. *Meta-Analiz, Lancet* 351:1451, 1998; Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001).

## POSTMENOPOZE HASTALARDA ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ (T1T2N1) (1997 AJCC Evrelemesine göre):

(Postmenopoz hasta tanımı: 6 aydır menstruasyonun olmaması veya histerektomi yapılanlarda FSH >50 ünite olması)

Sistemik sitotoksik tedavi endikasyonu vardır. Ancak reseptör pozitif olup (immün histokimyasal olarak ER %30 üstü) lenf nodu 1-3 pozitif olan ve performans statusu uygun olmayan veya medikal nedenlerle kemoterapiyi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda kemoterapi verilmeyerek sadece tamoksifen verilebilir (Goldhirsch A. *J Clin Oncol* 19:3817, 2001; Blamey RW. *EUSOMA. Eur J Cancer* 38: 615, 2002). Reseptör pozitif (IHC ile %10 üstünde) düşük riskli hastalarda 4 AC veya 4 EC, reseptör pozitif olup yüksek riskli hastalara veya reseptör negatif hastalara 6 FAC/CAF veya 6 FEC/CEF önerilir. İleri yaşta performans statusuna göre sistemik tedavi belirlenir.

Reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün beş yıl süre ile verilir (Fisher B. *J Natl Cancer Inst* 88:1529, 1996, EBCTCG. *Meta-Analiz, Lancet* 351:1451, 1998).

Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Tromboz, vajinal kanama, endometrial hiperplazi veya tolere edilemediği zaman, veya bu tip komplikasyon riski yüksek olan hastalarda) aromataz inhibitörü kullanılabilir. Aromataz inhibitörü ile adjuvan tedavi verisi halen sadece anastrozol için vardır (The ATAC. *Lancet*: 359:2131, 2002).

## POSTMENOPOZE HASTADA "KT+TAMOKSİFEN" vs "TAMOKSİFEN"

Çalışma	N	KT	NOD	R	DFS:OR(CI)	P
IBCSG (1)	608	3CMFc	N+		0.78(0.62-0.97)	0.03
SWOG (2)	598	12CMFVp	N+	ER+	0.89(0.71-1.12)	0.32
NCIC (3)	705	8CMF	N+	R+	0.97(0.77-1.23)	0.80
NSABPB20 (4)	1264	6MF/6CMFc	N-	ER+	0.74(0.52-1.05)	0.09
NSABPB16 (5)	1124	4AC60/ PF-PFA30	N+	PR+	0.52(0.37-0.72)	0.0001
SWOG8814 (6)	1470	6CA30 d1 & 8 FU seq vs con	N+	ER+	0.70(0.58-0.85)	0.0002
ICCG (7)	604	6E50 d1 & 8	N+		0.72(0.54-0.96)	0.02
ARRIAGADA(8)	835	6FEC50	N+/-		0.80(0.63-1.01)	0.06
<b>GENEL TOP.</b>	<b>7208</b>				<b>0.77(0.71-0.84)</b>	<b>&lt;0.0001</b>

1. Crivellari K. J Clin Oncol 18:1412, 2000
2. Rivkin SE. J Clin Oncol 12:2078, 1994
3. Pritchard KI. J Clin Oncol 15:2302, 1997
4. Fisher B. J Natl Cancer Inst 89:1673, 1997
5. Fisher B. J Clin Oncol 8:1005, 1990
6. Albain K. Proc Am Soc Clin Oncol 20:24a, 2001
7. Wils JA. J Clin Oncol 17:1988, 1999
8. Arriagada. Ann Oncol 13:1378, 2002

## PREOPERATİF KEMOTERAPİ

Tümör büyük ise (genel olarak 4 cm üstü) ve meme koruyucu cerrahi planlanıyorsa preoperatif kemoterapi uygulanabilir.

*Fisher B et al. NSABP B-18. J Clin Oncol 15:2483, 1997*

*Goldhirsch A. J Clin Oncol 19:3817, 2001*

*Hutcheon AW. Aberdeen Tax301. Breast Cancer Res Treat 69: 298, 2001*

*NSABP B-27. Breast Cancer Res Treat 69:210, 2001*

## RADYOTERAPİ (T1T2N1) (1997 AJCC Evrelemesine göre)

**Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları:**

- <10 nod çıkarılanlarda. Bazı panelistler 6'nın altında lenf nodu çıkarılmasının radyoterapi için endikasyon oluşturması gerektiğini belirtmiştir (Ahlgren J. EJSO 28:97, 2002; Forrest APM. British J Surg 82:1504, 1995).
- Cerrah geride tümör kalma olasılığı bildiriyorsa (öncelikle cerrahi yönden hasta değerlendirilmelidir).
- Sınır veya pektoral fasya tutulumunda (bu vakalarda öncelikle cerrahi girişim düşünülmelidir)
- Sınır ≤2 mm yakın olduğu durumda
- 4 ve üzerinde LN pozitif hastalarda
- 1-3 LN pozitif hastalarda araştırma konusudur. Perikapsüler invazyon varsa bazı merkezlerde RT önerilmektedir. "İç kadran tümörü olup yüksek grad ve parenkimde lenfovasküler invazyon" varsa RT yapılması gerektiği öne sürülmektedir. Ancak bu gruptaki hastalarda radyoterapinin yeri henüz tartışmalıdır.

### Radyoterapi Sahaları:

Toraks duvarı, supraklavikuler ve üst aksilla alanı, mammarya interna.

Mammaria interna ganglion ışınlaması, özellikle merkez-iç kadran tümöründe mutlaka yapılmalıdır.

### Meme Koruyucu Cerrahide Radyoterapi Endikasyonları:

Koruyucu cerrahi yapılmış her invaziv tümör taşıyan meme, tümör çapı ne olursa olsun ışınlanır.

Tüm meme dozu 180-200 cGy/gün toplam 45-50 Gy'dir. 50 Gy sonrası 10-16 Gy boost ve 45 Gy sonrası 16 Gy boost tercih edilir.

(Romestaing P. *J Clin Oncol* 15: 963, 1997; EORTC, *N Eng J Med* 2002).

(Fisher B. *NSABP-B21. J Clin Oncol*, 2002)

## KEMOTERAPİ-RADYOTERAPİ-TAMOKSİFEN SIRASI

MRM sonrası önce KT sonra RT yapılır.

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda kemoterapi tamamlandıktan sonra radyoterapi yapılır.

Tamoksifen verilecek hastalarda kemoterapi (ve radyoterapi) bitiminde tamoksifen başlanır (*Albain KS. Proc Am Soc Clin Oncol* 21, abs 143, 2002).

Sistemik metastaz riski yüksek hastalarda RT sırasında tamoksifen başlanabilir.

*KT ve RT'nin sıralamasının nasıl olması gerektiği halen tartışılmakta birlikte genel olarak kabul edilen görüş kemoterapiler tamamlandıktan sonra radyoterapinin yapılmasıdır.*

*Bir çalışmada mastektomiden sonra 36 saat içinde verilen perioperatif kemoterapinin ek bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapinin verilme zamanı ve süresi ile ilgili olarak 1229 hastada üç kollu randomize bir çalışma yapılmıştır. Birinci gruba mastektomi sonrası 36 saat içinde perioperatif bir kez kemoterapi (CMF) verilmiş, ikinci gruba cerrahi sonrası 25-32. günler arasında aynı kemoterapi başlanmış ve altı kez uygulanmış, üçüncü gruba ise hem perioperatif hem de geç adjuvan tedaviler verilmiştir (birinci ve ikinci gruptaki kemoterapilerin toplamı). Tamoksifen postmenopoze kadınlarda verilmiştir. 42 aylık medyan takip sonrasında dört yıllık hastaliksız sürvi perioperatif kemoterapi kolunda %40, adjuvan kemoterapide %62 ve ikisinin birlikte uygulandığı kolda %60 bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Toplam sürvi adjuvan kemoterapi uygulanan kolda daha uzun bulunmuştur ( $p<0.011$ ). Sonuç olarak adjuvan uzun süreli kemoterapi sadece perioperatif kemoterapiden daha üstün bulunmuştur. Uzun süreli adjuvan kemoterapinin mastektomiden hemen sonra yapılmasının 4 hafta sonra başlanmasına göre ek bir avantaj sağlamadığı görülmüştür (1).*

*Operasyondan hemen sonra uygulanan tek siklus kemoterapi ise standart uygulamaya göre daha düşük etkide bulunmuştur. EORTC çalışmasında 2795 evre I-IIIa meme kanserli hasta sadece cerrahi tedavi ile cerrahi sonrası bir kür perioperatif kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Perioperatif FAC tedavisi cerrahi sonrası 24 saat içinde uygulanmıştır. Pozitif aksiller nodu olan premenopoze hastalara uzun süreli adjuvan CMF eklenmiştir. 41 aylık takip sonrasında, lokal kontrol perioperatif kemoterapi kolunda diğer kola göre daha iyi bulunmuştur (HR: 0.6, % 95 CI 0.44-0.83,  $p<0.01$ ). Hastaliksız sürvi perioperatif kemoterapi kolunda daha uzundur (HR 0.84, %95 CI 0.70-0.99,  $p=0.04$ ). Perioperatif kemoterapiden özellikle premenopoze nod negatif hastalar yarar görmüştür. Uzun süre postoperatif adjuvan kemoterapi alanlarda ise peroperatif kemoterapi ek bir avantaj sağlamamıştır. Bu çalışma da nod pozitif*

hastalarda kemoterapiye perioperatif başlanması uzun süreli standart adjuvan kemoterapiye ek bir avantaj sağlamadığını göstermiştir (2). Diğer bir çalışmada ise özellikle ER negatif hastalıkta kemoterapinin erken başlanmasının sürviyi olumlu yönde etkileyeceği öne sürülmektedir.

Diğer iki çalışma da kemoterapi ve radyoterapinin zamanlaması açısından fikir vermektedir. Bunlardan birisi NSABP B15 çalışmasıdır (3). B15 çalışmasında 4 siklus AC ile 6 siklus CMF reseptör negatif nod pozitif hastalarda karşılaştırılmıştır. Çalışmanın üçüncü kolunda ise 4 AC ile 6 CMF uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonrasında, 2194 hastanın değerlendirilmesinde hastaliksız sürvi, uzak hastaliksız sürvi veya toplam sürvi açısından üç kol arasında fark bulunmamıştır. AC 63 günde, CMF 154 günde verilmiştir (3).

Diğer çalışma ise "International Breast Cancer Study Group" (IBCSG) çalışmasıdır. IBCSG VI ve VII araştırmalarında radyoterapi zamanı ile adjuvan CMF kemoterapi zamanlamalarında farklılık yapılmıştır (4). Bu randomize çalışmalar radyoterapinin zamanlaması ile ilgili önemli bilgiler vermiştir. IBCSG Trial VI'da 1554 pre/perimenopoz nod pozitif hasta randomize edilmiştir. Birinci grup üç kez CMF sonrası radyoterapi almış, ikinci grup ise 6 kez kemoterapiden sonra radyoterapi almıştır. Her iki kolda da hastaların bir bölümünde CMF tedavisi devam etmiştir. IBCSG Trial VII'de ise 1266 nod pozitif postmenopoz hasta randomize edilmiştir. Birinci kola cerrahi sonrası 2 ay içinde radyoterapi başlanmış, ikinci kolda ise cerrahi sonrası 3 CMF uygulanmasından sonra radyoterapi başlanmıştır. Her iki koldaki hastalar 5 yıl tamoksifen kullanmıştır. İki çalışmada toplam 718 hastaya meme koruyucu cerrahi artı radyoterapi uygulanmıştır. 4 yıllık medyan takip sonrasında radyoterapinin erken ve geç verildiği guruplarda meme rekürrensinde fark bulunmamıştır (4).

Adjuvan radyoterapinin meme koruyucu cerrahi sonrası ne zaman başlanması gerektiğini araştıran randomize bir çalışma yapılmıştır (5). Bu çalışmada, birinci kolda (n=122) CMF artı doksorubisin 21 günde bir dört kez uygulandıktan sonra radyoterapi uygulanmış, diğer kolda ise (n=122) önce radyoterapi, daha sonra kemoterapi uygulanmıştır. Medyan 5 yıllık takip sonrasında, radyoterapi önce yapılan grupta sürvi %73, kemoterapi önce yapılan grupta ise %81 bulunmuştur (p=0.11). Radyoterapi önce yapılanlarda 5 yılda lokal rekürrens %5, uzak ve/veya rejyonel metastaz ise %32 bulunmuş, kemoterapi önce yapılanlarda ise sırasıyla %14 ve %20 bulunmuştur. Rekürrensteki bu fark sınırdan anlamlılık göstermiştir (p=0.07). Negatif tümör sınırlı varlığında veya 1-3 lenf nodu pozitifliğinde rekürrenste bu farklılıklar görülmemiştir. Bu guruplarda tedavi sırasının lokal veya sistemik rekürrens üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür. Uzak rekürrens sıklığının artmasının olası nedeni radyoterapi önce yapılan grupta kemoterapinin cerrahi sonrası medyan 17 hafta gecikmesi ve miyelosupresyon nedeni ile bu hastaların daha düşük dozda tedavi almalarıdır.

Bu çalışmalar, cerrahi sonrası radyoterapinin 2-7 ay geciktirilmesinin lokal rekürrens üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Bu çalışmalar meme koruyucu cerrahide adjuvan kemoterapi tamamlanması için radyoterapinin geciktirilmesinde bir sakınca olmadığını ve özellikle uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda kemoterapinin önce başlanması gerektiğini göstermektedir (6).

Kemoterapinin cerrahiden sonra erken başlanması özellikle endokrin-duyarsız tümörlerde daha yararlı olmaktadır (7). Modifiye radikal mastektomi veya lumpektomi yapılan hastalarda radyoterapi kemoterapilerin bitiminde başlanmalıdır. Radyoterapi cerrahi sonrası 6 ay içinde verilmelidir. Bu uygulama yöntemi ile radyoterapinin gecikmesi hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilememektedir (3, 6, 8).

Kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulanması ile komplikasyon ve kozmetik sonuçta bozulma olmadan her iki tedavi yönteminin gecikmesi önenebilir mi? NSABP B19 ve B13 çalışmalarında nod negatif estrogen reseptörü negatif hastalar randomize edilmiştir. NSABP B-19 çalışmasında hastalar methoteraxate ve fluorourasil (M-F) veya CMF olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmada RT cerrahiden sonra 2 hafta içinde başlanmıştır. MKC ve RT yapılanlar-

da CMF ile eş zamanda RT yapılanlarda M-F kullanan kola göre ipsilateral tümör rekürrensi daha düşük bulunmuştur (%0.6 vs %5.6). NSABP B-13 çalışmasında ise radyoterapi yine cerrahi sonrası 2 hafta içinde verilmiştir (9). Burada birinci kola M-F uygulanmış diğer kolda ise sadece RT yapılmıştır. İpsilateral memede rekürrens 8-yılda kemoterapi-RT eşzamanlı yapılanlarda %2.6, sadece RT yapılanlarda ise %13.4 bulunmuştur. Bu sonuçlar eş zamanlı kemoradyoterapinin lokal kontrolü arttırdığını göstermektedir. Ancak CMF ve radyoterapinin birlikte uygulanması toksisiteyi de arttırmaktadır. Deri reaksiyonları, radyasyon pnemonitisi artmakta, geç dönemdeki kozmetik sonuç ise bozulmaktadır.

Modifiye eşzamanlı CMF-RT çalışması 112 hastada denenmiş ve sonuç bu yöntemin uygulanabileceğini göstermiştir (10). Ancak geç dönem sonuçları belirsizdir ve en önemlisi de CMF ile antrasiklinli kemoterapiler arasındaki etkinlik farkıdır. 4 AC, 6 CMF ile eşit olmasına karşılık reseptör negatif nod pozitif hastalarda 4 AC üzerine kemoterapiye devam edilmesinin 4 AC'den daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Bunu gösteren en önemli çalışmalardan birisi CALGB çalışmasıdır (11). Burada 4 AC artı 4 Paclitaxel, 4 AC'den daha iyi sonuç vermektedir. Burada önemli olan diğer bir nokta 6 FAC'ın da 4 AC'den daha üstün bir rejim olma olasılığıdır. Antrasiklinli rejimlerle eş zamanlı RT önerilmediği için erken evre meme kanserinde kemoterapilerin bitiminde RT yapılması daha uygundur.

## KAYNAKLAR

1. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: inadequacy of a single perioperative cycle. *N Engl J Med* 319: 677-683, 1988.
2. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, et al.: Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 14: 745-753, 1996.
3. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al.: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the NSABP B-15. *J Clin Oncol* 8: 1483-1496, 1990.
4. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al.: Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 646-659, 1996.
5. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al.: The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334: 1356-1361, 1996.
6. National Cancer Institute. PDQ Treatment Health Professionals. <http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq>
7. Colleoni M, Bonetti M, Doates AS, et al: Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors: The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18:584-590, 2000
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:3817-3827, 2001.
9. Botnick L, Come S, Rose C, et al. Primary breast irradiation and concomitant adjuvant chemotherapy. In: Harris J, Hellman S, Silen W eds. Conservative management of breast cancer. Philadelphia: Lippincott Co, 1983: 321.
10. Dubey AK, Recht A, Shulman L, et al. Outcome following concurrent chemotherapy (CT) and reduced dose radiation therapy (RT) for patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:267(abst)
11. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al.: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17: A390A, 101a, 1998.



## TAKSANLAR

4AC + Paclitaxel, 4AC'ye göre. LN pozitif olan 3170 hastada medyan 69 aylık takipte sağkalım avantajı göstermiştir. (Henderson IC. *J Clin Oncol* 21: 1, 2003). *Alt grup analizde ise sağkalım avantajı sadece reseptör negatif hastalarda bulunmuştur.*

MD Anderson çalışmasında 8FAC ve 4Paclitaxel+4FAC arasında genel sağkalım benzer bulunmuştur (Buzdar AU, *Clin Cancer Res* 8:1073, 2002).

NSABP B28 çalışmasında (4AC + Paclitaxel vs 4AC) taksanlar genel sağkalım avantajı sağlamamıştır. (ASCO proceedings, 2003).

BCIRG 001 çalışmasında (n=1491) median 33 aylık takipte 6TAC ile 6FAC arasında genel sağkalım farkı yoktur (DFS, TAC'da üstün). 1-3 LN + hastalarda TAC sağkalım avantajı göstermiştir (Nabholtz JM, *ASCO proceedings* 2002).

Taksanların adjuvan tedavideki yeri halen araştırılmaktadır (NIH Consensus 2000, St Gallen Consensus 2003).

Büyük bir randomize çalışma doz yoğunluğunun etkisini araştırmıştır. Aynı dozu 3 haftada bir yerine 2 haftada bir alınmasının hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı arttırdığı öne sürülmüştür. Bu çalışmanın ilk sonuçları yayınlanmıştır. Yüksek maliyetli ve büyüme faktörü desteği ile verilebilen bir tedavidir (Citron ML. *J Clin Oncol* 21:1431, 2003). Geç sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir.

### **BİLİNENLER (genel sağkalım):**

4AC=6CMF<6FAC (NSABP, Meta-analiz)

6CMF<6CAF (Intergroup trial)

6CMF<6CEF (NCICCTG)

4AC<4AC+4paclitaxel (Henderson, CALGB)

Doz yoğun 4AC+4paclitaxel > standart doz 4AC+4paclitaxel (Citron, CALGB, erken sonuçlar)

4AC=4AC+4paclitaxel (DFS'de 4AC < 4AC+ paclitaxel) (NSABP)

8FAC=4paclitaxel+4FAC (MD Anderson)

6FAC=6TAC (1-3 LN + ise 6FAC<6TAC) (BCIRG, erken sonuçlar)

### **Alt grup analizler (genel sağkalım):**

CALGB (Henderson) (69 ay):

4AC = 4AC + 4Paclitaxel (Reseptör +, LN +)

4AC < 4AC + 4Paclitaxel (Reseptör -, LN +)

BCIRG (33 ay):

6FAC < 6TAC (1-3 LN pozitif) (erken sonuçlar)

## İLAÇ REJİMLERİ

- FAC/FEC
- CAF: (Hutchins L., *ASCO Proceedings*, 1998).
- CEF: (Levine MN. *J Clin Oncol* 16:2651, 1998).
- AC: (Fisher B. *J Clin Oncol* 8: 1483, 1990).
- CMF (Fisher B. *J Clin Oncol* 8: 1483, 1990).

### **BİLİNMEYENLER:**

4AC=4EC ?, EC'de epirubisin dozu?

CAF veya CEF = Doz yoğun taksan tedavisi ?, veya TAC ?

## YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

Araştırma konusudur.

## ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE TAKİP

- İlk 3 yıl 3 ayda bir fizik inceleme (primer tedaviden itibaren), daha sonra 2 yıl 6 ayda bir fizik inceleme. 5 yıldan sonra yılda bir fizik inceleme.
- Hastalar ayda bir kendi memelerini muayene ederler.
- Yılda bir mammografi çekilir. Meme koruyucu cerrahi yapılanlarda radyoterapi bitiminden 6 ay sonra mammografi çekilir, mammografik bulgularda stabilite sağlandıysa yılda bir tekrarlanır.
- Belirli aralıklarla tüm kadınlarda pelvik muayene yapılmalıdır.
- Kontrolde hastalardan rutin olarak hiçbir kan tetkiki veya radyolojik tetkik (meme değerlendirmesi dışında) istenmez. Ancak takipte patolojik fizik inceleme bulguları veya hastalarda semptomlar olduğu zaman hekim gerekli incelemelerde bulunmalıdır.

*(Smith T.J. American Society of Clinical Oncology Guidelines. J Clin Oncol 17:1080, 1999.)*

## LOKAL İLERİ MEME KANSERİ (E IIIA-III B)

(1997 AJCC Evrelemesine göre)

- Evre IIIA hastalarda primer tedavinin kemoterapi olması önerilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak öncelikle cerrahi önerilebilecek hasta grupları çok açık değildir. Neoadjuvan tedavi uygulanamıyacak bazı hastalarda cerrahi primer tedavi olabilir.

### BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ OLARAK CERRAHİ UYGULANMIŞ HASTALAR:

#### PREMENOPOZE (IIIA)

- Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası 6 siklus FAC/CAF veya FEC/CEF tedavisi uygulanır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır (5 yıl).
- Kemoterapilerin bitiminde menopoza girmeyen reseptör pozitif hastalara over ablasyonu/supresyonu uygulanabilir.
- Taksanların yeri araştırılmaktadır.

#### POSTMENOPOZE (IIIA)

(Postmenopoze hasta tanımı: 6 aydır menstruasyonun olmaması veya histerektomi yapılanlarda FSH >50 ünite olması)

Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası 6 siklus FAC/CAF veya FEC/CEF tedavisi uygulanır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır (5 yıl). Tamoksifenin yan etkileri olduğu takdirde (Trombozu olan veya riski yüksek olan hastalarda, vajinal kanamada, endometrial hiperplazide veya tolere edilemediği zaman) aromataz inhibitörü kullanılabilir. (*The ATAC. Lancet: 359: 2131, 2002*).

### BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ OLARAK CERRAHİ REZEKSİYONU UYGUN OLMAYAN veya TEKNİK OLARAK MÜMKÜN OLMAYAN HASTALAR (IIIA, IIIB veya İNFLAMATUAR) (1997 AJCC Evrelemesine göre)

3-4 siklus kemoterapiden (FAC/CAF/FEC/CEF/Docetaxel kombinasyonu) sonra hasta değerlendirilir

- A. Regresyon sağlanan ve opere edilebilir durumda olan vakalara cerrahi girişim yapılır. Bu vakalarda standart cerrahi girişim modifiye radikal mastektomidir (meme koruyucu cerrahi?). Operasyondan sonra kemoterapiye devam edilir. Toplam, en az 6 siklus KT verilmelidir. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Reseptör pozitif olan vakalara KT bitiminde tamoksifen 20 mg/gün başlanır (5 yıl). Kemoterapi bitiminde menopoza girmeyen premenopoze reseptör pozitif tümürlü hastalarda over ablasyonu/supresyonu yapılabilir. Kemoterapiyle kısmi yanıt alınan hastalarda antrasiklinli rejim 7-8 siklusa tamamlanabilir.
- B. Preoperatif KT ile yeterli regresyon sağlanamayan (tek çapta % 30 altında regresyon) ve opere edilemeyeceğine karar verilen vakalarda
  1. Primer tedavide Docetaxel kullanılmayanlarda 3-4 siklus Docetaxel verildikten sonra hasta değerlendirilir (*Smith IC. J Clin Oncol 20:1456, 2002*). Uygun hastalar cerrahiye verilir. Cerrahi yapılamayacak olanlara RT yapılır.

2. RT uygulanır. RT sonrasında uygun olan hastalar cerrahiye verilir. Bu hastalarda adjuvan olarak diğer sitotoksik ajanlar kullanılabilir.
3. RT sonrası tuvalet mastektomi tercih edilebilir.

Reseptör pozitif olan vakalara KT bitiminde tamoksifen 20 mg/gün başlanır (toplam 5 yıl). Kemoterapi bitiminde menopoza girmeyen premenopoze reseptör pozitif tümörlü hastalarda over ablasyonu veya supresyonu yapılır.

## NEOAJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Performans statusu uygun olmayan, veya kemoterapi almak istemeyen postmenopoze hastalarda estrogen reseptörü pozitif ise (IHC ile % 10 ve üstü) üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri başlanabilir (letrozol, anastrozol). Hastalar progresyon yönünden her ay takip edilmelidir. Progrese olan veya yanıt alınamayan hastalar lokal tedavi için değerlendirilmelidir. Yanıt alınan ve yanıtı devam eden hastalar ise 3-4 ay sonra opere edilebilir. Opere edilemeyecek hastalar 3-4 ay sonunda RT'ye verilir. Yanıt alınan hastalarda endokrin tedavi lokal tedavi sırasında ve sonrasında devam etmelidir.

*Eiermann W. Ann Oncol 12:1527, 2001.*

*Mouridsen H. J Clin Oncol 19:2596, 2001.*

*Dixon JM. Br Cancer Res Treat 66:191, 2001.*

*Mathew J. J Clin Oncol 19:3808, 2001.*

## NEOAJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

FAC/CAF

FEC/CEF

Docetaxel + Antrasiklin ± Cyclophosphamide

4AC → 4 Docetaxel

*Hutcheon AW. Breast Cancer Res Treat 69: 298, 2001*

*NSABP B-27. Breast Cancer Res Treat 69:210, 2001*

## YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

Araştırma konusudur.

## LOKAL VE BÖLGESEL YİNELEME

### LOKAL TEDAVİ: CERRAHİ

#### 1. Mastektomi sonrası yineleme durumunda cerrahi yaklaşım

Hasta tümörsüz hale getirilemiyorsa cerrahi kontrendikedir. Radyoterapi almamış olanda cerrahi eksizyon tercih edilmelidir. Radyoterapi almış olanlarda geniş toraks rezeksiyonu düşünülmelidir. Küçük nükslerde cerrahi+RT, sadece RT'ye üstünlük sağlar Mastektomi sonrası;

- Cerrahi olarak çıkarılabilecek loko-rejyonel tümörde cerrahi eksizyon uygulanır, daha sonra sistemik tedavi ve radyoterapi açısından hasta değerlendirilir.
- Daha önce RT yapılmamışsa periferik lenfatik tutulumu ve göğüs duvarı tutulanlarda tam doz RT uygulanmalıdır.
- Cerrahinin uygulanmadığı hastalar RT/sistemik tedavi açısından değerlendirilir (*Halverson KJ. Int J Rad Oncol Biol Physics 19: 851, 1990*).

#### 2. Meme koruyucu cerrahi sonrası yinelemede yaklaşım

MKC sonrası meme içi nükste standart tedavi mastektomidir. MKC sonrası: lenfatik yayılım varsa cerrahi kontrendikedir.

### LOKAL TEDAVİ: RADYOTERAPİ

RT endikasyonları:

Daha önce RT yapılanlarda:

- o Mastektomi sonrası:  
Küçük nükslerde cerrahi+RT, sadece RT'ye üstünlük sağlar

Daha önce RT yapılmamış olanlarda:

Tüm hastalara RT yapılır. Periferik lenfatik artı göğüs duvarına RT yapılır.

### SİSTEMİK TEDAVİ:

Tüm reseptör pozitif hastalar önce endokrin tedavi yönünden değerlendirilmelidir.

**Reseptör pozitiflerde:**

- Premenopoz hastalarda over ablasyonu veya LHRH agonisti ile tamoksifen birlikte uygulanmalıdır.
- Postmenopoz hastalarda yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri veya tamoksifen verilmelidir.
- Daha önce trombotik hikayesi olan kişilerde öncelikle aromataz inhibitörleri tercih edilmelidir.
- Postmenopoz hasta adjuvan tedavide tamoksifen kullanmışsa rekürrenste aromataz inhibitörü tercih edilmelidir (ve *vice versa*).
- Birinci seçim endokrin tedaviye yanıt veren tüm hastalarda (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık), relapsta, sitotoksik kemoterapi yerine ikinci seçim endokrin tedavi tercih edilmelidir.
- Birinci seçimde tamoksifen kullanılan ve yanıt alınan postmenopoz hastalarda ikinci seçimde üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol) kullanılmalıdır ve *vice versa*.

- Premenopoz hastalarda LH-RH agonisti ve tamoksifen birlikte kullanıldıktan sonra progresyon olursa, ikinci seçim endokrin tedavide LH-RH agonistine devam etmek ve üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörü başlamak uygundur.

Lokal Relaps Tipi	Öneri
1. Daha önce mastektomi yapılanlarda lokal relaps, kötü prognoz.	ER ve PR negatif veya premenopozdaki hastalarda kemoterapi önerilir (reseptör pozitifse endokrin tedavi eklenir). Aromataz inhibitörü veya Tamoksifen yaşlılarda, ER/PR pozitif postmenopoz hastalarında kullanılabilir.
2. Meme koruyucu cerrahide relaps, postmenopozal, ER/PR pozitif	Aromataz inhibitörü veya Tamoksifen önerilir
3. Meme koruyucu cerrahide relaps, premenopozal, daha önce adjuvan tedavisi yok	Kemoterapi önerilir (reseptör pozitifde endokrin tedavi eklenir)
4. Meme koruyucu cerrahide geç relaps (>4-5 yıl)	Yeni primer gibi tedavi edilir (özellikle memenin başka bir kısmında meydana gelmişse)
5. 3 cm'den büyük lokal rekürrens, erken relaps veya dermal invazyon.	Reseptör negatif veya premenopozdaki olgularda kemoterapi. Yaşlılarda, reseptör pozitif postmenopoz hastalarında aromataz inhibitörü veya Tamoksifen kullanılabilir.
6. Tüm diğer hastalar	Tedavi stratejisi kişiye göre belirlenir. Bugüne kadarki bilgilerimiz kesin tedavi yaklaşımları verememektedir.

### ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMIŞ OLAN VAKALARDA LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ SEÇİMİ (RESEPTÖR NEGATİF)

- ERKEN RELAPSDA (ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİDEN SONRA 1 YILDAN ÖNCE): Antrasiklinli adjuvan tedavi almamış olan hastalarda FAC/CAF, FEC/CEF, AC, EC. Performans statusu uygun olmayanlarda tek ajan docetaxel, paclitaxel, vinorelbine. Antrasiklinli adjuvan tedavi almış olan hastalarda tek ajan docetaxel veya kombinasyonu.
- GEÇ RELAPSDA (1 YILDAN SONRA): Antrasiklinli adjuvan tedavi almamış olan hastalarda FAC/CAF, FEC/CEF veya AC, EC. Performans statusu uygun olmayanlarda tek ajan docetaxel, paclitaxel, vinorelbine. Antrasiklinli adjuvan tedavi almış olan hastalarda CMF, tek ajan docetaxel veya docetaxelli kombinasyon.
- Kemoterapi sırasında ölçülebilir rezidüel tümörü olan ve yukarıdaki tedavilerden yanıt alınamayan hastalarda diğer rejimler uygulanır.

### ADJUVAN KEMOTERAPİ ALMAMIŞ OLAN VAKALARDA LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ SEÇİMİ (RESEPTÖR NEGATİF)

- LOKAL TEDAVİ SONRASI REZİDÜEL TÜMÖRÜ OLAN HASTALAR: FAC/CAF, FEC/CEF başlanır. Antrasiklin alamayacak hastalara CMF verilebilir. Bu tedavilerden yanıt alınamayan hastalarda diğer tedavi rejimleri uygulanır.
- LOKAL TEDAVİ SONRASI REZİDÜEL TÜMÖRÜ OLMAYAN HASTALAR: FAC/CAF, FEC/CEF başlanır. Antrasiklin alamayacak hastalara CMF verilebilir.

## LOKAL ve REJYONEL REKÜRREN MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ (RESEPTÖR POZİTİF)

- Premenopozdaki hastalarda tamoksifen ve over ablasyonu/supresyonu uygulanır. Daha sonraki tedavi seçimi aromataz inhibitörleridir. Bu durumda LHRH agonisti devam etmelidir veya over ablasyonu yapılmalıdır. Kötü prognostik faktörlerin varlığında (erken relaps, büyük tümör ve dermal invazyon gibi) kemoterapi verilebilir.
- Postmenopozdaki hastalarda aromataz inhibitörü ilk seçimdir. İkinci seçim tedavi Tamoksifen'dir. Endokrin tedaviden yarar görmeyen hastalarda tedavi reseptör negatif hastalar gibidir.

## YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

- Araştırma konusudur.

## METASTATİK HASTALIK

### ENDOKRİN TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

- Endokrin tedavi tercihi için cut-off noktaları şu şekilde belirlenmiştir:  
Ligand-binding assay ile:  $\geq 10$  fmol/mg protein  
Enzim immünoasay  $\geq 20$  fmol/mg protein  
İmmünohistokimyasal  $\geq 2$  IRS  
veya  $\geq 20$  H-skor  
veya  $\geq \% 10$  hücrede pozitif boyanma
- Postmenopozal hastaların tanımı: son 6 ayda menstrasyonu olmayan hastalar veya histerektomi yapılanlarda FSH'nın 50 ünite üzerinde olmasıdır.
- Tüm ER pozitif hastalar önce endokrin tedavi yönünden değerlendirilmelidir (*Blamey RW. EUSOMA. Eur J Cancer 38: 615, 2002*).

#### **Reseptör Pozitif Hastalarda:**

(*Blamey RW. EUSOMA. Eur J Cancer 38: 615, 2002*)

- Akciğer parankiminde metastazı nedeni ile dispnesi olan hastalarda birkaç kür kemoterapi sonrası semptomlar geriledikten sonra endokrin tedavi başlanabilir. Benzer tedavi yöntemi masif karaciğer metastazlarında da uygulanabilir. Tedavi seçiminde reseptör pozitifliğinin derecesi önemlidir (c-erbB2'de yol gösterici olabilir).
- Premenopoz hastalarda LHRH agonisti ile tamoksifen birlikte verilmelidir.
- Postmenopoz hastalarda yeni jenerasyon aromataz inhibitörleri veya tamoksifen gibi periferik antiöstrojen verilmelidir.
- Daha önce trombotik hikayesi olan kişilerde öncelikle aromataz inhibitörleri tercih edilmelidir.
- Postmenopoz hastada adjuvan tedavide tamoksifen kullanmışsa rekürrenste aromataz inhibitörü tercih edilmelidir (*ve vice versa*).
- Birinci seçim endokrin tedaviye yanıt veren tüm hastalarda (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık), relapsta, sitotoksik kemoterapi yerine ikinci seçim endokrin tedavi tercih edilmelidir.
- Birinci seçimde tamoksifen kullanılan ve yanıt alınan postmenopoz hastalarda ikinci seçimde üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol) kullanılmalıdır *ve vice versa*.
- Premenopoz hastalarda LH-RH agonisti ve tamoksifen birlikte kullanıldıktan sonra progresyon olursa, ikinci seçim endokrin tedavide LH-RH agonistine devam etmek veya over ablasyonu yapmak ve üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörü başlamak uygundur.

### ENDOKRİN TEDAVİDE YANIT DEĞERLENDİRİLMESİ

(*Blamey RW. EUSOMA. Eur J Cancer 38: 615, 2002*)

- Tedavi başlangıcında ve progresyonda tüm sistemler taranmalıdır (görüntüleme yöntemleri, tümör markırları ve serum biyokimyası).
- Sistemik tedavi yanıtının değerlendirileceği metastatik lezyonlar tedavi öncesi belirlenmelidir.
- Klinik olarak progresyonu düşündüren durumlarda bu lezyonlar tekrar değerlendirilmelidir.
- Progresyonda sistemik tedavi değiştirilmelidir. Bu durumda, en az 6 ay progresyonsuz kalan hastalarda yeni bir endokrin tedavi verilmelidir (yan etki sorunu yoksa).



- Yan etkiler yakından takip edilmelidir.
- Progresyon semptomları yoksa, progresyon veya yanıt değerlendirmesi 3 ayda bir yapılmalıdır:
- Başlangıçta yanıt değerlendirmesi için seçilen lezyonun görüntülemesi yapılır.
  - Serum markırları
  - Daha önce anormal olan diğer biyokimyasal tetkikler (karaciğer fonksiyon testleri) tekrarlanmalıdır.
- WHO veya RECIST kriterleri yanıt değerlendirilmesinde kullanılmalıdır (Therasse P. J Natl Cancer Inst, 92:205, 2000).
- Tümör yanıtının ölçülmesinde en uygun teknikler tercih edilmelidir (Therasse P. J Natl Cancer Inst, 92:205, 2000).
- Karaciğer metastazının progresyonunun takibinde US kullanılabilir, ancak BT veya MRI'dan daha az hassastır.
- Başka değerlendirilebilecek yöntem varsa, sadece tümör markırları (CA15-3, CEA) yanıtın veya progresyonun değerlendirilmesinde kullanılmamalıdır. "Flare" etkisi göz önünde tutulmalıdır.
- Başlangıçta tümör markırı yüksek ise, tam yanıt denilebilmesi için ölçülebilir lezyonlar kaybolmalı ve tümör markırları normal düzeye inmelidir.
- Değerlendirilebilir başka lezyon yoksa, semptomun artması ile birlikte tümör markırı yüksekliği progresyonu gösterir.
- Semptomlarda artış olmadan tümör markırında yükselme varsa hasta progresyon veya yeni lezyonlar yönünden ayrıntılı incelemeden geçirilmelidir.
- Değerlendirilebilir lezyon yoksa ve serum tümör markırı haftalar/aylar içinde sürekli artış gösteriyorsa progresif hastalık olarak kabul edilip tedavi değiştirilebilir.

### **KEMİK METASTAZLI HASTADA YANIT DEĞERLENDİRMESİ:**

- **Kemik lezyonlarının ölçümü zordur.**
- Litik lezyonların rekalsifikasyonu yanıtı gösterir.
- Radyoterapi yapılan lezyonlarda sistemik tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılamaz.
- Bisphosphonat kullanan hastalarda sadece progresyon yönünden hasta değerlendirilebilir.
- Femur kırığı olanlarda ömür beklentisi 1,5 aydan daha fazla olanlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

### **TEDAVİ DEĞİŞTİRMEDE GENEL KURALLAR**

- Tedavi hastalıkta progresyon varsa değiştirilmelidir.
- Değerlendirilebilir lezyon yoksa ve tümör markırları normal sınırlarda ise tedavi değişikliği semptomların değerlendirilmesi ile yapılabilir.
- Değerlendirilebilir lezyon yoksa ve serum tümör markırı haftalar/aylar içinde sürekli artış gösteriyorsa progresif hastalık olarak kabul edilip tedavi değiştirilebilir.

### **HAYATİ ORGAN METASTAZI OLMAYAN veya MİNİMAL, ORGAN METASTAZLI (SEMPTOMU OLMAYAN) HASTALAR (RESEPTOR POZİTİF veya BİLİNMIYOR)**

#### ***Premenopozdaki hastalar:***

Bu hastalara tamoksifen verilir (20 mg/gün) ve over ablasyonu yapılır (veya supresyonu =

LHRH-A). Birinci seçim hormon tedavisinden yanıt alınan hastalarda (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık) daha sonra ilerleme olduğu zaman aromataz inhibitörleri kullanılır (LHRH-A devam edilir veya over ablasyonu yapılır). Endokrin tedaviden yarar görmeyen hastalara kemoterapi başlanır. İkinci seçim endokrin tedaviden yanıt alınan ve sonra progresyon olan hastalarda üçüncü seçimde progestinler kullanılır.

- Klijn JGM. Meta-analiz. J Clin Oncol 19:343, 2001.*  
*Ingle JN. (Tamoksifen vs Over ablasyonu). J Clin Oncol 4 178, 1986.*  
*Jonat W. (Anastrozole vs Megestrol acetate). Eur J Cancer 32A: 404, 1996.*  
*Buzdar AU. (Anastrozole vs Tamoksifen) Cancer 79:730, 1997.*  
*Marty M. (Letrozole vs Aminoglutethimide). Proc Am Soc Clin Oncol 16: 156, 1997.*  
*Fossati R. (Review of 31,510 women). J Clin Oncol 16: 3439, 1998.*  
*Dombernowsky P. (Letrozole vs Megestrol acetate). J Clin Oncol 16: 453, 1998.*  
*Eiermann W. (Letrozole vs Tamoksifen) Ann Oncol 12:1527, 2001.*  
*Mouridsen H. (Letrozole vs Tamoksifen) J Clin Oncol 19:2596, 2001.*  
*Dixon JM. (Letrozole vs Tamoksifen) Br Cancer Res Treat 66:191, 2001.*  
*Mathew J. (Letrozole vs Tamoksifen) J Clin Oncol 19:3808, 2001.*  
*Bonnerterre J. (Anastrozole vs Tamoksifen) Cancer 92:2247, 2001.*

#### **Postmenopozdaki hastalar:**

**(Postmenopozda hasta: 6 aydır menstruasyonun olmaması veya histerektomi yapılanlarda FSH >50 ünite olması)**

İlk seçim tedavi aromataz inhibitörüdür. Yanıt alınan (tam yanıt, parsiyel yanıt, veya en az 6 ay süre ile stabil hastalık) fakat daha sonra ilerleme olan hastalarda ikinci seçim tedavi Tamoksifen'dir. Üçüncü seçim tedavide ise progestinler kullanılır. Endokrin tedaviden yanıt alamayan vakalarda sistemik kemoterapi uygulanır.

- Jonat W. (Anastrozole vs Megestrol acetate). Eur J Cancer 32A: 404, 1996.*  
*Buzdar AU. (Anastrozole vs Tamoksifen) Cancer 79:730, 1997.*  
*Marty M. (Letrozole vs Aminoglutethimide). Proc Am Soc Clin Oncol 16: 156, 1997.*  
*Fossati R. (Review of 31,510 women). J Clin Oncol 16: 3439, 1998.*  
*Dombernowsky P. (Letrozole vs Megestrol acetate). J Clin Oncol 16: 453, 1998.*  
*Eiermann W. (Letrozole vs Tamoksifen) Ann Oncol 12:1527, 2001.*  
*Mouridsen H. (Letrozole vs Tamoksifen) J Clin Oncol 19:2596, 2001.*  
*Dixon JM. (Letrozole vs Tamoksifen) Br Cancer Res Treat 66:191, 2001.*  
*Mathew J. (Letrozole vs Tamoksifen) J Clin Oncol 19:3808, 2001.*  
*Bonnerterre J. (Anastrozole vs Tamoksifen) Cancer 92:2247, 2001.*

## **HAYATİ ORGAN METASTAZI OLAN veya MİNİMAL ORGAN METASTAZI OLUP SEMPTOMU OLAN veya RESEPTÖR NEGATİF OLAN HASTALAR**

Bu hastalarda sistemik kemoterapi uygulanır: Birinci seçim kemoterapi şemaları: FAC, CAF, FEC, CEF, AC, EC, CMF, "Doxorubisin veya Epirubisin+Taxan", Doxorubisin veya Epirubisin, Taxan (Docetaxel + Capecitabine ile sadece docetaxele göre yanıt oranları ve sağkalım daha yüksektir). Herceptin veya Herceptin+Taxan (Herceptin c-erbB2 IHC 3+, veya FISH+ hastalarda uygulanabilir).

Bu tedavilerden yanıt alınmadığı takdirde kullanılacak tedaviler: Antrasiklin ve Taxanları kullanmış olanlarda Vinorelbine, Capecitabine, UFT, Herceptin (c-erbB2 IHC 3+, veya FISH+ hastalarda kullanılabilir).

## ADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ OLAN VAKALARDA METASTAZDA TEDAVİ SEÇİMİ:

Adjuvan tedaviden sonra 1 yıldan önce metastazı ortaya çıkan hastalarda adjuvan tedavide kullanılan rejim önerilmez.

Adjuvan tedaviden 1 yıldan sonra metastazı ortaya çıkan hastalarda adjuvan tedavide kullanılan rejim kullanılabilir.

## YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ

Araştırma konusudur.

## KEMİK METASTAZINDA BISPHTOSFONATLAR

Osteolitik lezyonlu hastalarda verilmelidir (Beklenen yaşam süresi  $\geq 3$  ay ise ve böbrek fonksiyonları uygunsuz).

Sistemik kanser tedavisi devam ettiği sürece verilebilir.

## CERRAHI

- Sistemik metastatik hastalığı kontrol altına alınan ve memede tümörü bulunan hastalarda memedeki tümöre yönelik cerrahi uygulanabilir.
- Soliter organ metastazında tedavi: İkinci primer tümör olasılığı araştırılmalıdır. Seçilmiş hastalarda metastaz yerine ve hastanın performans durumuna göre cerrahi uygulanabilir. Cerrahi tedavi sonrası meme kanserine yönelik sistemik tedavinin verilmesi önerilir (ikinci primer tümör ise bu tümöre yönelik tedavi uygulanır).
- Akciğerde tek metastazı olan ve hastaliksız sürvisi uzun olan ve diğer sistemlerinde metastazi olmayan vakalarda cerrahi tedavi açısından hasta değerlendirilmelidir (*Singletary SE. The Oncologist 8:241, 2003; Lanza LA. Ann Thorac Surg 54: 244, 1992*).
- Karaciğerde tek metastazı olan ve hastaliksız sürvisi uzun olan hastalarda cerrahi tedavi veya kemo-embolizasyon uygulanabilir. Beyin metastazları hariç, karaciğer dışı metastazlar karaciğerdeki metastazın çıkarılması sonrasında sağkalım üzerinde önemli etki yapmamaktadır. Çünkü diğer metastazlar karaciğer metastazından daha yavaş ilerlemektedir (*Singletary SE. The Oncologist 8:241, 2003*).
- Soliter beyin metastazında "cerrahi + RT + sistemik tedavi" veya "RT + sistemik tedavi" uygulanır. (*Patchell RA. New Eng J Med 322:494, 1990; Patchell RA. JAMA 280:1485, 1998*).
- Kemik metastazında fraktür beklenen, medulla spinaliste spinal kord veya sinir basısı yapabilecek hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. (*Hayes DF. J Clin Oncol 13: 2556, 1995; Harrington KD. Cancer 80: 1614, 1997; Cha CH. Surg Clin North Am 79: 1117, 1999*).

## RADYOTERAPİ

- Sistemik metastatik hastalığı kontrol altına alınan ve memede tümörü bulunan hastalarda memedeki tümöre yönelik lokal tedavi planlandığında ve cerrahi tedavi uygulanmadığı takdirde palyasyon amaçlı RT uygulanabilir (*Halverson KJ. Int J Rad Oncol Biol Physics 19: 851, 1990*).
- Beyin metastazı, kemik metastazı, leptomeningeal metastazda RT uygulanır.
- Beyin metastazında acil olarak RT uygulanmalıdır.
- Stereotaktik RT araştırma konusudur.
- Lokal tümör palyasyon gerektiriyorsa lokal RT yapılmalıdır.







# **GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TÜMÖRLERİ**

**MİDE KANSERİ, KOLON KANSERİ, REKTUM KANSERİ**

**ANTALYA KONSENSUSU  
2003**





## MİDE KANSERİ

### TANI İÇİN GEREKEN TETKİKLER

Endoskopi ve biyopsi  
Çift kontrastlı radyografi

### EVRELEME İÇİN GEREKEN TETKİKLER

Fizik muayene  
Akciğer grafisi  
Biyokimya tetkikleri (karaciğer enzimleri)  
Bilgisayarlı tomografi  
Yapılabilen merkezlerde "Endoskopik Ultrasonografi"

### EVRELEME

"American Joint Committee on Cancer (AJCC)" evrelemeyi TNM sınıflandırmasına göre yapmıştır.

#### TNM Tanımları

##### *Primer Tümör (T)*

- T<sub>X</sub>: Primer tümör değerlendirilemez  
T<sub>0</sub>: Primer tümör kanıtı yok  
T<sub>1</sub>: Tümör lamina propria veya submukozaya yayılır  
T<sub>2A</sub>\*: Tümör muskularis propriaya yayılı  
T<sub>2B</sub>: Tümör subserozaya yayılır.  
T<sub>3</sub>: Tümör bitişik yapılara\*\*,\*\*\* yayılmaksızın serozayı invaze eder (viseral periton)  
T<sub>4</sub>: Tümör bitişik yapılara yayılır.\*\*\*

\* Not: Bir tümör muskularis propria içine, gastrokolik veya gastrohepatik ligamanlara ya da büyük veya küçük omentuma, bu yapıları kaplayan visceral peritonda herhangi bir perforasyon meydana gelmeksizin uzantı yaparak nüfuz edebilir. Bu durumda tümör T<sub>2</sub> olarak sınıflandırılır. Eğer ligamanlar veya omentumu kaplayan visceral peritonda herhangi bir perforasyon meydana gelirse, bu tümör T<sub>3</sub> olarak sınıflandırılmalıdır.

\*\* Not: Dalak, transvers kolon, karaciğer, diafram, pankreas, mide duvarı, sürrenal, böbrek, ince barsak ve retroperitonum midenin bitişik yapılarıdır.

\*\*\* Not: Özofagus veya oniki parmak barsağına intramural uzantı, mide dahil bu bölgelerin herhangi birindeki en büyük yayılmanın derinliğine bakılarak sınıflandırılır.

##### *Bölgesel Lenf Nodları (N)*

Bölgesel lenf nodları, büyük ve küçük kurvaturda, dalak hilusu ve çölyak arter dalları boyunca bulunan perigastrik lenf nodlarıdır. Patolojik evreleme için, lenfadenektomi piyesi en az 15 lenf nodu içermelidir. Hepatoduodenal, retropankreatik, mezenterik ve para-aortik gibi diğer karın içi lenf nodlarında metastaz bulunması uzak metastaz olarak sınıflandırılır.

Japon evrelemesine göre N3 ve N4 (12 ile 20 nolu suprahialal lenf nod gruplarının tutulumu) ve/veya UICC evrelemesine göre N3 (pozitif lenf nod sayısı > 15) pM1 (uzak metastaz) ola-

*rak sınıflandırılır (Martin IG. Staging of esophageal and gastric carcinoma. In, Daly JM, Hennesy TPJ, Reynolds JV (eds.). Management of Upper Gastrointestinal Cancer. London, WB Saunders, 1999, pp 3-35.)*

- N<sub>X</sub>: Bölgesel lenf nod(ları) değerlendirilemez  
N<sub>0</sub>: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil  
N<sub>1</sub>: 1 ile 6 bölgesel lenf nodunda metastaz  
N<sub>2</sub>: 7 ile 15 bölgesel lenf nodunda metastaz  
N<sub>3</sub>: 15'ten fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

### **Uzak Metastaz (M)**

- M<sub>X</sub>: Uzak metastaz değerlendirilemez  
M<sub>0</sub>: Uzak metastaz mevcut değil  
M<sub>1</sub>: Uzak metastaz mevcut

### **AJCC evre gruplandırmaları**

Evre 0  
Tis, N0, M0

Evre IA  
T1, N0, M0

Evre IB  
T1, N1, M0  
T2A/B, N0, M0

Evre II  
T1, N2, M0  
T2A/B, N1, M0

Evre IIIA  
T2A/B, N2, M0  
T3, N1, M0  
T4, N0, M0

Evre IIIB  
T3, N2, M0

Evre IV  
T4, N1, M0  
T1, N3, M0  
T2A/B, N3, M0  
T3, N3, M0  
T4, N2, M0  
T4, N3, M0

T herhangi, N herhangi, M1

*Stomach. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven publishers, 6<sup>th</sup> ed., 2002*  
*Roder JD. Cancer 82: 621, 1998*  
*Ichikura T. Cancer 86:553, 1999*

## **EVRE 0**

Mide kanseri mukozada sınırlıdır.

Gastrektomi, lenfadenektomi ile beraber yapılmalıdır.

Laparoskopik, endoskopik mukozal rezeksiyonlar deneyimli merkezlerde çalışma protokolü olarak yapılabilir.

*Green PH. Am J Med 85:658,1988*

## EVRE I

### Cerrahi

Lezyon fundus ya da kardioözofagial bileşkede değilse [lezyon distal (antral veya prepi-  
lorik) yerleşimli ise] distal subtotal gastrektomi, total gastrektomi ile karşılaştırıldığında ben-  
zer sonuçlar vermektedir (prognozları benzerdir) (kanıt düzeyi: 1A). (*Gouzi JL. Ann Surg 209:*  
*162, 1989; Robertson CS. Ann Surg 220:176, 1994*)

Lezyon kardiyayı da içeriyorsa, distal özofajektomi ile beraber proksimal subtotal gastrek-  
tomi veya total gastrektomi uygulanmalıdır.

Korpus bölgesini tutmuş veya korpusun merkezinde belirip kardiyanın veya distal antrumun  
6 cm içine uzanan tümörlerde, total gastrektomi uygulanmalıdır.

Ameliyat sırasında cerrahi sınırların frozen ile değerlendirilmesi gereklidir.

Yukarıda tanımlanan ameliyatlarda bölgesel lenfadenektomi (D1, seçilmiş hastalara D2 dis-  
seksiyon) önerilir. Splenektomi rutin olarak uygulanmamaktadır.

### Adjuvan Tedavi

Nod-pozitif (T1N1) veya yetersiz diseksiyon yapılmış (D0) hastalarda, postoperatif ke-  
moradyoterapi önerilmektedir (kanıt düzeyi 1A).

Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda kemoradyoterapi yapılmalıdır.

*Gouzi JL. Ann Surg 209:162, 1989*

*Robertson CS. Ann Surg 220:176, 1994*

*Brennan MF. Seminars in Oncology 23:352, 1996*

*Bozetti F. Annals of Surgery 230: 170, 1999*

*Kelsen DP. J Clin Oncol 18(21suppl): 32, 2000*

*Macdonald JS. N Eng J Med 345:725, 2001*

## EVRE II

### Cerrahi

Lezyon fundus ya da kardioözofagial bileşkede değilse [lezyon distal (antral veya prepi-  
lorik) yerleşimli ise] distal subtotal gastrektomi, total gastrektomi ile karşılaştırıldığında ben-  
zer sonuçlar vermektedir (prognozları benzerdir) (kanıt düzeyi IA). (*Gouzi JL. Ann Surg 209:*  
*162, 1989; Robertson CS. Ann Surg 220:176, 1994*)

Lezyon kardiyayı da içeriyorsa, distal özofajektomi ile beraber proksimal subtotal gastrek-  
tomi veya total gastrektomi uygulanmalıdır.

Korpus bölgesini tutmuş veya korpusun merkezinde belirip kardiyanın veya distal antrumun  
6 cm içine uzanan tümörlerde, total gastrektomi uygulanmalıdır.

Yukarıdaki tüm ameliyatlarda bölgesel lenfadenektomi (D2 diseksiyon) önerilir. Genel ola-  
rak kabul edilen görüş yeterli evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiğidir.  
*Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamakla beraber, prospektif çok merkezli  
fakat kontrolsüz bir çalışmada (Siewert JR. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-  
year results of the German Gastric Cancer Study. Ann Surg 228: 449, 2002) evre II ve IIIA has-  
talarda D2 diseksiyonla anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir. Bu nedenle peroperatif dahi ev-  
reyi bilmek mümkün olmadığından, evre IIIB 'nin altında tüm evreler için D2 diseksiyon ve bu  
diseksiyonda > 25 lenf nodu çıkarılması önerilmiştir (kanıt düzeyi III).*

Splenektomi rutin olarak uygulanmamaktadır.

Uygulanabileceği durumlar

- T4 tümörlerde
- 10 ve 11. lenf nod gruplarının tutulumunda
- Doğrudan dalak tutulumunda

2 nolu lenf nod grubunun tutulumunda da (birlikte 10 nolu grup tutulumu sık görüldüğü için) splenektominin uygulanabileceği belirtilmektedir (Sendler A. *Chirurg* 73: 316, 2002; Brennan MF. *Ann Surg* 236:159, 2002).

### Adjuvan tedavi

Evre II hastalarda postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir (kanıt düzeyi 1A).

*Brennan MF. Seminars in Oncology* 23:352, 1996

*Bozetti F. Annals of Surgery* 230: 170, 1999

*Kelsen DP. J Clin Oncol* 18(21suppl) 32: 2000

*Macdonald JS. N Eng J Med* 345: 725, 2001

## EVRE III

### Cerrahi:

Radikal ameliyat rezektabil hastalarda yapılmalıdır. Genel olarak kabul edilen görüş yeterli evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiğidir.

Rezektabil olmayan hastalar palyatif rezeksiyon açısından değerlendirilmelidir.

*Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamakla beraber, prospektif çok merkezli fakat kontrolsüz bir çalışmada (Siewert JR. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. Ann Surg 228: 449, 2002) evre II ve IIIA hastalarda D2 diseksiyonla anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir. Bu nedenle peroperatif dahi evreyi bilmek mümkün olmadığından, evre IIIB'nin altında tüm evreler için D2 diseksiyon ve bu diseksiyonda > 25 lenf nodu çıkarılması önerilmiştir (kanıt düzeyi III).*

### Adjuvan Tedavi:

Kemoradyoterapi önerilmektedir.

### Neoadjuvan Tedavi:

Kemoradyoterapi seçilmiş hastalarda uygulanabilir.

Tek başına RT katkısı ile ilgili veriler yetersizdir.

*Herman J. J Clin Oncol* 11: 1441, 1993 (meta analiz)

*Hallisey MT. Lancet* 343: 1309, 1994

*Zhang ZX. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 929, 1998

*Macdonald JS. N Engl J Med* 345: 725, 2001

### Adjuvan Kemoterapi:

5-Fluorourasil: 400 mg/m<sup>2</sup>/gün X 5 gün

Lökovorin: 20 mg/m<sup>2</sup>/gün X 5 gün

2. kür ile beraber RT başlanır. RT sırasında 2. kürde KT 4 gün, 3. kürde ise 3 gün olarak uygulanır. KT 5 küre tamamlanır.

### Adjuvan Radyoterapi:

RT alanı: Primer mide loju (preoperatif) ve bölgesel lenf nodlarını içermelidir.

Rezeksiyon sınırı + 2 cm olacak şekilde planlanmalıdır.

RT dozu: 45 Gy / 180 cGy / gün

*Macdonald JS. N Engl J Med 345: 725, 2001*

### EVRE IV

#### *Uzak metastaz (M0) bulunmayan hastalarda:*

Rezeke edilebilen hastalarda (T4N1, T4N2) radikal ameliyat (en-bloc ilave organ rezeksiyonu ile beraber) ve postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir.

Rezeke edilemeyen seçilmiş hastalarda neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilir.

#### *Kemoterapi rejimleri:*

İleri evre hasta klinik araştırmalara alınmaya çalışılmalıdır.

Kemoterapinin sağkalıma ve palyasyona katkısı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Fluorourasil veya sisplatinli kombine rejimler önerilmektedir.

ECF rejiminin FAMTX rejiminden üstün olduğu gösterilmiştir.

#### *Sisplatinli rejimler*

ECF: epirubisin + sisplatin + fluorourasil (devamlı infüzyon)

FAP: fluorourasil + doksorubisin + sisplatin

PELF: sisplatin + epidoksorubisin + lökovorin+ glutatyon ve filgrastim ile birlikte fluorourasil

FUP: fluorourasil + sisplatin

#### *Fluorourasilli rejimler*

FAM: fluorourasil + doksorubisin + mitomisin-C

FAMTX: fluorourasil + doksorubisin+ metotreksat

ELF: etoposid+ fluorourasil + lökovorin + fluorourasil

Progresyon durumunda ikinci seçim KT rutin olarak önerilmemektedir.

#### *Palyatif tedaviler:*

Kardiya tıkanıklıklarında: Endoskopik lazer tedavisi veya endoluminal stent yerleştirilmesi.

Korpus tıkanıklıklarında: Mümkünse palyatif mide rezeksiyonu

Antrum tıkanıklıklarında: Mümkünse gastrojejunostomi

Palyatif radyoterapi: Kanama, ağrı ve tıkanmada uygulanabilir.

*Douglass HO. J Clin Oncol 2: 1372, 1984*

*Cullinan SA. JAMA 253:2061, 1985*

*Moertel CG. J Clin Oncol 4: 1053, 1986*

*Waters JS. British Journal of Cancer 80:269, 1999*

*Vanhoef U. J Clin Oncol 18: 2648, 2000*

## YİNELEYEN HASTALIKTA

### Kemoterapi

Fluorourasil veya sisplatinli kombine rejimler önerilmektedir.  
ECF rejiminin FAMTX rejiminden üstün olduğu gösterilmiştir.

#### *Sisplatinli rejimler*

ECF: epirubisin + sisplatin + fluorourasil (devamlı infüzyon)

FAP: fluorourasil + doksorubisin + sisplatin

PELF: sisplatin + epidoksorubisin + lökovorin+ glutatyon ve filgrastim ile birlikte fluorourasil

FUP: fluorourasil + sisplatin

#### *Fluorourasilli rejimler*

FAM: fluorourasil + doksorubisin + mitomsin-C

FAMTX: fluorourasil + doksorubisin+ metotreksat

ELF: etoposid+ fluorourasil + lökovorin + fluorourasil

Endoskopik lazer tedavisi ya da elektrokoter tıkaçıcı lezyonların tedavisinde yararlı olabilir.

Palyatif radyoterapi

Karaciğer metastazektomileri

Küçük lokal nükslerde yeniden rezeksiyon

*Waters JS, British Journal of Cancer 80(1/2): 269-272, 1999.*

*Vanhoef u, J Clin Oncol 18(14): 2648-2657, 2000.*

## TAKİP

İlk 2 yıl her 3 ayda: Anamnez,  
Fizik muayene  
Biyokimya

İkinci 3 yılda bu tetkikler 6 ayda bir tekrarlanır

Akciğer grafisi: 6-12 ayda bir kez

Endoskopi ve diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri klinik belirti olduğunda uygulanmalıdır.

Distal veya total gastrektomi yapılan hastalarda B12 vitamini ve demir desteği ömür boyu uygulanmalıdır.

*National Comprehensive cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology, 2002*

## KOLON KANSERİ

### PATOLOJİ

Adenokarsinom:

- İyi, orta ve az differansiye
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- Skirroz tümörler

Nöroendokrin diferansiyasyonu olan adenokanserler tipik olarak saf adenokarsinomlardan daha kötü prognoza sahiptir.

*Saclarides T.J. Diseases of the Colon and Rectum 37: 635, 1994*

### EVRELEME

Tedaviye ilişkin kararlar, daha eski olan Dukes' veya Modifiye Astler-Coller (MAC) sınıflandırma şeması yerine, TNM sınıflandırmasına göre alınmalıdır.

"American Joint Committee on Cancer (AJCC)" evrelemeyi TNM sınıflandırmasına göre belirlemiştir.

### TNM tanımları

#### *Primer tümör (T)*

T<sub>X</sub>: Primer tümör değerlendirilemez

T<sub>0</sub>: Primer tümör odağı yok

T<sub>is</sub>: Karsinoma in situ, karsinom henüz yayılmamış: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu\*

T<sub>1</sub>: Tümör submukozayı invaze eder

T<sub>2</sub>: Tümör muskularis propriayı invaze eder.

T<sub>3</sub>: Tümör muskularis propria içinden subserozayı ya da nonperitoneal perikolik veya perirektal dokuları invaze eder

T<sub>4</sub>: Tümör doğrudan diğer organları veya yapıları invaze eder, ve/veya viseral periton invazyonu saptanır.\*\*

\* Not: T<sub>is</sub>, muskularis mukozadan submukozaya uzantı yapmadan glandular bazal membran (intraepitelyal) veya lamina propria (intramukozal) ile sınırlı kalan kanser hücrelerini kapsar.

\*\* Not: T<sub>4</sub> doğrudan invazyon seroza yoluyla kolon ve rektumun diğer segmentlerinin invazyonunu da kapsar; örneğin, sigmoid kolonun bir çekum kanseri tarafından invazyonu.

#### *Bölgesel lenf nodları (N)*

N<sub>X</sub>: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N<sub>0</sub>: Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil

N<sub>1</sub>: 1 ile 3 bölgesel lenf nodunda metastaz

N<sub>2</sub>: 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

N<sub>3</sub>: Ana arter kökünde lenf nodu tutulumu

Perikolik veya perirektal yağ dokusu içinde yer alan düzenli nodüller lenf bezi metastazı olarak değerlendirilir. Peritümöral düzensiz nodüller ise T evresi, vasküler invazyon olarak de-

ğerlendirilir. Mikroskopik vasküler invazyon: V<sub>1</sub>, makroskopik vasküler invazyon: V<sub>2</sub> olarak değerlendirilir.

### **Uzak metastaz (M)**

M<sub>x</sub>: Uzak metastaz değerlendirilemez

M<sub>0</sub>: Uzak metastaz mevcut değil

M<sub>1</sub>: Uzak metastaz mevcut

### **AJCC evre gruplandırmaları**

#### **Evre 0**

Tis, N0, M0

#### **Evre I**

T1, N0, M0

T2, N0, M0

#### **Evre IIA**

T3, N0, M0

#### **Evre IIB**

T4, N0, M0

#### **Evre IIIA**

T1,2, N1, M0

#### **Evre IIIB**

T3,4, N1, M0

#### **Evre IIIC**

Herhangi T, N2, M0

#### **Evre IV**

Herhangi T, Herhangi N, M1

*Colon and Rectum. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 6th ed., 2002.*

## **CERRAHİ TEKNİKLER (TÜMÖR LOKALİZASYONUNA GÖRE)**

Çekum: Sağ hemikolektomi

Çıkan Kolon: Sağ hemikolektomi

Transvers kolon sağ yarısı: Genişletilmiş sağ hemikolektomi

Transvers kolon ortası: Genişletilmiş sağ hemikolektomi veya transvers kolon rezeksiyonu

Transvers kolon sol yarısı: Genişletilmiş sol hemikolektomi

İnen kolon: Sol hemikolektomi

Sigmoid kolon: Sigmoid rezeksiyonu

Metakron kolon tümörleri: Total kolektomi. Ancak tümörlerin yerleşim yerine göre cerrahi teknik değişebilir.

Özel durumlarda subtotal kolektomi

## **EVRE 0**

Tüm lezyonlar içinde en yüzeysel olanıdır ve lamina propria invazyonu olmaksızın sadece mukoza ile sınırlıdır.



1. Cerrahi sınır temiz olmak üzere basit polipektomi.
2. Basit polipektomi uygun olmayan büyük lezyonlar için segmenter kolon rezeksiyonu.

*Bokey EL. Disease of the Colon and Rectum. 39: 24, 1996*

*Franklin ME. Disease of the Colon and Rectum. 39: 35, 1996*

## EVRE I

Lokalize hastalık olup, küratif tedavi edilebilirlik oranı yüksektir.

Potansiyel küratif cerrahi rezeksiyon (tümör içeren segmentin sağlam onkolojik cerrahi sınırla ve lenfatik drene eden alanla çıkartılarak geride herhangi bir tümör odağının bırakılmadığı rezeksiyon) yapılmalıdır.

*Bokey EL. Disease of the Colon and Rectum. 39: 24, 1996*

*Franklin ME. Disease of the Colon and Rectum. 39: 35, 1996*

## EVRE II

Potansiyel küratif rezeksiyon (tümör içeren segmentin sağlam onkolojik cerrahi sınırla ve lenfatik drene eden alanla çıkartılarak geride herhangi bir tümör odağının bırakılmadığı rezeksiyon) yapılmalıdır.

Rutin adjuvan KT önerilmemektedir.

5-FU/FA (Mayo rejimi, 6 kür) tedavisi ile % 2 hastalısız sağkalım avantajı gösterilmiştir (kanıt düzeyi 1A).

Klinik, patolojik ve moleküler kötü risk grupları araştırılmaktadır.

Riskli alt gruplar:

- Perforasyon
- Tam veya tama yakın tıkanıklık
- Genç yaş
- Az differansiye histoloji
- T4N<sub>0</sub>, T<sub>herhangi</sub> N<sub>x</sub> (10 ganglionun altında inceleme)

Riskli evre II hastalarda adjuvan KT uygulanabilir

Adjuvan RT endikasyonu yoktur. Seçilmiş hasta grubu (T4N<sub>0</sub>; karın ön duvarı veya retroperitoneal invazyon gibi) RT açısından değerlendirilmelidir.

*Willet CG. J Clin Oncol 11: 1112, 1993*

*Wolmark N. J Clin Oncol 11: 1879, 1993*

*Moertel CG. N Eng J Med 330: 1136, 1994*

*Moertel CG. J Clin Oncol 3: 2936, 1995*

*Moore HCF. Semin Oncol 26: 545, 1999*

## EVRE III

Potansiyel küratif rezeksiyon (tümör içeren segmentin sağlam onkolojik cerrahi sınırla ve lenfatik drene eden alanla çıkartılarak geride herhangi bir tümör odağının bırakılmadığı rezeksiyon) yapılmalıdır.

**Adjuvan Kemoterapi:**

1. 5-FU/FA (Mayo rejimi) (6 ay) (kanıt düzeyi 1A)  
FU 425 mg/m<sup>2</sup>, FA 20 mg/m<sup>2</sup> 1-5. günler q 28 gün

2. 5-FU/Lev (12 ay) (kanıt düzeyi 1A)  
FU 450 mg/m<sup>2</sup> 1-5. günler, 28 gün sonra haftada bir aynı doz bir yıl  
Levamisol 50 mg 3x1 1-3. gün q 14 gün 1 yıl boyunca
3. Haftada bir yüksek doz FU/FA  
FU 500 mg/m<sup>2</sup> q hafta x 6 hf/2 hf ara 1 yıl  
FA 500 mg/m<sup>2</sup> 2 saat inf q hafta x 6 hf/2 hf ara 1 yıl
4. İnfüzyonel FU rejimleri: Deneyselemdir. Sadece prospektif klinik çalışmalarda kullanılmalıdır.
5. Capecitabine ve UFT: Deneyselemdir. Sadece prospektif klinik çalışmalarda kullanılmalıdır.
6. Irinotecan ve oxaliplatin'li rejimler: Deneyselemdir. Sadece prospektif klinik çalışmalarda kullanılmalıdır.

*NIH Konsensus konferansı. JAMA 264: 1444, 1990*  
*Wolmark N. J Clin Oncol 8: 1466, 1990*  
*Fielding LP. Lancet 340: 502, 1992*  
*Rougier P. Ann Oncol 4: 521, 1993*  
*Moertel CG. Ann Int Med 122: 321, 1995*  
*Riethmuller G. J Clin Oncol 16: 1788, 1998.*  
*Valentini V. Cancer 86: 2612, 1999.*

## EVRE IV

### **Başlangıçta metastazlı hastalar:**

1. İzole karaciğer metastazında lezyon basit wedge rezeksiyon veya segmentektomi ile çıkartılabiliyorsa aynı seansta primer tümör ve metastazın rezeksiyonu yapılabilir. Karaciğer metastazı çıkarılamayan hastalarda hastanın klinik tablosuna göre primer tümöre yönelik palyatif cerrahi girişim yapılabilir. Hastalar daha sonra kemoterapi açısından değerlendirilmelidir.
2. Over metastazları primer tümör cerrahisi sırasında çıkarılmalıdır. Komşuluk yolu ile over tutulumu peritoneal yayılımla olan metastazdan daha iyi prognoza sahiptir. Bu hastalar daha sonra kemoterapi açısından değerlendirilir.
3. İlk cerrahi sırasında çıkartılmayan operabl karaciğer metastazları ve/veya akciğer metastazları kısa süre (1-3 ay) sonra ikincil girişimlerle tedavi edilir. Bekleme sırasında kemoterapi verilir. İkincil girişim öncesi tekrar genel (klinik, radyolojik) değerlendirme gereklidir.
4. Rezektabl olmayan karaciğer metastazları varlığında primer tümöre yönelik tedaviden sonra sistemik kemoterapi ve/veya hepatik lokal-bölgesel tedaviler uygulanır.
5. Kanayan veya tıkanan primer lezyonlarda mümkün cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Mümkün olmazsa, tıkanıklığın giderilmesi için intratümöral stentler veya fekal diversiyon (ileostomi-kolostomi) uygulanır.
6. Kemoterapi tolere edebilecek hastalarda uygulanmalıdır.
7. Palyatif radyoterapi, kanama, tıkanma veya ağrıyı hafifletmek için yapılabilir.
8. Potansiyel küratif karaciğer metastazlarının rezeksiyonundan sonra ek sistemik tedavinin rolü henüz kesinleşmiş değildir. Hepatik arteriyel floxuridine + sistemik 5-FU + lökovorin tek başına sistemik 5-FU tedavisiyle karşılaştırıldığında ortalama sağkalım üzerinde belirgin istatistiksel farklılık yaratmamıştır (kanıt düzeyi:1A).

## YİNELEYEN HASTALIKTA TEDAVİ

1. Seçilmiş hastalarda, lokal yineleyen rektum kanserinde cerrahi girişim küratif olmalıdır.
2. Küratif cerrahi yapılamayan hastalar palyatif cerrahi ve/veya kemoradyoterapi açısından değerlendirilir.
3. Kolon kanseri lokal yinelemesinde tedavi mümkünse cerrahi olmalıdır.
4. Seçilmiş hastalarda karaciğer metastazlarının rezeksiyonu önerilmektedir.
5. İzole akciğer veya over metastazlarında rezeksiyon mutlaka değerlendirilmelidir.
6. Palyatif radyoterapi, semptomu olan hastalarda uygulanabilir.
7. Kemoterapi sistemik hastalıkta uygulanmalıdır.

## KEMOTERAPİ REJİMLERİ

### *FU-FA rejimleri:*

1. AIO (Alman rejimi)  
CaF 500 mg/m<sup>2</sup> + 5 FU 2600-3000 mg/m<sup>2</sup> ci (sürekli infüzyon)  
24 saatte q 1 hf
2. De Gramont rejimi:  
CaF 200mg/m<sup>2</sup> i.v.  
5 FU 400mg/m<sup>2</sup> bolus 1-2. gün  
5 FU 600 mg/m<sup>2</sup> ci. (24 saat) 1-2. gün q 15 gün
3. MAYO rejimi:  
D1-5 5 FU 425mg/m<sup>2</sup>  
D1-5 CaF 20mg/m<sup>2</sup> q 28 gün
4. Roswell Park Rejimi: haftalık yüksek doz 5 FU.
5. 5 FU (ci) 300mg/m<sup>2</sup>/gün x28gün; 1 hafta istirahat

*Leicham CG. Intergroup çalışması: J Clin Oncol 13:1303, 1995*

### *Kombinasyon rejimleri:*

#### İrinotekan + FUFA

1. İnfüzyonel rejimler:
  - 14 günde bir 48 saat (de Gramont) + CPT-11 180 mg/m<sup>2</sup>
  - Haftalık 24 saat (AIO) + CPT-11 80 mg/m<sup>2</sup>
2. Bolus rejimler:
  - CPT-11 125 mg/m<sup>2</sup>, FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus,  
FA 20 mg/m<sup>2</sup>/hafta x4 q 6 hf (Saltz)

#### Oxaliplatin + FUFA İnfüzyonel ve bolus

#### Tomudex

### *Oral rejimler*

Capecitabine

UFT ± FA

*Meta-analysis: J Clin Oncol 12: 960, 1994*

*Girard P. J Clin Oncol 14: 2047, 1996*

*Lowy AM. Ann Surgery 223:177, 1996*

*Jager E. J Clin Oncol 14: 2274, 1996*

*Cunnigham D. Lancet 352: 1413, 1998*  
*Rougier P. Lancet 352: 14107, 1998*  
*Valentini V. Cancer 86: 2612, 1999*  
*Harmon KE. A J Surgery 177: 402, 1999*  
*Andre T. J Clin Oncol 17: 3560, 1999*  
*Saltz LB. N Eng J Med 343: 905, 2000*  
*Douillard JY. Lancet 355: 1041, 2000*  
*Sargent DJ. N Eng J Med 345: 144, 2000*  
*Giachetti S. J Clin Oncol 18: 136, 2000*  
*O'Dwyer PJ. J Clin Oncol 19: 2413, 2001*  
*Hoff PM. J Clin Oncol 19: 2282, 2001*

## TAKİP

### **Küratif cerrahi sonrası:**

Klinik muayene: ilk 2 yıl içinde 3-6 ay, 2 yıldan sonra 6 ayda bir

CEA: Her klinik ziyarette istenebilir.

Rektoskopi: Rektum kanseri için her klinik vizitte,

Kolonoskopi: İlk yıl yapılır, daha sonra ilk kolonoskopide polip varsa ve kolon poliplerden temizlenmişse 3 yılda bir yapılır. Aksi takdirde kolon poliplerden arındırılıncaya kadar 6-12 ay arasında kolonoskopi tekrar yapılır. ilk kolonoskopide polip yoksa 5 yılda bir yapılmalıdır.

İstenirse yapılabilecekler:

1. Karaciğer US her klinik vizitte
2. Akciğer grafisi yılda bir
3. Abdominopelvik BT yılda bir

### **Evre IV hastalıkta:**

Bireysel takip yapılabilir.

*National Comprehensive cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology, 2002*

## REKTUM KANSERİ

### PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

- Rektal tuşe
- Rijid rektoskopi
- Kolonoskopi
- Endorektal ultrasonografi veya endorektal MR
- Pelvik BT veya MRI
- Akciğer grafisi
- Biyokimya tetkikleri ve tümör belirteçleri (CEA, CA 19.9)

### PATOLOJİ

Adenokarsinom:

- İyi, orta ve az differansiye
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- Skirroz tümörler

Nöroendokrin diferansiyasyonu olan adeno kanserler tipik olarak saf adenokarsinomlardan daha kötü prognoza sahiptir.

*Saclarides T.J. Diseases of the Colon and Rectum 37: 635, 1994*

### EVRELEME

Tedaviye ilişkin kararlar, daha eski olan Dukes' veya Modifiye Astler-Coller (MAC) sınıflandırma şeması yerine, TNM sınıflandırmasına göre alınmalıdır.

"American Joint Committee on Cancer (AJCC)" evrelemeyi TNM sınıflandırmasına göre belirlemiştir.

### TNM tanımları

#### *Primer tümör (T)*

- T<sub>X</sub>: Primer tümör değerlendirilemez
- T<sub>0</sub>: Primer tümör odağı yok
- T<sub>is</sub>: Karsinoma in situ, karsinom henüz yayılmamış; intraepitelyal veya lamina propria invazyonu\*
- T<sub>1</sub>: Tümör submukozayı invaze eder
- T<sub>2</sub>: Tümör muskularis propriayı invaze eder
- T<sub>3</sub>: Tümör müskularis propria içinden subserozayı ya da nonperitonealize perikolik veya perirektal dokuları invaze eder
- T<sub>4</sub>: Tümör doğrudan diğer organları veya yapıları invaze eder, ve/veya viseral periton invazyonu saptanır.\*\*

\* Not: T<sub>is</sub>, muskularis mukozadan submukozaya uzantı yapmadan glandular bazal membran (intraepitelyal) veya lamina propria (intramukozal) ile sınırlı kalan kanser hücrelerini kapsar.

\*\* Not: T<sub>4</sub> doğrudan invazyon seroza yoluyla kolon ve rektumun diğer segmentlerinin invazyonunu da kapsar; örneğin, sigmoid kolonun bir çekum kanseri tarafından invazyonu.

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

- $N_X$ : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez  
 $N_0$ : Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değil  
 $N_1$ : 1 ile 3 bölgesel lenf nodunda metastaz  
 $N_2$ : 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz  
 $N_3$ : Ana arter kökünde lenf nodu tutulumu

Perikolik veya perirektal yağ dokusu içinde yer alan düzenli nodüller lenf bezi metastazı olarak değerlendirilir. Peritümöral düzensiz nodüller ise T evresi, vasküler invazyon olarak değerlendirilir. Mikroskopik vasküler invazyon:  $V_1$ , makroskopik vasküler invazyon:  $V_2$  olarak değerlendirilir.

### **Uzak metastaz (M)**

- $M_X$ : Uzak metastaz değerlendirilemez  
 $M_0$ : Uzak metastaz mevcut değil  
 $M_1$ : Uzak metastaz mevcut

### **AJCC evre gruplandırmaları**

#### **Evre 0**

Tis, N0, M0

#### **Evre I**

T1, N0, M0

T2, N0, M0

#### **Evre IIA**

T3, N0, M0

#### **Evre IIB**

T4, N0, M0

#### **Evre IIIA**

T1,2, N1, M0

#### **Evre IIIB**

T3,4, N1, M0

#### **Evre IIIC**

Herhangi T, N2, M0

#### **Evre IV**

Herhangi T, Herhangi N, M1

*Colon and Rectum. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 6th ed., 2002.*

## **EVRE 0**

Tüm lezyonlar içinde en yüzeysel olanıdır (Tis: intra epitelyal veya intra mukozal kanserler).

1. Lokal eksizyon veya basit polipektomi uygulanabilir.
2. Lokal eksizyona uygun olmayan büyük lezyonlar için transanal veya transkoksigeal yoldan rezeksiyon yapılmaz.
3. Endokaviter ve lokal radyoterapi (özel durumlarda) uygulanabilir.

*Bailey HR. Surgery 111: 555, 1992*

*Kodner IJ. Surgery 114: 850, 1993*

*Mendenhall WM. J Clin Oncol 15: 3241, 1997*

## **EVRE I**

1. Low anterior rezeksiyon (LAR) uygulanabildiği durumlarda yapılır. Seçilmiş hastalarda kolo-anal anastomoz gerekir.
2. Sfinkter seviyesinde olan distal lezyonlarda abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılabilir.

3. Seçilmiş hasta grubunda (genel anestezi alamayan) (T1, 3 cm'den küçük, distal yerleşimli) **lokal eksizyon + radyoterapi** ± kemoterapi önerilir (pT1 ve iyi-orta differansiye olan hastalarda adjuvan tedavi gerekli değildir). Buna karşılık, cerrahi riski olmayan hastalarda (genel anestezi alabilen) küratif cerrahi yapılmalıdır.
4. Tümörlerin iyi evrelendirildiği ve 3 cm'den küçük olan, derin ülserasyon, tümör fiksasyonu ya da lenf nodları olmayan seçilmiş hastalarda (genel anestezi alamayacak hastalar) **radikal radyoterapi** uygulanabilir. Ameliyata eşit sonuçlar elde edilebilmesi için özel ekipman ve deneyim gerekmektedir. Ancak, genel anestezi alamayacak hastalarda bu tedavi yöntemi tercih edilmelidir.

*Willet CG. Cancer 73: 2716, 1994*

*Russell AH. Int J Radiat Oncol Biol Phy 46: 313, 2000*

*Kodner IJ. Surgery 114: 850, 1993*

*Maignon P. Int J Radiat Oncol Biol Phy 40: 1077, 1998*

## EVRE II

1. Cerrahi girişim total mezorektal eksizyon (TME) ile birlikte yapılmalıdır. Cerrahi girişimin ardından konkomitan kemoradyoterapi + kemoterapi uygulanmalıdır. İnfüzyonel tedavinin tercih edilmesi önerilmektedir. (Buna karşılık Intergrup 0144 çalışmasının sonuçlarında bolus 5-FU+LV ile devamlı infüzyonel 5-FU ve neoadjuvan bolus 5-FU+RT ile eşzamanlı devamlı infüzyonel 5-FU ve infüzyonel 5-FU karşılaştırılmasında yan etki, sağ kalım ve nüks açısından fark olmadığı gözlenmiştir. Bu bulguların ışığında infüzyonel tedavi veya bolus 5-FU + LV uygulanabileceği önerilmiştir) (Smalley SR. Intergroup 0144-phase III trial. ASCO proceedings, a251, 2003)
2. Sfinkter fonksiyonunu koruma amaçlı preoperatif radyoterapi ± kemoterapi cerrahi uygulanabilecek hastalarda önerilir. Bu hastalarda cerrahi sonrası kemoterapi yapılması gerekir (kanıt düzeyi 1A).
3. Rezektabl olgularda preoperatif kısa süreli RT tercih edilebilir (kanıt düzeyi 1A)
4. T<sub>4</sub> (mesane, uterus, over, vajina, prostat, veziküla seminalis, ince barsak ve kemik tutulumlarında) neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında cerrahi (en-bloc rezeksiyon) önerilir.

*O'Connell MJ. N Eng J Med 331: 502, 1994*

*Mohiuddin M. Int J Radiat Oncol Biol Phy 30: 845, 1994*

*Medica Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet 348: 1610, 1996*

*Swedish Rectal Cancer Trial. N Eng J Med 336: 980, 1997*

*Tepper JE. J Clin Oncol 15: 2030, 1997*

*Valentini V. Int J Radiat Oncol Biol Phy 40: 1067, 1998*

*Koelbl O. Int J Radiat Oncol Biol Phy 45: 1193, 1999*

*Camma C. A meta-analysis. JAMA 284: 1008, 2000*

*Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358: 1291, 2001*

## EVRE III

1. Cerrahi girişim total mezorektal eksizyon (TME) ile birlikte yapılmalıdır. Cerrahi girişimin ardından konkomitan kemoradyoterapi (İnfüzyonel tedavinin tercih edilmesi önerilmektedir, buna karşılık Intergrup 0144 çalışmasının sonuçlarında bolus 5-FU+LV ile devamlı infüzyonel 5-FU ve neoadjuvan bolus 5-FU+RT ile eşzamanlı devamlı infüzyonel 5-FU ve infüzyonel 5-FU karşılaştırılmasında yan etki, sağ kalım ve nüks aç-

sından fark olmadığı gözlenmiştir. Bu bulguların ışığında infüzyonel tedavi veya bolus 5-FU + LV uygulanabileceği önerilmiştir) + kemoterapi uygulanmalıdır (Smalley SR. Intergroup 0144-phase III trial. ASCO proceedings, a251, 2003)) + kemoterapi uygulanmalıdır.

2. Sfinkter fonksiyonunu koruma amaçlı preoperatif radyoterapi ± kemoterapi cerrahi uygulanabilecek hastalarda önerilir. Bu hastalarda cerrahi sonrası kemoterapi yapılması gerekir (kanıt düzeyi 1A).
3. Rezektabl olgularda preoperatif kısa süreli RT tercih edilebilir (kanıt düzeyi 1A)
4. T<sub>4</sub> (mesane, uterus, over, vajina, prostat, veziküla seminalis, ince barsak ve kemik tutulumlarında) neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında cerrahi (en-bloc rezeksiyon) önerilir.

*NIH consensus conference. JAMA 264: 1444, 1990*

*O'Connell MJ. N Eng J Med 331: 502, 1994*

*Swedish Rectal Cancer Trial: N Eng J Med 336: 980, 1997*

*Tepper JE. J Clin Oncol 15: 2030, 1997*

*Dahlberg M. Diseases of the Colon and Rectum 41: 543, 1998*

*Valentini V. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40: 1067, 1998*

*Koelbl O. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 1193, 1999*

*Camma C, A meta-analysis. JAMA. 284:1008, 2000*

*Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 358: 1291, 2001*

### Adjuvan Kemoradyoterapi:

1. KT (5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, FA 20 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, q28 gün) ile RT (5040-5400 cGy/180 cGy/gün).

RT KT nin 1. veya 2. kürünün 1. günü başlar, RT sırasındaki kürlerde tek ajan 5-FU 3 gün boyunca verilir.

RT bitiminde KT 6 küre tamamlanır

*Tepper JE. INT-0114 çalışması J Clin Oncol 15: 2030, 1997*

*Wolmark N. NSABP-RO2 çalışması J Nat cancer Ins. 92: 388, 2000.*

2. RT sırasında 5-FU'nun devamlı infüzyon şeklinde verilmesinin bolus tarzında verilmesine göre hastaliksız ve genel sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık 5-FU + LV şeklinde bolus olarak verilmesi ile 5-FU'nun devamlı infüzyonu arasında fark bulunmamıştır

*GITSG çalışması. J Clin Oncol 10: 549, 1992*

*O'Connell MJ. N Eng J Med 331: 502, 1994*

*Smalley SR. Intergroup 0144-phase III trial. ASCO proceedings, a251, 2003.*

### EVRE IV

Başlangıçta metastazlı hastalar

1. İzole karaciğer metastazında lezyon basit wedge rezeksiyon veya segmentektomi ile çıkarılabilir, aynı seansta primer tümör ve metastazın rezeksiyonu yapılabilir. Over metastazları da primer tümör cerrahisi sırasında çıkarılmalıdır. Bu hastalar daha sonra kemoterapi +/- radyoterapi yönünden değerlendirilir.
2. İlk cerrahi sırasında çıkarılmayan karaciğer metastazları ve/veya akciğer metastazları rektuma yönelik kemoradyoterapinin tamamlanmasından sonra tekrar değerlendirilerek ikincil girişimlerle tedavi edilebilir.



3. Cerrahi tedavi ile çıkartılamayan karaciğer metastazları varlığında primer tümöre yönelik tedaviden sonra sistemik kemoterapi ve/veya hepatik lokal-bölgesel tedaviler uygulanır.

### Lokal Nüks Eden Rektum Kanseri:

(kolon kanseri bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır)

Lokal yineleme yapmış rektum kanserinde tedavi mümkünse radikal cerrahi olmalıdır.

Radikal cerrahi uygulanamayan olgularda palyatif girişimler yapılabilir (kolostomi, tümör içine stent uygulanması).

Lokal nüks eden ve radikal cerrahiye aday olmayan olgularda palyatif KT ve/veya RT değerlendirilir.

### Kemoterapi

İlk seçim kemoterapi CPT-11 + FU + FA içeren kombine rejimlerdir.

Oxaliplatin + FU + FA buna alternatiftir.

FU infüzyonel rejimleri bolus rejimlere göre, hem tek başına hem de kombinasyonda daha az toksiktir.

PS kombinasyona uygun olmadığı durumlarda önce FU-FA, ardından ikinci seçim CPT-11/ Oxaliplatin / Capecitabine / UFT uygun bir yaklaşım olabilir.

### Palyatif girişimler

1. Palyatif rezeksiyon
2. Kolostomi
3. İntra tümöral stent
4. Lazer rekanalizasyon
5. Lokal palyasyon için kemoradyoterapi uygulanabilir

*Steele G. Gastrointestinal Tumor Study Group protocol 6584. J Clin Oncol 9: 1105, 1991*

*Rougier P. J Clin Oncol 10: 1112, 1992*

*Thomas DS. Cancer 71: 1977, 1993*

*Girard P. J Clin Oncol 14: 2047, 1996*

*Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst 88: 252, 1996*

*Rothenberg ML. J Clin Oncol 14: 1128, 1996*

*Jager E. J Clin Oncol 14: 2274, 1996*

*Fong Y. J Clin Oncol 5: 938, 1997*

*Meta-analysis Group in Cancer. J Clin Oncol 16: 301, 1998*

*Kemeny N. N Engl J Med 341: 2039, 1999*

*Hoff PM. Seminars in Oncology 26: 640, 1999*

*Andre T. J Clin Oncol 17: 3560, 1999*

*Saltz LB. N Engl J Med 343: 905, 2000*

*Douillard JY. Lancet 355: 1041, 2000*

*Sargent DJ. N Engl J Med 345: 144, 2001*

### TAKİP

Fizik muayene ve dijital rektal muayene ilk 2 yıl her 3 ayda, daha sonraki 3 yıl 6 ayda bir kez  
CEA: İlk 2 yıl her 3 ayda, sonraki 3 yıl 6 ayda bir kez

Kolonoskopi: Ameliyat öncesi yapılamayanlarda hemen postoperatif dönemde yapılmalıdır.  
İlk kontrol birinci yıl; daha sonra polip olanlarda her yıl, olmayanlarda 3 yılda bir kez tekrarlanır.







# **KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ**

**ANTALYA KONSENSUSU  
2003**



## TANI

### 1. Klinik- radyolojik tanı:

Akciğer kanserli olguların çoğu **lokal yayılım kaynaklı belirti ve bulgular** olan; 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, Horner sendromu, plevral- perikardiyal effüzyon ve/ veya **sistemik yayılımı** düşündüren kilo kaybı, kemik veya baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, serum alkalin fosfataz, serbest kalsiyum, ve LDH yüksekliği gibi belirti ve bulgular ve/veya hipertrofik pulmoner osteoartropati vd. paraneoplastik sendromlar ile başvururlar.

Bu klinik tablo ile akciğer kanseri ön tanısı alan olgularda; belirtilerin başlangıcı ve seyirine ilişkin anamnez, fizik muayene, postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile ön değerlendirme yapılmalıdır. İyi kalitede iki yönlü akciğer grafisi genellikle (%85) akciğer kanserini ekarte ettirir. Akciğer grafisinde; nodül- kitle, hiler- mediastinal genişleme, atelettazi- konsolidasyon, plevral effüzyon, diyafragma yüksekliği gibi bulgular akciğer kanseri ön tanısını kuvvetlendirir.

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 glandlarıda görüntüleyen toraks- üst abdominal bilgisayarlı tomografi( BT) çektilir. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için; tam kan sayımı, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalin fosfataz, GGT, LDH, SGOT, SGPT, Ca<sup>++</sup> ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir.

*(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEİ B)*

*(Pugatch RD. Chest 107: 29, 1995)*

*(Quint LE. AJR 164: 1349, 1995)*

*(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)*

### **MRI (magnetic resonance imaging)**

Akciğer kanserlerinde MRI rutin radyolojik tanı yöntemi değildir. Süperior sulkus tümörü düşünülen olgularda rutin tanı ve evreleme aracı olarak tercih edilmelidir.

*(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEİ B)*

*(Webb WR. Radiology 178: 705, 1994)*

*(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)*

### **PET (positron emission tomography)**

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 (T4, M1) ile nüks akciğer tümörlerinin belirlenmesinde araştırma aşamasında olup yüksek duyarlılık (% 83- 100) ve özgüllük (%63- 90) sonuçları verilmektedir. Pozitif prediktif değeri düşüktür ve çoğunlukla sitopatolojik değerlendirme gerektirir. Ancak negatif prediktif değerinin yüksek olması klinik kullanım açısından önemlidir.

*(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEİ C)*

*(Graeber GM. J Thorac Cardiovasc Surg 117: 719, 1999)*

*(Marom EM. Radiology ; 212: 803, 1999)*

## 2. 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. Klinik ve radyolojik olarak erken evre veya kesin ileri evre olmayan olgulardan; santral yerleşimli kitlesi olanlarda bronkoskopik, periferik yerleşimli kitlelerde ise transkütan iğne aspirasyonu- biyopsisi ile %85-90 oranında tanı konulur. 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.

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

*(Jensen OM. Eur J Cancer 26: 1167, 1990)*

*(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)*

## EVRELEME

Akcığer kanserlerinde tedavi seçimi ve prognoz belirlemesi için hastalığın evresini bilmek gereklidir. Hastaların klinik özellikleri, biyokimyasal testleri ve radyografileri değerlendirilerek gerekli evreleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

## LOKOREJİYONEL HASTALIĞI EVRELEME

Lokorejyonel evreleme yöntemlerinin amacı rezektabilite tayinine yöneliktir.

### *Klinik- Radyolojik Evreleme:*

Tüm olgulara rutin olarak iki yönlü akciğer grafisi ve klinik- radyolojik olarak çok ileri evrede değilse toraks- üst abdomen BT çektilir. Solunum ile akciğer parankimindeki küçük lezyonların yukarı aşağı hareketi sonucu aksiyal kesitlerde yalancı negatif görüntü oluşumunu önlemek ve gerekli olgularda iyi kontrast çalışması için kesit kalınlığı ve aralığı maksimum 10 mm olan spiral BT tercih edilmelidir.

Klinik ve standart radyografi ile lokal ileri veya yaygın evre tümörü olduğu düşünülen olgularda (T4, N3, M1); lokal hastalık için ileri evrelemeye gerek yoktur.

- **Toraks BT;** primer tümörün büyüklük ve lokalizasyonu, çevresindeki organlar ile ilişkisi, hiler ve mediastinal lenf nodlarının varlığı ve boyutları, satellit ve diğer nodüller, karaciğer ve adrenal glandlara metastaz olup olmadığını gösterebilen, üst abdomeni de kapsayan kontrastlı ve spiral olmalıdır.

*(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)*

*(Pugatch RD. Chest 107: 294, 1995)*

*(Quint LE. AJR 164: 1349, 1995)*

- Toraks BT'de mediastinal patolojik boyutta lenf nodu (kısaca çapı > 1 cm) görülen olgularda **bronkoskopik mediastinal evreleme**, ileri invaziv evreleme yöntemlerine gereksinimi ortadan kaldıracak etkin ve ekonomik bir yöntemdir. N3 şüphesi olanlar başta olmak üzere mediastinal patolojik boyutta lenf nodu olan olgularda uygulanmalıdır.

*(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)*

*(Harrow EM. Am Respir Crit Care Med. 161: 60, 2000)*

*(Wang KP. Clinics in Chest Med. 16: 535, 1995)*



- Göğüs duvarı, mediastinal yapılar ve damarlar, diyafragma, vertebra invazyonu şüphesinde ve özellikle superior sulkus tümörlerinin evrelendirilmesinde **MR** tercih edilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECESESİ B)  
(Webb WR. Radiology 178: 705- 713, 1994)

- Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde **PET**'in **BT**'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Tek incelemede intra ve ekstra torasik olası metastazların değerlendirilmesini de sağlamaktadır. Ancak ülkemizde; solunum sistemi infeksiyonları ve tüberküloz sıklığının yüksek olması, **PET**'in yalancı pozitiflik olasılığını arttırabileceğinden, maliyet etkinlik değerlendirilmesinin iyi yapılması gerekmektedir. Medikal olarak veya lokal ileri hastalık (sınırdan rezektabl) gibi cerrahi tedavi için yüksek risk taşıyan olguların evrelenmesinde olanaklar dahilinde başvurulabilecek bir yöntemdir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECESESİ B)  
(Dwamena BA. Radiology 213: 530, 1999)

### **İnvaziv Evreleme**

- Klinik olarak operabl olan tüm olgulara **mediastinoskopi** ile mediastinal invaziv evreleme yapılmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECESESİ B)  
(Ettinger. Oncology 81: 111, 1996)  
(Prineck. Radiology 193: 795, 1994)  
(Staples. Radiology 167: 367, 1998)

- Potansiyel olarak operabl olan KHDAK olgulardan toraks **BT**'sinde, **T1** boyutunda periferik kitlesi olup, patolojik boyutta **LAP** olmayan olgularda mediastinoskopi ve/veya mediastinotomi ile invaziv mediastinal evrelemeye gerek yoktur. Santral kitle, > **T1** tümör, adeno kanser ve/veya patolojik boyutta (kısa çapı > 1 cm) mediastinal **LAP**'ı olan olgulara mediastinoskopi, sol mediastinal patolojik boyutta **LAP**'ı olanlara; servikal mediastinoskopi ve anterior mediastinoskopi- mediastinotomi veya torakoskopi yapılmalıdır.
- Santral yerleşimli ve görüntüleme yöntemlerine göre 5,6 numaralı lokalizasyonda lenf nodu (+) olan ve servikal mediastinoskopisi negatif sol akciğer tümörlerinde "extended" mediastinoskopi veya sol anterior mediastinotomi tercih edilmelidir.

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)  
(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

- **VATS**; alt lob tümörlerinde, periferik yerleşimli sol üst lob tümörlerinde ve her iki hemitorakstaki muhtemel ilave patolojileri aydınlatmak için tercih edilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECESESİ)  
(Rendina EA. Ann Thorac Surg 57: 992, 1994)  
(Landreneau RJ. J Thorac Cardiovasc Surg 106: 554, 1993)  
(Lin JC. Surg Clin North Am 80: 1511, 2000)  
(Çelik M. Eur J Cardiothorac Surg 14: 113, 1998)

- "Extended" mediastinoskopi 5,6 numaralı lokalizasyonda lenf nodu görüntüleme yöntemi ile pozitif olan ve servikal mediastinoskopisi negatif periferik yerleşimli sol akciğer tümörlerinde torakoskopiye alternatif bir yöntemdir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECESESİ C)  
(Ginsberg RJ. Chest Surg Clin North Am 6: 21, 1996)

## UZAK METASTATİK HASTALIĞIN EVRELENMESİ

Evre I, II KHDAK'lı asemptomatik olgularda rutin uzak metastaz araştırması maliyet-etkinlik bakımından yararlı bulunmamıştır. Bu olgularda ekstra torasik evreleme yapılmamalıdır. Ancak kilo kaybı (%10), fokal kemik ağrısı, göğüs ağrısı ve baş ağrısı, senkop, epileptik nöbet, ekstremitte güçsüzlüğü, mental fonksiyonlarda değişiklik gibi nörolojik semptomlar ve laboratuvar testlerinde hematokrit düşüklüğü [Hct < %40 (Erkeklerde), <%35 (Kadınlarda)], alkalen fosfataz, GGT, SGOT, serbest kalsiyum ve LDH yüksekliği gibi sistemik yayılım belirtileri olan veya diğer nedenler ile sınırdan operasyon şansı olanlar ve lokal ileri evre (Evre III) potansiyel operabl veya küratif kemoradyoterapi adaylarında; T, N evresinde ilerleme ile uzak metastaz olasılığının arttığı dikkate alınarak uzak metastaz araştırması yapılmalıdır.

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

## KEMİK

- Kemik sintigrafisi
- a) kemik ağrısı olan olgularda veya
  - b) göğüs ağrısı olan olgularda veya
  - c) serum kalsiyum düzeyi yüksek ise veya
  - d) serum alkalen fosfataz düzeyi yüksek ise yapılır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Michel F. Thorax 46: 469, 1991)

## BEYİN

Beyin BT veya MR sadece merkezi sinir sistemi semptom ve bulguları olan olgularda istenir.

(KAYNAK VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Silvestri G. Am J Respir Crit Care Med 152: 225, 1995)

(Mintz B.J. Chest 86: 850, 1984)

(Colice G.L. Chest 108: 1264, 1995)

Sınırdan operasyon şansı olan ileri evre (T3, N2 ve üstü) olgular veya küratif kemoradyoterapi adayı KHDAK'lı olgularda kontrastlı beyin BT çekilmelidir. Semptomatik olduğu halde beyin BT'de metastaz saptanmayan olgularda beyin MR yararlı olabilir.

(KAYNAK VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

(The Canadian Lung Oncology Group. Ann Thorac Surg 71: 425, 2001)

(Ann Thorac Surg 68: 1039, 1999)

## ADRENAL

Toras-üst abdomen BT veya ultrasonografi ile adrenal kitle saptanırsa ve hastanın primer akciğer tümörü potansiyel olarak rezektabl ise; adrenal gland metastazını ekarte etmek için iğne aspirasyonu ya da biyopsi yapmak gereklidir. MR ve PET ile benign- malign adrenal kitle ayırımı araştırma aşamasındadır. Yüksek duyarlılık ve özgüllükte olduklarını gösteren sonuçlar alınmış olmakla birlikte henüz biyopsinin yerini alabilecek noninvaziv yöntemler olarak önerilmemektedirler.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Ettinghausen EE. J Clin Oncol 9: 1462, 1991)

(Burt M. J Thorac Cardiovasc Surg 107: 584, 1994)

(Oliver TW. Radiology 153: 217, 1984)

## KARACİĞER

Toraks ile birlikte rutin çekilen BT ve/veya ultrasonografide karaciğerde tek bir kitle saptanırsa ve hastanın primer akciğer tümörü rezektabl ise; karaciğerdeki kitleden iğne aspirasyonu ya da biyopsi yapılır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Sparup J. Scand J Thorac Cardiovasc 24: 207, 1990)

## AKCİĞER KANSERİ ULUSLARARASI EVRELEMESİ

“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. 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.

“The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” TNM sınıflaması aşağıdaki gibidir (2).

## TNM SINIFLAMASI

### 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  $\geq 2$  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 pnömoniye neden olan tümör. Nervus frenikus, nervus vagus invazyonları, mediastinal yağlı doku, ekstraperikardiyal 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 karina’dan 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 invazyonu 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 evrenirler.

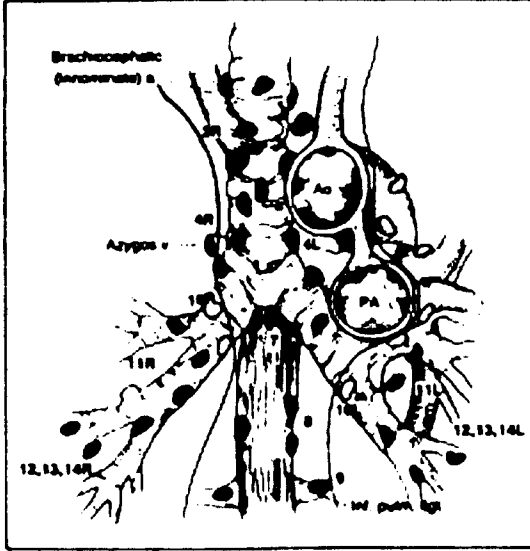
\*\* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Ancak bazı olgularda tekrarlanan effüzyon sitolojik değerlendirmesinde tümör hücresi saptanamayabilir. Genellikle kansız, transüda özelliğinde olan, klinik ve sitolojik olarak malignite düşündürmeyen plevral- perikardiyal 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

1. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111: 1710, 1997.
2. Lung. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, Pa: Lippincott- Raven Publishers, 5 th ed., 1997, p 127.



## N2 LNF

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

## AORTİK

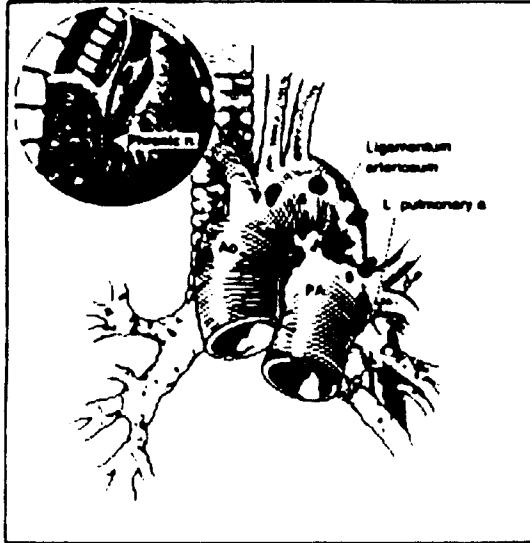
- 5 Subaortik(A-P pencere)
- 6 Para- aortik( çıkan aorta ve frenik)

## ALT MEDIİASTİNAL

- 7 Subkarinal
- 8 Paraözefajial
- 9 Pulmoner ligament

## N1 LNF

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



## PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

### SOLUNUM FONKSİYONLARI

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 PaCO<sub>2</sub> < 45 mmHg ise cerrahi uygulanabilir.

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

2. Yukarıdaki kriterleri doldurmayan hastalarda kantitatif perfüzyon sintigrafisi yapılmalı ve tahmini postoperatif değerler belirlenmelidir. Tahmini postoperatif FEV1 ≥ 0.8L (veya ≥ %40), DLCO ≥ %40, SaO<sub>2</sub> > % 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 gereksinme vardır.

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

3. 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 tamamlayamıyor veya egzersiz ile >%4 desatüre oluyorsa cerrahi ile morbidite ve mortalite riski yüksektir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Ninan M. Ann Thorac Surg 64: 328, 1997)

4. Post-op beklenen FEV1 >%40 ve PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg ise standart kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub> peak) belirlenmelidir. VOV > 20 ml/kg/dk olan olguların cerrahi riski kabul edilebilir düzeydedir. VO<sub>2</sub>< 15 ml/ kg/ dk ise morbidite ve mortalite riski yüksektir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Pierce R.J. Am J Respir Crit Care Med. 150: 947, 1994)

(Mitsudomi T. J Surg Oncol 61: 218, 1996)

### KARDİOVASKÜLER YETERLİLİK

1. Bütün preoperatif hastalarda EKG çekilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Eagle KA. Circulation 93: 1278, 1996)

(Lee TH. Circulation 100: 1043, 1999)

(Kelion AD. Lancet 1837: 8, 1999)

2. Duyulabilen üfürümü olan bütün hastalarda ekokardiografi çekilmelidir.

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320-332, 1997)

3. Son 6 haftada miyokard infarktüsü (MI) geçirenlerde akciğer rezeksiyonu yapılmamalı, 6 ay içinde geçirilmiş MI'nın ameliyat riskini artırdığı bilinmelidir.

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

4. Daha önce koroner “by-pas” geçirenlerde akciğer rezeksiyonu yapılabilir, ancak diğer hastalar gibi muhtemel yeni kardiyak risk faktörleri göze alınarak değerlendirilmelidir.

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

5. Koroner anjiyografide belirgin tıkanıklığı olan hastalarda akciğer rezeksiyonundan önce koroner “by-pas” yapılmalıdır.

(BTS Guide. Thorax 108: 56- 89, 2001)

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

6. Belirgin kardiyak hastalığı olan hastalar mutlaka pre-operatif kardiyolojik değerlendirmeye (egzersiz EKG testi ve ekokardiyografiyle) alınmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)

7. Akciğer kanserli hastalarda cerrahi öncesi kardiyak ve pulmoner riskleri bir arada değerlendiren kardio-pulmoner risk indeksi hesaplanması faydalıdır.

(BTS Guide. Thorax 108: 56- 89, 2001)

(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320-332, 1997)

8. Öncesinde inme, geçici serebral iskemik atak, karotis yetersizliği hikayesi olanlarda cerrahi öncesi karotis doppler incelemesi yapılmalı, nöroloji ve damar cerrahisi konsültasyonu yapılmalıdır.

(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)

## PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ

- 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.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Brown JS. Thorax 51: 564, 1996)

(Pagni S. Ann Thorac Surg 63: 785, 1997)

- Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekielerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa **bakmaksızın** cerrahi için değerlendirilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Pagni S. Ann Thorac Surg 63: 785, 1997)

(Shirakusa T. Thorax 44: 189, 1989)

- Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi yüksektir. Pnömonektomiye uygunluğu belirlemede yaş dikkate alınmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Massard G. Thorac Cardiovasc Surg 44: 40, 1996)

(Ginsberg R.J. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 654, 1983)

## 72 • KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ - ANTALYA KONSENSUSU 2003

1. **Preoperatif kilo kaybı  $\geq$  % 10 veya ECOG-WHO performans  $\geq$  2** olanlarda prognoz kötüdür. Birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı yüksektir.

*(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)*

2. Serum albumin düzeyi  $<$  3 gr/ dl, vücut kitle indeksi  $<$  18.5 olanlarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı yüksektir.

*(BTS Guide. Thorax 108: 56, 2001)*



## TEDAVİ

### EVRE I

#### TEDAVİ: CERRAHİ

- Tam cerrahi rezeksiyon, önerilen tedavi biçimidir.
- Lobektomi; segmentektomi ve wedge rezeksiyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağladığından dolayı T1N0M0 tümörlere uygulanması önerilmektedir.

*(Warren WH. J Thor Cardiovasc Surg, 107: 1087, 1994)*

- Segmentektomi veya wedge rezeksiyon; lobektomi yapılamayan, özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde hasta özelliklerine göre uygulanabilir.

*(Yano T. J Am Coll Surg, 181: 33, 1995)*

- VATS işlemi; adele koruyucu torakotomiye üstün bulunmamıştır.

*(Kirby TJ. J Thorac Cardiovasc Surg, 10: 997, 1995)*

- Preoperatif kemoterapi sonrası cerrahi araştırma konusudur.

*(De Pierre A., J Clin Oncol, 20: 247, 2002)*

#### TEDAVİ: POSTOPERATİF KEMOTERAPİ (KT)

- Hastanın sağkalımını uzatmak veya yineleme sıklığını azaltmak hedef ise KT tam olarak rezeke edilmiş Evre I hastalıkta önerilmez.

*(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)*

*(Port Meta-Analysis Trialists Group. Lancet 352: 257, 1998)*

*(Meta-Analiz: Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ, 311: 899, 1995)*

#### TEDAVİ: POSTOPERATİF RADYOTERAPİ (RT)

- Hastalığın sürvisini uzatmak veya lokal yineleme sıklığını azaltmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif RT önerilmez.
- Cerrahi yapılmayan olgularda radikal RT düşünülmelidir.

*(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)*

*(Lippman SM. J Natl Cancer Inst 93 :605, 2001)*

*(Port Meta-Analysis Trialists Group, Lancet 352: 257, 1998)*

### EVRE II -IIIA

#### TEDAVİ: CERRAHİ

##### *Evre II*

- 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.
- Pnömonektomi; primer tümör veya lenf nodlarının ana bronşu veya ana pulmoner arteri

invaze ettiği veya major fissürü geçtiği durumlarda yapılır. Mediastinal lenfadenektominin rolü tartışmalıdır.

(Izibishi JR. Br J Surg, 8: 229, 1994)

### **Evre IIIA**

- T3N1 olgularında önerilen tedavi cerrahidir.
- 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.
- 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 anrezektabiliteden söz edilebilir: BT'de 2 cm üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük pozitif lenf nodu varlığında.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Rosell R. NEJM 330: 153, 1994)

(Roth JA. J Natl Cancer Inst 86: 673, 1994)

- Neoadjuvan KT sonrasında cerrahi yapılmadan önce tekrar mediastinoskopi yapılarak lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Mediasteni negatifleşen hastalar cerrahiye verilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ III-IV, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Bueno R. Ann Thorac Surg 70: 1826, 2000)

(Margaritora S. Eur J Cardiorac Surg 19: 894, 2001)

- 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. Bu olgularda postoperatif morbidite ve mortalite yüksektir. Neoadjuvan eşzamanlı KT/RT sonrası cerrahinin yararını kanıtlayan sonuçlanmış faz III randomize çalışma yoktur. [Ancak Intergroup trial 0139'un erken sonuçları kemoradyoterapi sonrası cerrahinin sadece kemoradyoterapiden progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün olduğunu öne sürmektedir. Buna karşılık birinci kolda tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın geç sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir (Albain KS. ASCO 2003, s 621).]

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Rusch YW. J Thoracic Cardiovas Surg 121: 472, 2001)

(J Thoracic Cardiovas Sur, 119: 1147, 2000)

(Albain KS. J Clin Oncol 13: 1880, 1995)

(Rusch YW. J Thorac Cardiovasc Surg 330: 153, 1993)

- Evre IIIA, "bulky" N2'li hastalarda sadece kemoradyoterapi "preoperatif kemoterapi ve cerrahi" ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Johnstone DW. Int J Rad Oncol Biol Phys 54:365, 2002)

## TEDAVİ: POSTOPERATİF KEMOTERAPİ (KT)

- Tam olarak rezeke edilmiş evre II ve IIIA hastalıkta postoperatif KT önerilmez. [Buna karşılık 1867 hastada yapılan faz III randomize adjuvan kemoterapi çalışmasında (IALT) cerrahi sonrası 3-4 siklus cisplatinli kombinasyon rejimi uygulanmasının 5 yıllık sağkalımı %4 arttırdığı yayınlanmıştır. Bu çalışmada hastaların % 36 sı evre I, % 25'si evre II ve %39 u evre III'dür. Kemoterapinin etkisi ile yaş, cins, performans statusu, evre, operasyon tipi, histoloji, sisplatinle kombine edilen ilaç cinsi, sisplatin dozu ve radyoterapi alanında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır. Toplam 7 hasta (% 0.8) kemoterapi toksisitesi nedeniyle ölmüştür (Le Chevalier T. ASCO Proceedings, 2003, abs 6).]

(KAYNAK OLAN VERİ İ, ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Keller SM. N Eng J Med, 343: 1217, 2000)

(Port Meta-Analysis Trialists Group. Lancet 352: 257, 1998)

(Meta-Analiz: BMJ, 311: 899, 1995)

(Wada H. J Clin Oncol 14: 1048, 1996)

## TEDAVİ: POSTOPERATİF RADYOTERAPİ (RT)

- Hastalığın sürvisini uzatmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş evre II ve IIIA hastalıklarda postoperatif RT önerilmez.

(KAYNAK OLAN VERİ İ, ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Port Meta-Analysis Trialists Group. Lancet 352: 257, 1998)

(Dautzenberg B. Cancer 86: 285, 1999)

- Lokal yineleme sıklığını azaltmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş olan N2 hastalıkta postoperatif RT uygulanabilir. N2 hastalıkta meta-analiz sonuçları postoperatif RT'de sürvi avantajı gösterememiştir.

(KAYNAK OLAN VERİ İ, ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Port Meta-Analysis Trialists Group. Lancet 352: 257, 1998)

- Postoperatif rest tümörlü olgularda RT yapılmalıdır.
- Mediastinal yetersiz örneklem yapıldığında (4 lenf nodu istasyonundan az) RT önerilmektedir.
- N1 tutulumunda 10 numaralı lenf nodunun kapsül dışı tutulumunda, 2 mm altında temiz cerrahi sınırdaki postoperatif RT araştırma konusudur.

## SUPERİOR SULKUS TÜMÖRLERİ (T3N0 VEYA N1, M0)

### TEDAVİ

1. Cerrahi yapılabilecek rezeke edilebilir olgulara primer tedavi olarak cerrahi uygulanabilir. Bu hastalarda mutlaka preoperatif olarak BT ve MRI çekilmelidir. Doku tanısı olmadan cerrahi tedavi girişimi başlanmamalıdır. Küratif rezeksiyon planlanan hastalarda servikal mediastinoskopi yapılarak mediasteninin negatif olduğu gösterilmelidir. "Wedge" rezeksiyon yerine lobektomi yapılmalıdır. Tutulan göğüs duvarı tümüyle çıkarılarak tam rezeksiyon yapılmalıdır.

(USA, NCI PDQ)

(Komaki R. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 31, 1990)

2. Superior sulkus tümörlerinde kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması tercih edilmelidir. Konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 40-45 Gy RT yapılır. KT/RT'den 3-4 hafta sonra cerrahi uygulanır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Rusch YW. J Thoracic Cardiovas Sur, 121: 472, 2001)  
(J Thoracic Cardiovas Sur, 119 : 1147, 2000)

3. Superior sulkus tümörlerinde RT sonrası cerrahi uygulanabilir. Konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 40-45 Gy RT yapılır. RT'den 2-4 hafta sonra cerrahi uygulanır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Arcasoy SM. NEJM 337: 1370, 1997)  
(Komaki R. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 31, 1990)

4. Rezeke edilmiş pankoast tümöründe postoperatif radyoterapinin sürviyi uzattığını gösteren randomize çalışma yoktur. Lokal nüksü azaltmak amacı ile RT yapılabilir.
5. Cerrahi yapılamayacak olgular "evre III rezeke edilemez tümürlü hastalar" gibi tedavi edilir.

(ASCO Guide. J Clin Oncol 15: 2996, 1997)

6. Küratif olarak cerrahi ve kemoterapinin yapılamadığı hastalarda palyatif/küratif RT yapılmalıdır.

(USA, NCI PDQ)

## CERRAHİ KONTRENDİKASYONLAR

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)
5. Uzak metastaz olması.
6. Klinik olarak önemli kardiyo-pulmoner hastalık.
7. Subklavian arterin tutulumu rölatif kontrendikasyondur.

## TEKNİK OLARAK REZEKE EDİLEBİLEN T3N0-N1 (GÖĞÜS DUVARI TUTULUMU OLANLAR) VE T3N2

### TEDAVİ

1. T3N0-N1 tümürlü hastalar (göğüs duvarı tutulumu olanlar) cerrahi ile tedavi edilmelidirler.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Van Raemdonck DE. Ann Thorac Surg 54: 999, 1992)  
(Mc Caughan BC. J Thor Cardiovasc Surg 89: 836, 1985)

2. Tam olarak rezeke edilmiş N0-N1 hastalıkta postoperatif RT önerilmez.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Port Meta-Analysis Trialists Group. Lancet 352: 257, 1998)  
(Dautzenberg B. Cancer 86: 265, 1999)

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 cm üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük histopatolojik pozitif lenf nodu varlığında)

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Rosell R. N Eng J Med 330: 153, 1994)  
(Roth JA. J Natl Cancer Inst 86: 673, 1994)

4. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eşzamanlı KT/RT'den sonra opere edilebilir. Bu olgularda postoperatif mortalite yüksektir ("Bulky N2" veya rezeke edilemez N2'nin tanımı zor olmakla birlikte, şu kriterlerin olması durumunda anrezektabileden söz edilebilir: BT'de 2 cm üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük pozitif lenf nodu varlığında). Bu grup hastalarda eşzamanlı KT/RT sonrası cerrahinin yararını kanıtlayan sonuçlanmış faz III randomize çalışma yoktur.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Rusch YW. J Thoracic Cardiovas Sur, 121: 472, 2001)  
(J Thoracic Cardiovas Sur, 119 : 1147, 2000)  
(Albain KS. J Clin Oncol 13: 1880,1995)  
(Rusch YW. J Thorac Cardiovasc Surg 330: 153,1993)

6. "Bulky N2" anrezektabil kabul edilmelidir ("Bulky N2" veya rezeke edilemez N2'nin tanımı zor olmakla birlikte, şu kriterlerin olması durumunda anrezektabileden söz edilebilir: BT'de 2 cm üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük pozitif lenf nodu varlığında). 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 kemoradyoterapidir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Johnstone DW. Int J Rad Oncol Biol Phys 54:365, 2002)

7. Lokal tümör yineleme sıklığını azaltmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş olan N2 hastalıkta postoperatif RT uygulanabilir. N2 hastalıkta meta-analiz sonuçları postoperatif RT'de sürvi avantajı gösterememiştir.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Port Meta-Analysis Trialists Group. Lancet 352: 257, 1998)

## İLAÇLARIN SEÇİMİ

- KHDAK'de KT olarak, en etkili (maliyet-yararı göz önünde tutularak) platinli rejimler seçilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Meta-Analiz: Br Med J, 311: 899, 1995)  
(Meta-Analiz: Pritchard RS. Ann Intern Med 125: 723, 1996)  
(Meta-Analiz: Marino P. Cancer 76: 593, 1995)  
(Dillman RO. J Natl Cancer Inst 88: 1210, 1996)

(Klastersky J. J Clin Oncol 8: 1556, 1990)  
(ASCO Guide, J. Clin Oncol 15: 2996, 1997)

(Yeni jenerasyon ajanlar için: KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Vokes EE. J Clin Oncol 20:4191, 2002)

## REZEKE EDİLEMİYEN EVRE III

### TEDAVİ: KEMOTERAPİ (KT)

#### HASTALARIN SÜRÜVİ VE YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE ETKİSİ:

- Rezeke edilemeyen tümörü olan evre III seçilmiş olgularda (performans statusu ECOG 0-1 ve seçilmiş ECOG II olan hastalar) KT ve toraks bölgesine RT uygun bir tedavidir.
- Genç hastalar “neoadjuvan tedavi ve cerrahi” için değerlendirilebilir.
- Radyoterapiye kemoterapi eklenmesi sağkalımı uzatır ve yaşam kalitesini artırır.
- Eşzamanlı kemoradyoterapi tercih edilmelidir. Bu durumda hastanın performans statusu göz önünde tutulmalıdır. Bu tedavi yöntemi ile toksisite fazladır. Performans statusu ECOG 0-1 olan hastalarda, plevral efüzyon olmadığı takdirde, son 3 ayda ağırlık kaybı  $\leq$  %5 ise ve  $\text{PaO}_2 \geq 70$  mmHg ise eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmelidir.
- ECOG PS 2 olan veya son 3 ayda ağırlık kaybı  $\geq$  %10 olan hastalarda kombine modalite tedavi yönünden hastanın çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Burada kanser dışında kontrol altında olmayan başka bir hastalığın varlığı araştırılmalıdır (diabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, iskemik kalp hastalığı, akut/kronik karaciğer hastalığı, renal fonksiyon bozukluğu gibi).
- Kemoterapi uygulanamayacak hastalarda radikal RT (küratif amaçlı) yapılması açısından hasta değerlendirilmelidir.

(SÜRÜVİ İÇİN KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Meta-Analiz: Br Med J, 311: 899, 1995)

(Meta-Analiz: Pritchard RS. Ann Intern Med 125: 723, 1996)

(Meta-Analiz: Marino P. Cancer 76: 593, 1995)

(Dillman RO. J Natl Cancer Inst 88: 1210, 1996)

(Dillman RO. N Eng J Med 323: 940, 1990)

(Jeremic B. J Clin Oncol 14: 1065, 1996)

(Schaake-Koning C. N Eng J Med 326: 524, 1992)

(Wolf M. Semin Oncol 21: 42, 1994)

(Sause. J Natl Cancer Inst 87: 198, 1995)

(Furuse K. J Clin Oncol 17: 2692, 1999)

(YAŞAM KALİTESİ İÇİN KAYNAK OLAN VERİ V, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(ASCO Guide. J Clin Oncol 15: 2996-3018, 1997)

### HASTA SEÇİMİ

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:

1. Performans statusu ECOG 0-1 olmalı (plevral efüzyon olmamalıdır).
2. Son 3 ayda ağırlık kaybı  $\leq$  %5 olmalı.

3. Solunum fonksiyonları yeterli olmalı ( $\text{PaO}_2 \geq 70$  mmHg).
4. Hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyon testleri kemoterapi alması için uygun olmalı.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Billingham LJ. *Ann Oncol* 12:1671, 2001)  
(Soria JC. *Ann Oncol* 12:1659, 2001)  
(Curran W. 9<sup>th</sup> World Conf, 2000)  
(Furuse K. *J Clin Oncol* 9: 2692, 1999)  
(Jeremic B. *J Clin Oncol* 14: 1065, 1996)  
(Ellis PA. *Br J Cancer* 71: 366, 1995)  
(Marino P. *Cancer* 76: 593, 1995)  
(Schaake-Koning C. *N Eng J Med* 326: 524, 1993)  
(Albain KS. *J Clin Oncol* 9: 1618, 1991)

## İLAÇLARIN SEÇİMİ

- KHDAK'de KT olarak, en etkili (yarar-maliyeti göz önünde tutularak) platinli rejimler seçilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Meta-Analiz: *Br Med J*, 311: 899, 1995)  
(Meta-Analiz: Pritchard RS. *Ann Intern Med* 125: 723, 1996)  
(Meta-Analiz: Marino P. *Cancer* 76: 593, 1995)  
(Dillman RO. *J Natl Cancer Inst* 88: 1210, 1996)  
(Klastersky J. *J Clin Oncol* 8: 1556, 1990)  
(ASCO Guide, *J. Clin Oncol* 15: 2996, 1997)

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Vokes EE. *J Clin Oncol* 20:4191, 2002)

## TEDAVİ SÜRESİ

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK olgularda 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.

## TEDAVİNİN ZAMANI

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK olgularda KT'ye tanıdan hemen sonra başlanmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ IV, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Dillman RO. *J Natl Cancer Inst* 88: 1210, 1996)  
(Ellis PA. *Br J Cancer* 71: 366, 1995)

## HİSTOLOJİ

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

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Rossing TH. *Am Rev Res Dis* 126: 771, 1982)  
(Rosenthal SA. *Cancer Treat Rev* 17: 409, 1990)  
(Ruckdeschel JC. *ProASCO* 10: 248, 1991)  
(Shaw GL. *Cancer Res* 53: 5181, 1993)

## TEDAVİ: RADYOTERAPİ (RT)

### LOKAL-İLERİ REZEKE EDİLEMİYEN OLGULARDA

- Standart tedavi kemoterapi ve RT uygulanmasıdır.
- Kemoterapi ve RT uygulanamayanlarda, malign plevral efüzyon yoksa, sadece radikal RT uygulanması açısından hasta değerlendirilmelidir

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Kubota K. J Clin Oncol 12: 1547, 1994)

(Johnson DH. Ann Intern Med 11: 33, 1990)

(Dillman RO. J Natl Can Inst 88: 210, 1996)

(Dillman RO. N Eng J Med 323: 940, 1990)

(NSCLCCG. Metaanaliz. Br J Cancer 311: 899, 1995)

(Marino P. Metaanaliz. Cancer 76: 593, 1995)

(Pritchard RS. Metaanaliz. Ann Intern Med 125: 323, 1996)

## YAŞAM KALİTESİ

Radikal RT yaşam kalitesini düzeltmektedir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Langendijk JA. J Clin Oncol 19:2123, 2001)

## HASTA SEÇİMİ

Küratif amaçlı RT, performans statusu iyi olan, yeterli pulmoner rezervi olan ve hastalığı akciğerde sınırlı olan olgularda uygulanmalıdır. Malign plevral efüzyonu olan ve uzak metastazı olan olgularda radikal RT uygun tedavi değildir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Perez CA. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 538, 1986)

## DOZ VE FRAKSİYONASYON

Küratif amaçlı toraks RT'si 60 Gy'e eşdeğer (1.8-2-Gy fraksiyonasyonla) dozdan aşağı olmamalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ I-III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Fowler JF. Semin Radiat Oncol 2: 16, 1992)

(Sause WT. J Natl Cancer Inst 87: 198, 1995)

CHART tedavisi konvansiyonel RT'den daha iyi sonuç vermektedir.

(Saunders M Lancet 350: 161, 1997)

## RADİKAL RADYOTERAPİ YAPILAMAYAN HASTALARDA RT'NİN LOKAL PALYATİF ETKİLERİ:

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

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Langendijk JA. J Clin Oncol 19:2123, 2001)

(Anonymous. Br J Cancer 63: 265, 1991)

(Simpson JR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11: 751, 1985)



## TEDAVİ ŞEMASI

1. EŞ ZAMANLI KT/RT uygun hastalarda yapılabilir. Bu tedavi modalitesi için 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  $\geq$  70 mmHg). Bu tedavi yönteminin toksisitesi fazladır.

(SÜRÜVİ İÇİN KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Johnstone DW. *Int J Rad Oncol Biol Phy* 54:365, 2002)  
(Curran W. 9<sup>th</sup> World Conf, 2000)  
(Furuse K. *J Clin Oncol* 9: 2692, 1999)  
(Jeremic B. *J Clin Oncol* 14: 1065, 1996)  
(Schaake-Koning C. *N Eng J Med* 326: 524, 1993)

2. ARDIŞIK KT/RT: 2-3 siklus KT daha sonra torakal RT uygulanır. KT'ye yanıt veren (tümör RECİST kriterlerine göre tek boyutta % 30 dan fazla küçülen) hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam en fazla 6 kür KT verilir. RT sonrası KT'ye devam edilmesinin yararını kanıtlayan sonuçlanmış randomize faz III çalışma yoktur.

(SÜRÜVİ İÇİN KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Meta-Analiz: Pritchard RS. *Ann Intern Med* 125: 723, 1996)  
(Meta-Analiz: *Br Med J*, 311: 899, 1995)  
(Meta-Analiz: Marino P. *Cancer* 76: 593, 1995)  
(Dillman RO. *J Natl Cancer Inst* 88: 1210, 1996)  
(Sause WT. *J Natl Cancer Inst* 87: 198, 1995)  
(Le Chevalier T. *J Natl Cancer Inst* 83: 417, 1991)  
(Wolf M. *Semin Oncol* 21: 42, 1994)

3. Rezeke edilemez evre IIIA "bulky" N2'li hastalarda (BT'de pozitif tümörlü mediastinal lenf nodu 2 cm üzerinde olan ve özellikle ektranodal yayılımı olan veya paket oluşturmuş çok sayıda küçük pozitif lenf nodu olan hastalar) standart tedavi kemoradyoterapidir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Dillman RO. *J Natl Cancer Inst* 88: 1210, 1996)  
(Dillman RO. *New Eng J Med* 323: 940, 1990)  
(Jeremic B. *J Clin Oncol* 14: 1065, 1996)  
(Schaake-Koning C. *N Eng J Med* 326: 524, 1992)  
(Wolf M. *Semin Oncol* 21: 42, 1994)  
(Sause. *J Natl Cancer Inst* 87: 198, 1995)  
(Furuse K. *J Clin Oncol* 17: 2692, 1999)  
(Johnstone DW. *Int J Rad Oncol Biol Phy* 54:365, 2002)

4. 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.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DÜZEYİ B)  
(Kunitoh H. *Cancer* 70: 1876, 1992)  
(Deslauriers J. *Thorac Cardiovasc Surg* 97: 504, 1989)  
(Albain KS. *Proc ASCO* 16:446a, 1997)  
(Rendina EA. *Thorac Cardiovasc Surg* 117: 225, 1999)  
(Dartevelle PG. *Ann Thorac Surg* 63: 2, 1997)  
(Tsuchiya R. *Ann Thorac Surg* 57: 960, 1994)

5. NEOADJUVAN KT/RT (T4N0M0, T4N1M0, rezeke edilemez evre IIIA N2'li hastalar): (bkz. Madde 4)

Bu grup hastalarda (N<sub>2</sub>'li hastalar hariç) neoadjuvan tedavinin yararını gösteren randomize faz III çalışma yoktur. Bu uygulama daha çok araştırma protokolü ile yapılmalıdır. Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon için değerlendirilmesi düşünülen seçilmiş bazı olgularda KT/RT uygulanabilir. Bu olgular opere edilmezse RT dozu ve KT tamamlanmalıdır. Mediasteni pozitif hastaların cerrahiye verilebilmesi için kemoterapi sonrası mediastenin negatif hale gelmesi gerekmektedir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DÜZEYİ C)  
(Rusch YW. J Thorac Cardiovasc Surg 105: 97, 1993)  
(Albain KS. J Clin Oncol 13: 1880, 1995)  
(Albain KS. Proc ASCO 16:446a, 1997)  
(Rendina EA. Thorac Cardiovasc Surg 117: 225, 1999)  
(Urschel JD. Lung Cancer 21: 83, 1998)  
(BTCCSGB and Ireland Working Party. Thorax 56: 89, 2001)

6. RADİKAL RT, KT yapılamayacak hastalarda konvansiyonel veya akselere olarak tek başına uygulanabilir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DÜZEYİ B)  
(Saunders M. Lancet 350: 161, 1997)  
(Saunders M. Radiother Oncol 52: 137, 1999)

## EVRE IV

### TEDAVİ: KEMOTERAPİ (KT)

### HASTALARIN SÜRÜVİ VE YAŞAM KALİTELERİ ÜZERİNE ETKİSİ:

- Kemoterapi seçilmiş evre IV hastalarda uygun tedavidir.
- Yeni ajanlı tedavilerle yaşam kaliteleri eşdeğerdir.

(SÜRÜVİ İÇİN KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECESESİ A)  
(Meta-Analiz: Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group-NSCLC CG. Br Med J 311: 899, 1995)  
(Meta-analiz: Grilli R. J Clin Oncol 11: 1866, 1993)  
(Meta-Analiz: Souquet PJ. Lancet, 342: 19, 1993)  
(Meta-Analiz: Stewart LA. Proc Am Soc Clin Oncol 13: A1118, 1994)

(YAŞAM KALİTESİ İÇİN KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECESESİ B)  
(Gatzemeier U et al. J Clin Oncol 18: 3390, 2000)  
(Crino C et al J Clin Oncol 17: 3522, 1999)  
(Thongprasert S. Lung Cancer 24: 17, 1994)  
(Cullen MH. J Clin Oncol 17: 3188, 1999)  
(Ranson M. J Natl Cancer Inst 92: 1074, 2000)

### HASTA SEÇİMİ

- KT iyi performans statusu olan evre IV hastalarda (Performans statusu ECOG 0-I ve seçilmiş ECOG 2 hastalarda) uygun bir tedavidir.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECESESİ A)  
(Billingham LJ Ann Oncol 12:1671, 2001)

(Soria JC. *Ann Oncol* 12:1659, 2001)  
(Paesmans M. *J Clin Oncol* 13: 1221, 1995)  
(Albain KS. *J Clin Oncol* 9: 1618, 1991)  
(Finkelstein DM. *J Clin Oncol* 4: 702, 1986)

## İLAÇLARIN SEÇİMİ

- KHDAK'de KT platinli rejim olmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECESEİ B)  
(Meta-Analiz: NSCLCCG. *Br Med J* 311: 899, 1995)  
(Meta-analiz: Grilli R. *J Clin Oncol* 11: 1866, 1993)  
(Meta-Analiz: Souquet PJ: *Lancet*, 342: 19, 1993)  
(Meta-Analiz: Stewart LA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: A1118, 1994)

- Kombinasyon rejimi tercih edilmelidir. Ancak bu tedaviyi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda (örneğin: 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.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECESEİ A)  
(Bunn PA. *J Clin Oncol*, 20: 23s, 2002)  
(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92, 2002)  
(Sweeney CI. *Cancer* 92:2639, 2001)  
(Kelly K. *J Clin Oncol* 19: 3210-18, 2001)  
(Ranson M. *J Natl Cancer Inst*, 92:1074, 2000)  
(Roszkowsky K. *Lung Cancer*, 27:145, 2000)  
(Anderson H. *Br J Cancer*, 83:447, 2000)

- Yeni jenerasyon rejimler arasında yaşam kalitesi farkı yoktur.

(Bunn PA. *J Clin Oncol*, 20: 23, 2002)

## ESKİ JENERASYON REJİMLER

1. MVC (MITOMYCIN, VINBLASTINE, CISPLATIN (CDDP))

(Veeder MH. *Cancer* 70: 2291, 1992)

2. MIC (MITOMYCIN, IFOSFAMID, CDDP)

(Rosell R. *NEJM* 330: 153, 1994)

3. CDDP + VP-16

(Longeval. *Cancer* 50: 2751, 1982)

4. CARBOPLATIN + VP-16

(Klastersky J. *J Clin Oncol* 8: 1556, 1990)

## YENİ JENERASYON REJİMLER

1. CDDP + GEMCITABINE

(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92, 2002)

CDDP+Gemcitabine, CDDP+Docetaxel, CDDP+Paclitaxel, Carboplatin+Paclitaxel rejimleri arasında genel sağkalım farkı bulunmamıştır.

(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92, 2002)

## 2. CDDP + VINOURELBINE

(Le-Chevalier. *J Clin Oncol* 12: 360, 1994)

(Kelly K. *J Clin Oncol* 19: 3210-18, 2001)

CDDP + VINOURELBINE, CDDP + VINDESINE ile karşılaştırıldığında birinci rejimde genel sağkalım anlamlı olarak 2 ay daha uzun bulunmuştur.

(Le-Chevalier. *J Clin Oncol* 12: 360, 1994)

## 3. CDDP + PACLITAXEL

(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92, 2002)

### CARBOPLATIN + PACLITAXEL

(Kelly K. *J Clin Oncol* 19: 3210-18, 2001)

(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92-8, 2002)

CARBOPLATIN + PACLITAXEL ve CDDP + VINOURELBINE benzer etkinlikte bulunmuştur. Buna karşılık birinci rejim daha iyi tolere edilebilmektedir fakat daha pahalıdır.

(Kelly K. *J Clin Oncol* 19: 3210-18, 2001)

## 4. CDDP + DOCETAXEL

CDDP + DOCETAXEL'in, *erken sonuçlara göre* sürvi ve yaşam kalitesi yönünden CDDP + VINOURELBINE'den üstün olduğu öne sürülmektedir.

(Fossella F. *J Clin Oncol*, 21:3016-29, 2003)

## YENİ AJANLAR İLE ESKİ AJANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Yeni ajanlar vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ve irinotekandır. Yeni jenerasyon tek ajan (vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel) genel sağkalım ve yaşam kalitesi yönünden en iyi destekleyici tedaviden (best supportive care) üstün bulunmuştur (1-3). Diğer taraftan yeni jenerasyon tek ajan (vinorelbine, gemcitabine, irinotecan) eski jenerasyon ikili kombinasyonlar kadar etkili bulunmuştur (4-8). Performans statusu ECOG II olan veya çok yaşlı olan hastalarda yeni jenerasyon tek ajanlardan birisi tercih edilmesi önerilmektedir. Buna karşılık yeni jenerasyon tek ajan (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) yeni jenerasyon ajan ile platin kombinasyonundan etkinlik ve sağkalım açısından daha kötü bulunmuştur (performans statusu ECOG 0-1 olanlarda) (7, 9-11).

Yeni jenerasyon sisplatinli kombinasyonlar (gemcitabin artı sisplatin, vinorelbine artı sisplatin) tek başına sisplatininden yanıt ve sağkalım açısından üstün bulunmuştur (12,13).

Yukarıda belirtilen randomize çalışma bulguları tümüyle değerlendirildiğinde yeni ajan ile platin kombinasyonunun tek başına yeni ajan veya cisplatininden üstün olduğu görülmektedir.

Yeni jenerasyon sisplatinli kombinasyonlar eski jenerasyon sisplatinli kombinasyonlar ile karşılaştırılınca yeni jenerasyonlu rejimlerin üstünlükleri yanıt veya sürvide sınırlı düzeydedir. Tolere edilebilme, toksisite ve yaşam kalitesinde orta derecede üstünlükleri vardır (7, 8, 14-18). Yarar-maliyet yönünden ülke koşullarına göre tercih edilmeleri gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerin büyük çoğunluğu yeni jenerasyonlu kombinasyon rejimlerini tercih etmektedir.

Yeni jenerasyonların platinli kombinasyonları birbirleri ile veya iki yeni jenerasyon kombinasyonu ile karşılaştırılınca genel olarak etkinlik açısından fark bulunmamaktadır (19-25). Bu çalışmaların çoğunun sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Buna karşılık docetaxel artı sisplatin, vinblastin artı sisplatininden yanıt ve sağkalım açısından üstün bulunmuştur (26).

Eski jenerasyon üç ilaçlı kombinasyonlar yeni ajanlı ikili kombinasyonlar ile karşılaştırıldığında eski jenerasyon üçlü kombinasyonların daha toksik oldukları görülmektedir (27, 28, 29). Diğer taraftan gemcitabine-sisplatin kombinasyonu, mitomycin-vinblastin-sisplatin kombinasyonundan daha yüksek yanıt oranına sahiptir (27). Gemcitabine-karboplatin, mitomycin-ifosfamid-sisplatininden sağkalım açısından üstün bulunmuştur (28). İki yeni ajanın kullanıldığı üçlü rejimler, yeni ajanın sisplatinli kombinasyonundan (30) veya iki yeni ajan kombinasyonundan (31,32) üstün bulunmamış, ve daha toksik bulunmuştur. Bu bulgular ışığında üçlü ilaç rejimleri tercih edilmemelidir.

Yaşlı hastalarda (> 70 y) yapılmış üç randomize çalışma vardır (33-35). Bu çalışmalarda vinorelbin ve gemcitabin kullanılmıştır. Gridelli'nin çalışmasında vinorelbin en iyi destek tedavisine göre 7 haftalık sağkalım avantajı sağlamış, 1 yıllık sürvi ise % 32 bulunmuştur (destek tedavisinde %14) (33). Diğer çalışmada gemcitabin-vinorelbin, vinorelbine göre daha üstün bulunmuş (34) ancak Gridelli'nin diğer bir çalışmasında (35) bu bulgu doğrulanmamıştır. İkili kombinasyon tek ajana göre daha toksiktir. Diğer çalışmaların alt grup analizlerinde 70 yaş üstü ve altındaki hastalarda kemoterapi ile benzer sağkalım elde edildiği belirtilmiştir (9, 36, 37). Bu bulgular ışığında performans statusu ECOG 0-1 olan yaşlı hastalarda yeni jenerasyonla platinli kombinasyon tercih edilebilir.

Performans statusu ECOG 2 olan hastalarda kombinasyon kemoterapisinde sisplatin yerine karboplatinli rejimlerin tercih edilmesi önerilmektedir (9, 20, 28, 38).

Baggstrom yeni jenerasyon ajan içeren platinli kombinasyonlar ile eski platinli kombinasyonları karşılaştıran bir meta analiz yayınlamıştır (39). 1994 yılından beri yeni jenerasyon rejimlerle eski platinli rejimleri karşılaştıran 8 çalışmaya 3296 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 yanıtaki mutlak artış %13'dür. Yeni ve eski jenerasyon rejimlerinde tedaviye bağlı ölüm oranlarında fark bulunmamıştır. Tüm bu veriler nedeni ile ekonomik yönden gelişmiş batı ülkeleri daha pahalı olan yeni jenerasyon rejimleri tercih etmektedirler. Buna karşılık, ekonomik yönden geri olan ülkelerde eski rejimler halen kullanılabilir rejimler olarak kabul edilmektedir.

## Kaynaklar

1. Ranson M, Davidson N, Nicholson M, et al: Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 1074-1080, 2000
2. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al: A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 27:145-157, 2000
3. Audersou H, Hopwood P, Stephens RJ, et al: Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer: A randomized trial with quality of life as the primary outcome-UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 83:447-453, 2000
4. Peng RP, Chen YM, Ming-Liu J, et al: Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide

- in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 15:2097-2102, 1997
5. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, et al: Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: Early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 8:525-529, 1997
  6. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, et al: Clinical- benefit response in advanced non-small cell lung cancer: A multicentre prospective randomized phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol* 12:1221-1230, 2001
  7. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 12:360- 367,1994
  8. Masuda N, Fukuoka M, Negoro S, et al: Randomized trial comparing cisplatin (CDDP) and irinotecan (CPT-II) versus CDDP and vindesine (VDS) versus CPT-II alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:459a, 1999 (abstr 1774)
  9. Lilenbaum RC, Herndon J, List M, et al: Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:1a, 2002 (abstr 2)
  10. Sederholm C: Gemcitabine (G) compared with gemcitabine plus carboplatin (GC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:291a, 2002 (abstr 1162)
  11. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, et al: Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel (D) versus docetaxel/cisplatin (DC) in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 :291a, 2002 (abstr 1163)
  12. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18:122-130,2000
  13. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SF, et al: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16:2459-2465, 1999
  14. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide and cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18:623-631, 2000
  15. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al: Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 16:2133-2141, 1998
  16. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al: Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:12-18, 1999
  17. Niho S, Nagao K, Nishiwaki Y, et al: Randomized multicenter phase III trial of irinotecan (CPT-II) and cisplatin (CDDP) versus CDDP and vindesine (VDS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:492a, 1999 (abstr 1897)
  18. Kunitoh H, Watanabe K, Ohashi Y, et al: Preliminary results of a randomized phase III trial of docetaxel (D) and cisplatin (P) versus vindesine (V) and P in stage IV non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:323a, 2001 (abstr 1289)
  19. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 19:3210-3218, 2001

20. Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92-98, 2002
21. Van Meerbeeck JP, Smit EF, Lianes P, et al: A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:308a, 2001 (abstr 1228)
22. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al: Docetaxel plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A preliminary analysis of a multicenter randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:461a, 1999 (abstr 1778)
23. Kosmidis FA, Bacoyiannis C, Mylonakis N, et al: A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus gemcitabine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC): A preliminary analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:488a, 2000 (abstr 1908)
24. Satouchi M, Takada Y, Takeda N, et al: Randomized phase II study of docetaxel (DOC) plus cisplatin (CDDP) versus DOC plus irinotecan in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:329a, 2001 (abstr 1312)
25. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:308a, 2001 (abstr 1227)
26. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol.* 21:3016-29, 2003.
27. Melo MJ, Barradas P, Costa A, et al: Results of a randomized phase III trial comparing 4 cisplatin (P)-based regimens in the treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Mitomycin/vinblastine/cisplatin (MVP) is no longer a therapeutic option. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:302a, 2002 (abstr 1205)
28. Rudd RM, Gower NH, James LE, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine and carboplatin (GC) with mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIP) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:292a, 2002 (abstr 1164)
29. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al: Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small- cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 17:3522-3530, 1999
30. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al: Cisplatin/gemcitabine (CG) vs cisplatin/gemcitabine/vinorelbine (CGV) vs sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine (GVIV) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a Spanish Lung Cancer Group phase III trial (GEPCI98-02). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:308a, 2001 (abstr 1229)
31. Thompson D, Hainsworth J, Burris H III, et al: Prospective randomized study of four third generation chemotherapy regimens in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer: A Minnie Pearl Cancer Research Network trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:314a, 2001 (abstr 1253)
32. Comella G, Comella P, Frasci G, et al: Cisplatin-gemcitabine, vs. cisplatin-gemcitabine-vinorelbine, vs. cisplatin-gemcitabine-paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: First-stage analysis of a Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:494a, 2000 (abstr 1933)
33. Gridelli C: The ELVIS trial: A phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer-Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 6:4-7,2001 (suppl)
34. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al: Gemcitabine + vinorelbine (GV) yields better survival than vinorelbine (V) alone in elderly wit non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Final analysis of a Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:485a, 2000 (abstr 1895)
35. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al: Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine

in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. Lung Cancer 31:277-284, 2001

36. Kelly K, Giarritta S, Hayes S, et al: Should older patients (pts) receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)? An analysis of Southwest Oncology Trials 9509 and 9308. Proc Am Soc Clin Oncol 20:329a, 2001 (abstr 1313)
37. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. J Natl Cancer Inst 94:173-181, 2002
38. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al: Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: A phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 92:2639-2647, 2001
39. Baggstrom MQ. Third generation chemotherapy regimens (3GR) improve survival over second generation regimens (2GR) in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 21: 306a, 2002.

**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



## TEDAVİ SÜRESİ

İki kemoterapi siklusundan sonra yanıt veren olgularda tedaviye devam edilmelidir. Yanıt veren evre IV hastalarda kemoterapi en az 3 kür verilmelidir.

Yanıt veren hastalarda toplam 4 siklus kemoterapinin yeterli olduğu düşünölmektedir. 4 siklustan fazla kemoterapi verilmesinin sürviye katkı sağlamadan toksisiteyi arttıracakđ ve elde edilen yararın azalmasına neden olacakđ öne sürölmektedir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEĞİ B)  
(Buccheri GF. Cancer 63: 428, 1989)  
(Smith DE. J Clin Oncol 19: 1336, 2001)  
(Socinski MA. J Clin Oncol 20: 1335, 2002)

## TEDAVİ ZAMANI

Evre IV hastada, KT verilecekse tedavi hastanın iyi performans statusu olduğu sırada verilmelidir.

(KAYNAK OLAN VERİ IV, ÖNERİ DERECEĞİ C)  
(Buccheri GF. Cancer 63: 428, 1989)  
(Ellis PA. Br J Cancer 71: 366, 1995)  
(Lad TE. Cancer Treat Rep 65: 973, 1981)

## ARAŞTIRMA İLAÇLARININ ROLÜ

Evre IV hastaların başlangıçta bir araştırma protokolüne alınmaları uygundur. Araştırma tedavilerinde birinci basamak KT'ye yanıt vermeyen olgulara (2-3 kür) aktif olan başka bir tedavi uygulanabilir.

(KAYNAK OLAN VERİ IV, ÖNERİ DERECEĞİ D)  
(ASCO Guide. J Clin Oncol 15: 2996, 1997)

## HİSTOLOJİ

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

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEĞİ B)  
(Rossing TH. Am Rev Res Dis 126: 771, 1982)  
(Rosenthal SA. Cancer Treat Rev 17: 409, 1990)  
(Ruckdeschel JC. ProASCO 10: 248, 1991)  
(Shaw GL. Cancer Res 53: 5181, 1993) 1993)

## TEDAVİ: RADYOTERAPİ (RT)

### EKSTERNAL RT'NİN UZAK METASTAZDAKİ PALYATİF ETKİLERİ:

- 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.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEĞİ B)  
(Anonymous: Br J Cancer 63: 265, 1991)  
(Simpson JR. Int J Rad Oncol Biol Phys 11: 751, 1985)

## BEYİN METASTAZLARI

- Cerrahi uygulanmayacak 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 verilmelidir. Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda, 3 ve ya 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.

## SENKRON VE METAKRON BEYİN METASTAZI

Bu hastalarda çok ayrıntılı metastaz taraması yapılmalıdır.

Senkron Beyin Metastazı: Akciğer kanseri rezektabl olan (T1-T3, N0-1) seçilmiş hastalarda beyin metastazı (ları) çıkarılabilir konumda ise cerrahi veya radyocerrahi yöntem uygulanabilir. Cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir.

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 (Bindal RK, 1993). Ancak bu iki yöntemi karşılaştıran sonuçlanmış randomize çalışma yoktur. Beyin metastazlarında cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir, ancak bunun sürviye katkısı tartışmalıdır (Burt 1992, Smalley 1992). Randomize bir çalışmada postoperatif tüm beyin ışınlamasının rekürrensi azalttığı öne sürülmesine karşın (Patchell 1998), aynı hastaların başka bir retrospektif analizi bunu doğrulamamıştır.

*(KAYNAK OLAN VERİ II-III. ÖNERİ DERECEŚİ B)*

*(Patchell RA. JAMA 280: 1485, 1998)*

*(Kim YS. Cancer 80: 2075, 1997)*

*(Bindal AK. J Neurosurg 84: 748, 1996)*

*(Alexander E III. J Natl Cancer Inst 87:34, 1995)*

*(Flickinger JC. Int J Rad Biol Phys 28: 797, 1994)*

*(Bindal RK. J Neurosurg 79: 210, 1993)*

*(Burt M. Thorac Cardiovas Surg 103: 399, 1992)*

*(Smalley SR. J Neurosurg 77: 531, 1992)*

*(Loeffler JS. J Clin Oncol 8: 576, 1990)*

- 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.

*(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)*

*(Loeffler JS. J Clin Oncol 8: 576, 1990)*

*(Arbit E. Cancer 76: 765, 1995)*

## SENKRON İKİNCİ PRİMER AKCİĞER KANSERİ

- Farklı akciğer lobunda tek nodül olan ve N2 olmadığı kanıtlanan (mediastinoskopi tercih edilmelidir) hastalarda cerrahi yapılabilir (bu hastalarda senkron ikinci primer tümör olasılığı vardır). Hastalarda uzak metastaz taraması ve ekstratorasik primer tümör olası-

lığı yönünden ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Intraoperatif olarak tesadüfen farklı lobda soliter tümör saptanan hastalarda N2 yoksa iki lezyonun da rezeksiyonu yapılmalıdır (yeterli pulmoner rezervi varsa).

(KAYNAK OLAN VERİ III-IV, ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Deslaurius J. Thorac Cardiovas Surg 97: 504, 1989)  
(Ferguson MK. Thorac Cardiovas Surg 115: 836, 1998)  
(Antakli T. Ann Thorac Surg 59: 863, 1995)  
(Jolly PC. Thorac Cardiovas Surg 102: 266, 1991)  
(Deschamps C. Thorac Cardiovas Surg 99: 769, 1990)

- Metastaz cerrahisi sonrasında kemoterapinin yeri konusunda yeterli bilgi yoktur. Ancak önerilebilir.

## METAKRON İKİNCİ PRİMER AKCİĞER KANSERİ

- Primer tümör kontrol altında olan hastalarda ikincil oluşan primer tümör rezeke edilmelidir. Bu hastalarda başka sistemik metastaz olmamalı ve mediasten 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.

(KAYNAK OLAN VERİ III-V, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Rosengart TK. Ann Thorac Surg 52: 273, 1991)  
(Okada M. Thorac Cardiovas Surg 115: 836, 1998)  
(Antakli T. Ann Thorac Surg 59: 863, 1995)  
(Deschamps C. Thorac Cardiovasc Surg 99:769, 1990)  
(Verhagen AFTM. Thorac Cardiovasc Surg 42: 40, 1994)  
(van Bodegom PC. Thorax 44: 788, 1989)  
(Ribet M. Eur J Cardiothorac Surg 9: 231, 1995)  
(Adebonojo SA. Chest 92: 892, 1987)  
(Wu S. Chest 92: 892, 1987)  
(Salerno TA. Ann Thorac Surg 27: 3, 1979)  
(Yellin A.J Thorac Cardiovasc Surg 91: 674, 1986)

## KEMİK METASTAZI

- 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.
- Ağırlık 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 verilmelidir.

## İZOLE ADRENAL METASTAZ

- Akciğer kanseri rezektabil olan (T1-T3, N0-1) senkron tek sürrenal metastazlı hastalarda primer tümör ve adrenal metastaz çıkarılmalıdır. Bu hastalarda mediastinoskopi ile N2 ve N3 olmadığı kanıtlanmalıdır.
- Primer tümörü daha önce tam olarak rezeke edilmiş olan hastalarda metakron izole adrenal metastazda, başka metastaz olmadığı ayrıntılı inceleme ile kanıtlandıktan sonra metastazektomi yapılmalıdır. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım % 10-23 arasındadır.

(KANIT OLAN VERİ III-IV, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Pham DT. Soc Thor Surg 37th Annual Meeting, 2001)

(Porte H. Ann Thorac Surg 71: 981, 2001)

## NÜKS HASTALIKTA KT VE RT

- Klinik çalışmalara adaydır.
- Lokalize tümör kitlesinin oluşturduğu semptomların palyasyonunda RT önerilir.
- 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 semptom palyasyonu amacıyla yine platin içeren kemoterapi rejimleri önerilir.
- Kombinasyonlar daha öncesinde kemoterapi almayan hastalarda benzer sağkalım değerlerine sahiptir.

## ESKİ JENERASYON REJİMLER:

1. MVC (MITOMYCİN, VINBLASTINE, CDDP)

(Veeder MH. Cancer 70: 2291, 1992)

2. MIC (MITOMYCİN, IFOSFAMİD, CDDP)

(Rosell R. NEJM 330: 153, 1994)

3. CDDP + VP-16

(Longeval. Cancer 50: 2751, 1982)

4. CARBOPLATİN + VP-16

(Klastersky J. J Clin Oncol 8: 1556, 1990)

## YENİ JENERASYON REJİMLER

1. CDDP + GEMCİTABİNE

(Schiller JH. N Eng J Med 346:92, 2002)

CDDP+Gemcitabine, CDDP+Docetaxel, CDDP+Paclitaxel, Carboplatin+Paclitaxel rejimleri arasında genel sağkalım farkı bulunmamıştır.

(Schiller JH. N Eng J Med 346:92, 2002)

2. CDDP + VİNORELBİNE

(Le-Chevalier. J Clin Oncol 12: 360, 1994)

(Kelly K. J Clin Oncol 19: 3210-18, 2001)

CDDP + VINOURELBINE, CDDP + VINDESINE ile karşılaştırıldığında birinci rejimde genel sağkalım anlamlı olarak 2 ay daha uzun bulunmuştur.

(Le-Chevalier. *J Clin Oncol* 12: 360, 1994)

3. CDDP + PACLITAXEL

(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92, 2002)

CARBOPLATIN + PACLITAXEL

(Kelly K. *J Clin Oncol* 19: 3210-18, 2001)

(Schiller JH. *N Eng J Med* 346:92-8, 2002)

CARBOPLATIN + PACLITAXEL ve CDDP + VINOURELBINE benzer etkinlikte bulunmuştur. Buna karşılık birinci rejim daha iyi tolere edilebilmekte ancak daha pahalıdır.

(Kelly K. *J Clin Oncol* 19: 3210-18, 2001)

4. CDDP + DOCETAXEL

CDDP + DOCETAXEL'in, erken sonuçlara göre sürvi ve yaşam kalitesi açısından CDDP + VINOURELBİN'den daha üstün olduğu öne sürülmektedir.

(Fossella F. *J Clin Oncol* 21:3016-3024, 2003)

## REFRAKTER HASTALIKTA KT

Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, 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).

Hastanın yaşam kalitesi bozulmadığı sürece ve radyolojik yanıt varsa devam edilmelidir. Toplam uygulanan siklus sayısı en fazla 6 olmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ II. ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Shepherd FA. *J Clin Oncol* 18: 2095, 2001)

(Fossella FV. *J Clin Oncol* 18: 2354, 2000)

(Fossella FV. *J Clin Oncol* 13: 645, 1995)

## LAZER VEYA İNTERSTİSYEL RT

Endobronşiyal lezyonlarda kullanılabilir.

## LOKOREJİONAL NÜKSLERDE CERRAHİ

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.

(KAYNAK OLAN VERİ III-IV. ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Lesser. *Zentralbl Chir* 122: 642, 1997)

(Ohkuba. *Gyobu Geka* 53: 127, 2000)

## TAKİP

### HİKAYE VE FİZİK İNCELEME

Küratif olarak tedavi uygulanan olgularda, semptomların olmadığı durumda hikaye ve fizik inceleme ilk 2 yıl her 3 ayda bir yapılmalıdır; daha sonra 5 yıla kadar 6 ayda bir, sonra yılda bir yapılmalıdır.

*(KAYNAK OLAN VERİ IV-V, ÖNERİ DERECEŚİ C)*  
*(Walsh GL. Ann Thorac Surg 60: 1563, 1995)*

### GÖĞÜS GRAFİLERİ:

Küratif olarak tedavi edilmiş olan olgularda, asemptomatik hastalarda ve arada ek tedavi girişimlerinde bulunulmayacak hastalarda rutin tetkiklere gerek yoktur. İkinci primer tümörü yakalamak için yılda bir akciğer grafisi yeterlidir.

*(KAYNAK OLAN VERİ IV-V, ÖNERİ DERECEŚİ C)*  
*(Walsh GL. Ann Thorac Surg 60: 1563, 1995)*  
*(Virgo KS. Ann Surg 222: 700, 1995)*  
*(Del Turco MA. JAMA 271: 1593, 1994)*

### DİĞER TANI ÇALIŞMALARI:

- Tedavi girişimlerinin yapılmayacağı olgularda ve asemptomatik olgularda genellikle rutin tetkiklere gerek yoktur.
- Abdominal BT, beyin BT/MRI tetkikleri, kemik sintigrafisi, bronkoskopi, tam kan sayımı, ve rutin biyokimyasal tetkikler, karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hastanın semptomlarına göre endikasyon varsa yapılmalıdır.

*(KAYNAK OLAN VERİ II-IV, ÖNERİ DERECEŚİ C)*  
*(Walsh GL. Ann Thorac Surg 60: 1563, 1995)*







**KÜÇÜK HÜCRELİ  
AKCİĞER KANSERİ (KHAK)**

**ANTALYA KONSENSUSU  
2003**



## TANI, EVRELEME VE PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

### I-TANI

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, Horner sendromu, plevral- perikardiyal effüzyon gibi **lokal yayılım kaynaklı belirti ve bulgular** ve/ veya kilo kaybı, kemik veya baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, serum alkalen fosfataz, serbest kalsiyum, ve LDH yüksekliği gibi **sistemik yayılımı** düşündüren belirti ve bulgular ve/veya endokrin vd. paraneoplastik sendromlar ile başvururlar.

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 % 30 kadarında toraksta lokalize hastalık saptanabilir ve bu grup sınırlı evrede hastalık olarak tanımlanır ve çok küçük bir kısmı cerrahi tedaviye uygun olabilir. Kemoradyoterapi ile ortalama sağ kalım 16- 24 aydır. İyi prognoz faktörleri: iyi performans durumu, kadın cinsiyet ve sınırlı hastalıktır. Beyin ve karaciğer metastazı kötü prognoz kriteridir.

Klinik bulgular ve akciğer grafisi ile yaygın hastalık düşünülen olgularda; balgam sitolojisi, varsa plevral effüzyon veya metastatik cilt lezyonlarından örnekler alınarak tanı konulmaya çalışılmalıdır. Sınırlı hastalık düşünülen olgularda ise hastalığın ileri evrelenmesi için; karaciğer ve adrenal glandları da görüntüleyen toraks- üst abdominal sipiral bilgisayarlı tomografi (BT) çektirilir. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için; tam kan sayımı, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, LDH, SGOT, SGPT, Ca<sup>++</sup> ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir.

*(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERESESİ B)*

*(Pugatch RD. Chest 107: 294, 1995)*

*(Quint LE. AJR 164: 1349, 1995)*

*(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)*

### Histopatolojik tanı:

Balgam ve/veya bronkoskop ile alınan materyalde tanı şansı çok yüksektir.

KHAK tanısı konulan olgularda tedaviye başlamadan önce patolojik materyal mutlaka akciğer kanseri konusunda uzmanlaşmış bir patolog tarafından konsülte edilmelidir. Cerrahiden fayda görebilecek; bronşiyal karsinoidler ve iyi diferansiye nöroendokrin karsinom olgularına bu şans verilmelidir.

*(Jensen OM. Eur J Cancer 26: 1167, 1990)*

*(ATS/ERS Guide. Am J Respir Crit Care Med. 156: 320, 1997)*

## II- EVRELEME

### Klinik- Radyolojik Evreleme

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

MRI karaciğer, sürrenal gland ve beyin metastazlarının saptanmasında daha üstündür. Rutin evrelemede PET'in kullanımı klinik araştırma protokolu dışında yapılmamalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Jelinek JS. Radiology 177: 837,1990)  
(Hauber HP. Chest 119: 950, 2001)  
(Schumacher T. J Nucl Med 28: 483, 2001)

## İnvaziv evreleme

Klinik ve radyolojik olarak yaygın hastalık saptanmamışsa;

- Kemik ağrıları, ALP yüksekliği, periferik kan bulgusu olmaksızın kemik iliği metastazı sıktır ve kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Ancak serum LDH düzeyi normal ise ve kemik iliği tutulumunu düşündürecek periferik hematolojik bulgu yok ise kemik iliği incelemesi yapılmayabilir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Jelinek JS. Radiology 177: 837,1990)

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

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Ettinger. Oncology 81: 111, 1996)  
(Prineck. Radiology 193: 795, 1994)  
(Staples. Radiology 167: 367, 1998)

## VALC STUDY GROUP EVRELEMESİ

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'ı bu evrede başvurur.

**Yaygın hastalık:** Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK. Malign plevral efüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer.

(TNM sistemine göre; Evre: IV) Olguların % 60- 80'i bu evredededir.

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 (Livingstone RB, 1982).
2. N3 veya tek başına plevral sıvı varlığının yaygın hastalık için bağımsız prognostik faktörler olmadığı öne sürülmüştür (Kathy S, 1990).
3. VALC'ye göre sadece plevral sıvı olan hastaların sağ kalımı supraklaviküler hastalık ile aynıdır (Spiegelman D, 1989).

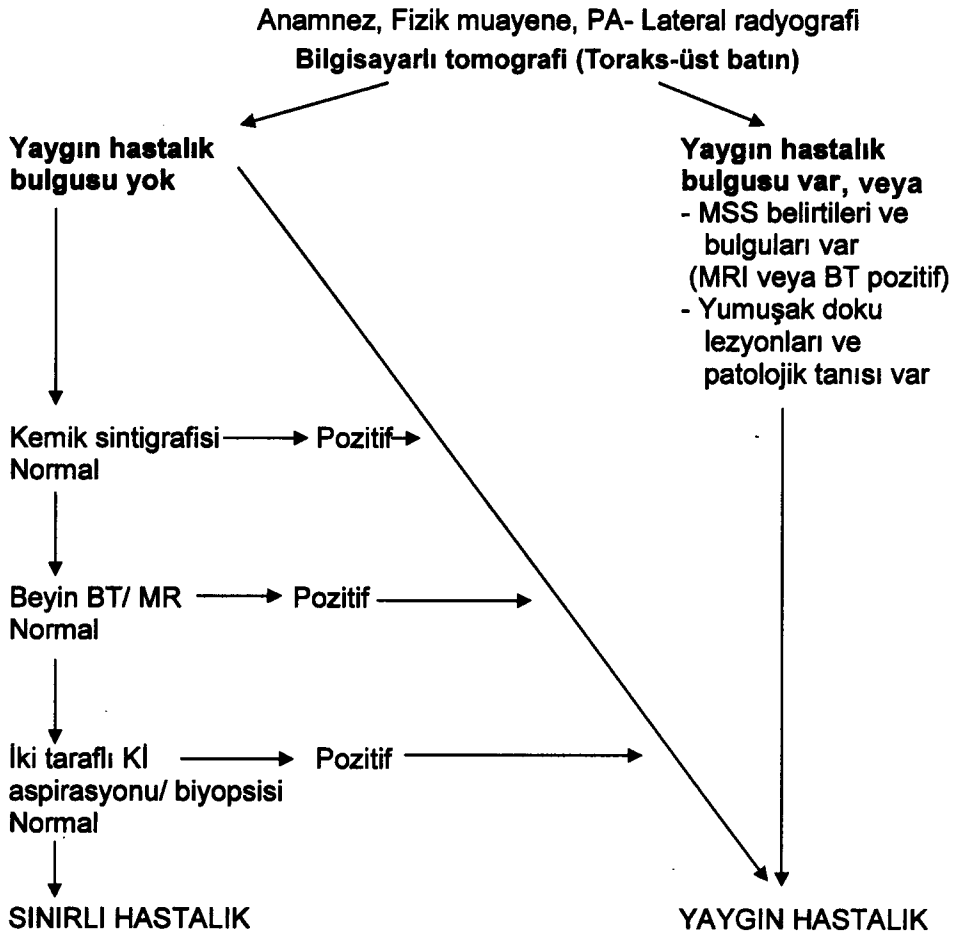
4. Plevral sıvı sebebi ile VALC'ye göre yaygın hastalık olarak evrelenen hastaların sağkalımını sınırlı hastalık sonuçlarına benzerdir (Micke P, 2002).

Bu verilerin ışığında IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa aşağıda belirtilen hasta gruplarını katmıştır (Stahel RA, 1989):

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

(Kathy S. *J Clin Oncol* 8: 1563, 1990.  
Micke P. *Lung Cancer* 37: 271, 2002.  
Livingstone RB. *Chest* 81: 208, 1982.  
Spiegelman D. *J Clin Oncol* 7: 344, 1989.  
Stahel RA. *Lung Cancer* 5: 119, 1989.)

### KHAK EVRELEMESİ İÇİN ALGORİTMA



## AKCİĞER KANSERİ ULUSLARARASI EVRELEMESİ

“The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” TNM sınıflamasının tamamını görmek için KHDAK evreleme bölümüne bakınız.

Gizli karsinom	Tx N0 M0	→ SINIRLI EVRE	
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		→ YAYGIN EVRE

1. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111: 1710, 1997.
2. Lung. in: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott- Raven Publishers, 5 th ed., 1997, p127.

## PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Bakınız: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

## TEDAVİ

### SINIRLI HASTALIK

#### TEDAVİDE GENEL PRENSİPLER

- Kombinasyon kemoterapisi tek ajan ile tedaviden üstündür.
- Yanıt oranı, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından kemoterapi ve toraks RT sadece kemoterapiden daha üstündür.

(Meta-analiz: Pignon JP. *N Eng J Med* 327:1618, 1992)

- Alterne KT rejimlerinin uygulanması ile tek rejimin uygulanması arasında fark yoktur.

(Fukuoka M. *J Natl Cancer Inst* 83: 855, 1991)  
(Goodman GE. *J Clin Oncol* 8: 39, 1990)

- Alterne tedavi ile ardışık tedavi uygulaması arasında sürvi ve yanıt farkı yoktur. Alterne tedavide doz azaltılması daha fazladır.

(Gregor A. *J Clin Oncol* 15: 2840, 1997)

- Erken toraks RT uygulanmasında sürvinin geç RT'den daha uzun olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (platinli kombinasyon rejimleri ile).

(Takada M. *J Clin Oncol* 20:3045, 2002)  
(Tsukada H. *Semin Oncol* 28 (suppl): 23, 2001)  
(Turrisi A. *N Eng J Med* 340:265, 1999)  
(Jeremic B. *J Clin Oncol* 15: 893, 1997)  
(Murray N. *Proc ASCO* 14: 1995)  
(Murray N. *J Clin Oncol* 11:336, 1993)

- Radyoterapinin platin-etoposide ile eş zamanlı uygulanması ardışık uygulamadan daha üstündür. Erken dönemde ve birinci veya ikinci kemoterapi siklusunda KT ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmektedir.

(Takada M. *J Clin Oncol* 20:3045, 2002)  
(Tsukada H. *Semin Oncol* 28 (suppl): 23, 2001)  
(Turrisi A. *N Eng J Med* 340:265, 1999)  
(Jeremic B. *J Clin Oncol* 15: 893, 1997)  
(Murray N. *Proc ASCO* 14: 1995)  
(Murray N. *J Clin Oncol* 11:336, 1993)

- Tam yanıt alınan hastalarda profilaktik kraniyal radyoterapi hastalıksız yaşam süresini ve toplam sürviyi arttırmaktadır.

(Meta-analiz: Auperin A. *N Eng J Med* 341:476, 1999)

#### SINIRLI HASTALIKTA TEDAVİDE HASTA SEÇİMİ

- Performans statusu ile kombine KT ve RT'den alınan yanıt açısından anlamlı ilişki yoktur.

(KAYNAK OLAN VERİ İ, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Meta-analiz: Pignon JP. *N Eng J Med* 327:1618, 1992)

## KEMOTERAPİ REJİMİ SEÇİMİ

- Alterne KT rejimlerinin uygulanması ile tek rejimin uygulanması arasında farklılık yoktur.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Fukuoka M. J Natl Cancer Inst 83: 855, 1991)  
(Goodman GE. J Clin Oncol 8: 39, 1990)

- En uygun kombinasyon CDDP artı etoposiddir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Takada M. J Clin Oncol 20:3045, 2002)  
(Turrisi A. N Eng J Med 340:265, 1999)  
(Johnson BE. J Clin Oncol 14:806, 1996)

- CDDP + Etoposide doz şiddetinin artması ile sürvi arasında ilişki bulunmamıştır. Tedavide doz yoğunluk/şiddetinin artırılması önerilmemektedir.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Meta-Analiz: Klasa RJ. J Clin Oncol 9:499, 1991).

- G-CSF kullanımı rutin tedavide önerilmez.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Chouaid C. J Clin Oncol 16: 2700, 1998)

## TEDAVİ ŞEKLİ

- KT ve toraks RT yapılmalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(Takada M. J Clin Oncol 20:3045, 2002)  
(Turrisi A. N Eng J Med 340:265, 1999)  
(Meta-analiz: Arriagada RN. Antican Res.14:333,1994)  
(Meta-analiz: Pignon JP. N Eng J Med 327:1618,1992)  
(Meta-Analiz: Warde P. J Clin Oncol 10:890, 1992)

### Hastalarda:

1. Birinci veya ikinci KT ile başlayan eşzamanlı RT tercih edilmelidir. Yanıt oranları daha yüksektir. Ancak toksisitesi fazladır.
2. Ardışık KT/RT: KT'ler tamamlandıktan sonra RT verilebilir. Toksisitesi en düşük olan tedavi şeklidir. KT 4-6 siklus verilir. Tam yanıt alınan hastalarda 4 kür yeterli olabilir.
3. Alterne KT/RT yapılabilir. Bu durumda KT'ler arasında RT verilir. KT'ler geciktirilmeyen devam edilmelidir.
4. Tam yanıt alınan hastalara profilaktik kranial RT yapılmalıdır.

## EŞ-ZAMANLI KT/RT

- Toraks RT 1. veya 2. KT'de başlanır.
- RT'nin yapıldığı dönemde iki siklus arasında 3-4 hafta ve diğer sikluslar arasında yine 3-4 hafta olmalıdır.
- Akselere hiperfraksiyone RT uygulaması tercih edilmelidir. (KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B) (Turrisi A. N Eng J Med 340:265, 1999).
- Radyoterapi 45 Gy/30 fr/ 3 haftada verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (50-54 Gy/2Gy/fr), akselere, hiperfraksiyone, konkomitan boost şeklinde verilebilir (Sloan JA. Int J Rad Oncol Biol Phys 52: 371, 2002).



- **Radyoterapi sahası:** RT sahası olarak KT öncesindeki tümör volumü içine alınabilir. Solunum sistemi sorunu olanlarda tümör küçüldükçe alan küçültülmelidir (NCCN 2002 GUIDE). Kemoterapi öncesi ve sonrası alanların ışınlanmasını araştıran bir çalışmada sürvi farkı bulunmamıştır (*Kaynak olan veri II. Öneri derecesi B*) (Kies MS. *J Clin Oncol* 5: 592, 1987). Retrospektif analizler rekürrens tümörün periferinde değil daha çok merkezinde olduğunu göstermektedir (*Maksymiuk AW. J Clin Oncol* 12: 70, 1994) (Bonner JA. *J Clin Oncol* 17: 2681, 1999) (Liengswangwong V. *J Clin Oncol* 12: 496, 1994).
- Tam yanıt alınan vakalarda kranial RT tüm KT'ler tamamlandıktan sonra yapılır. RT 30-36 Gy/1.8-2 Gy/gün verilir. (*Meta-analiz: Auperin A. N Eng J Med* 341:476, 1999)
- **KT şeması:**

---	CDDP	80 mg/m <sup>2</sup> 1. gün
---	ETOPOSIDE	100 mg/ m <sup>2</sup> 1-3 gün
---		4 siklus ( <i>Takada M. 2002</i> )
---veya	CDDP	60 mg/m <sup>2</sup> 1. gün
---	ETOPOSIDE	120 mg/m <sup>2</sup> 1-3 gün
---		4 siklus ( <i>Turrisi AT. 1999</i> )
---veya	CDDP	25-30 mg/m <sup>2</sup> 1-3 gün
---	ETOPOSIDE	100 mg/m <sup>2</sup> 1-3 gün
---		4-6 siklus

### EŞ-ZAMANLI TORAKS RT İÇİN ARANMASI GEREKEN KRİTERLER:

- 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 : arteriyel pO<sub>2</sub> ≥ 70 mmHg veya vital kapasite > %45 ve FEV<sub>1</sub> > % 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]

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ A)  
 (Takada M. *J Clin Oncol* 20:3045, 2002)  
 (Turrisi A. *N Eng J Med* 340:265, 1999)  
 (Johnson BE. *J Clin Oncol* 14:806, 1996)  
 (Murray N. *J Clin Oncol* 11:336, 1993)

### ALTERNE KT/RT veya ARDIŞIK KT/RT

- Eşzamanlı RT uygulanamayacak olan hastalarda yapılabilir (bkz. Eşzamanlı Toraks RT için Aranması Gereken Kriterler).

4 siklus EP tedavisinden sonra toraks RT başlanır (kemoterapi ile kısmi yanıt alınmış bazı hastalarda daha sonra 2-4 kür kemoterapi verilebilir, ancak genellikle 4 kür kemoterapi ile maksimum yanıt alındığı kabul edilmektedir).

KT: CDDP 60-80 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün (veya 25-30 mg/m<sup>2</sup> X 3g)  
--- ETOPOSIDE 120-100 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECESEL B)  
(Samantas E. Proc ASCO 491a, 2000)  
(Gregor A. EORTC. J Clin Oncol 15: 2840, 1997)  
(Work E. ALCG. J Clin Oncol 15: 3030, 1997)  
(Le Beau B. Proc ASCO 15: 383, 1996)  
(Roth B.J. J Clin Oncol 10:282, 1992)  
(Fukuoka M. J Natl Cancer Inst 83:855, 1991)  
(Schultz HP. Lung Cancer (abstract) 4: 153, 1988)  
(Evans WK. Ann Intern Med 107:451, 1987)  
(Meta-Analiz:Arriagada R.Anticancer Res 14:333, 1994)  
(Meta-Analiz: Pignon JP. N Eng J Med 327:1618, 1992)  
(Meta-Analiz: Warde P. J Clin Oncol 10:890, 1992)  
(Meta-Analiz: Murray N. Proc Am Soc Clin Am 11:A1031, 1992)

- KT en fazla 6 kür verilir.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECESEL C)  
(Johnson BE. J Clin Oncol 14:806, 1996)  
(Murray N. J Clin Oncol 11:336, 1993)  
(Einhorn LH. J Clin Oncol 6:451, 1988)

- RT 45 Gy/30 fr/ 3 haftada verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (50-54 Gy/2 Gy/fr), akselere, hiperfraksiyone, konkomitan boost şeklinde verilebilir (Sloan JA. Int J Rad Oncol Biol Phys 52: 371, 2002).
- **Radyoterapi sahası:** RT sahası olarak KT öncesindeki tümör volumü içine alınabilir. Solunum sistemi sorunu olanlarda tümör küçüldükçe alan küçültülmelidir (NCCN 2002 GUIDE). Kemoterapi öncesi ve sonrası alanların ışınlanmasını araştıran bir çalışmada sürvi farkı bulunmamıştır (Kaynak olan veri II. Öneri derecesi B) (Kies MS. J Clin Oncol 5: 592, 1987). Retrospektif analizler rekürrens tümörün periferinde değil daha çok merkezinde olduğunu göstermektedir (Maksymiuk AW. J Clin Oncol 12: 70, 1994) (Bonner JA. J Clin Oncol 17: 2681, 1999) (Liengswangwong V. J Clin Oncol 12: 496, 1994).
- **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 tam yanıtta profilaktik kraniyal RT) için hastalar değerlendirilmelidir (Stahel RA. Lung Cancer 5: 119, 1989).

## YAŞLI HASTALARDA TEDAVİ:

- Performans statusu ECOG 0-1 olanlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. (Yuen AR. Cancer: 89, 1953, 2000)(Quon :H. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 39, 1999)
- Beraberinde komorbid hastalığı olan veya performans statusu bozuk olan yaşlı hastalarda ise tek ajan tedavi veya doz ayarlaması yapılmış kombinasyon rejimi verilebilir (Matsui K. Br J Cancer 77: 1961, 1998; Murray N. J Clin Oncol 16: 3323, 1998; Westeel V. J Clin Oncol 16: 1940, 1998; Steele JP. Semin Oncol 28 (suppl): 15, 2001; White SC. Cancer 92: 601, 2001).
- Standart dozlarda uygulanan kombinasyon tedavileri üstündür (oral etoposide vs standart tedavi) (Girling DJ. Lancet 348: 563, 1996) (Souhami RL. J Natl Cancer Inst 89: 577, 1997).

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

## ERKEN EVRE HASTALIKTA CERRAHİ

- Operasyon sırasında tanısı koyulan ve mediasteni negatif olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Bu hastalara daha sonra KT uygulanır (hastalısız olan vakalara profilaktik kraniyal ışınlama yapılır).
- Preoperatif olarak patolojik olarak tanısı koyulan evre I hastalarda (T1-T2N0M0) tüm evreleme girişimleri yapıldıktan sonra (mediyastinoskopi veya mediyastinotomi dahil) hasta cerrahiye verilebilir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ C)

(Shephard FA. Univ. Toronto Lung Oncology Group Study. J Thorac Cardiovasc Surg 101:385, 1991).

- Cerrahi sonrası KT ve profilaktik kraniyal ışınlama yapılır [tedavi bitiminden sonra değerlendirilmede tam yanıt alınanlarda (tedavi bitiminden 1 ay sonra değerlendirilir) ve beyin MRI negatif olanlarda profilaktik kraniyal RT yapılmalıdır].

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Meta-analiz: Auperin A. N Eng J Med 341:476, 1999)

- Nod pozitif hastalarda kemoterapi uygulaması sonrasında cerrahi tedavi, kemoterapi sonrası radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlamamaktadır. Nod pozitif hastalarda cerrahi, araştırma protokolü dışında uygulanmamalıdır.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Lad T. Chest 106 (suppl): 320s, 1994)

## YAYGIN HASTALIK

### KEMOTERAPİ

- Kombinasyon kemoterapisi verilmelidir:  
EP veya EC (Etoposide, CDDP veya Etoposide, CARBOPLATIN)  
CAV (CTX 800 mg/m<sup>2</sup>, ADR 50 mg/m<sup>2</sup>, VINC 1,4 mg/m<sup>2</sup> q 3 hafta)
- En uygun rejim CDDP/etoposide kombinasyonudur.

(KAYNAK OLAN VERİ I: ÖNERİ DERECEŚİ A)

(Meta-analiz: Pujol JL. Br J Cancer 83 : 8, 2000)

(Meta-analiz: Berghmans T. Eur J Cancer 35 (suppl): s248, 1999)

(Meta-analysis: Chute JP. J Clin Oncol 17: 1794, 1999)

- CDDP/Etoposide ile Carboplatin/etoposide kombinasyonları benzer etkinlikte bulunmuştur.

(KAYNAK OLAN VERİ II: ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Brahmer JR. Oncologist 3: 143, 1998)

(Kosmidis PA. Semin Oncol 21 (suppl) : 23, 1994)

## 108 • KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ - ANTALYA KONSENSUSU 2003

- Irinotecan + CDDP, Etoposide + CDDP'ye göre sürvi avantajı göstermiştir. Toksikite daha düşük bulunmuştur.

(KAYNAK OLAN VERİ II: ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Noda K. N Eng J Med 346:85, 2002)

- CDDP + Etoposide kombinasyonuna ifosfamid eklenmesi sağkalımı arttırmaktadır (Loehrer). Ancak toksik bir tedavidir. CDDP + Etoposide kombinasyonuna paclitaxel eklenmesi toksisiteyi arttırmakta ancak sağkalımı arttırmamaktadır. Bugünkü verilerle cisplatinli üçlü kombinasyon rejim önerilmemektedir.

(KAYNAK OLAN VERİ II: ÖNERİ DERECEŚİ C)  
(Loehrer PJ Sr. J Clin Oncol 13: 2594, 1995)  
(Mavroudis D. Ann Oncol 12: 463, 2001)

- KT'nin 6 aydan fazla süre verilmesinin yararı gösterilmemiştir. 4 siklus sonrası en iyi yanıt elde edilebilmektedir. İdame tedavisi sürviyi arttırmamaktadır.

(KAYNAK OLAN VERİ II: ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Schiller JH. ECOG. J Clin Oncol 19: 2114, 2001)  
(Sculier JP. Lung Cancer 19: 141, 1998)  
(Bleehan NM. Br J Cancer 68:1150, 1993)  
(Spiro SG. Br J Cancer 59:578, 1989)

- Kemoterapinin doz yoğunluğu veya şiddetinin sandartın üzerinde verilmesi önerilmez.

(KAYNAK OLAN VERİ II: ÖNERİ DERECEŚİ B)  
Negatif çalışmalar (sürvi katkısının olmadığını gösteren çalışmalar):  
(Skarlos DV. HCOG. Am J Clin Oncol 22: 87, 1999)  
(Furuse K. JCOG. J Clin Oncol 16: 2126: 1998)  
(Fukuoka M. Br J Cancer 75: 306, 1997)  
(Pujol JL. J Clin Oncol 15: 2082, 1997)  
(Souhami RL. J Clin Oncol 12: 1806, 1994)  
(Sculier JP. J Clin Oncol 11: 1858, 1993)  
Pozitif çalışmalar:  
(Thatcher N. J Clin Oncol 18: 395, 2000)  
(Steward WP. J Clin Oncol 16: 642, 1998)  
(Arriagada R. N Eng J Med 329: 1848, 1993)

- G-CSF kullanımı rutin tedavide önerilmez.

(KAYNAK OLAN VERİ II, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Chouaid C. J Clin Oncol 16: 2700, 1998)

- Tam yanıt alınan hastalarda profilaktik kraniyal ışınlama yapılır. Bulky mediastinal tümörü olanlarda mediastinal RT yapılabilir.

(KAYNAK OLAN VERİ I: ÖNERİ DERECEŚİ A)  
(NCCN GUIDE 2002)  
(Meta-analiz: Auperin A. N Eng J Med 341:476, 1999)  
(Arriagada R. Proc ASCO 13: 1994)  
(Hansen HH. Cancer 46: 279, 1980)  
(Kotalik J. J Radiat Oncol Biol Phys 50: 309, 2001)

- Süperior vena kava sendromunda tedaviye KT ile başlanır. Yanıt alınamayan vakalara RT başlanır. (USA, NCI PDQ)

- Beyin metastazı olan hastaya kraniyal RT başlanır. Beyin metastazı asemptomatik olan vakalarda KT önce verilebilir. Semptomatik olan hastalarda eşzamanlı KT (etoposide)/RT verilebilir. (Lee JS. *J Clin Oncol* 7:916, 1989) (Twelves CJ. *Br J Cancer* 61:147, 1990)
- Epidural metastazda tedaviye RT ile başlanır. (USA, NCI PDQ)
- Kırık riski yüksek olan kemik metastazlarında hasta cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Cerrahi yapılmayacak hastalarda tedaviye RT ile başlanır, bisfosfonat verilir. (USA, NCI PDQ)

**Kemoterapiye yanıt vermeyen hastalar:** Tedavi sırasında yanıt alınmayan veya progrese olan hastalarda ikinci seçim tedavi denenebilir. Topotecan, oral etoposide, CAV gibi.

**Kemoterapiye yanıt veren hastalar:** Kemoterapinin tamamlanmasından sonra 3 ay içinde relaps veya progrese olan vakalarda ikinci seçim tedavi uygulanır (Topotecan, oral etoposide, CAV gibi). Kemoterapinin tamamlanmasından 3 aydan sonra relapsı veya progresyonu olan vakalarda aynı kemoterapi rejimi kullanılır.

## YAŞLI HASTALAR

- Performans statusu ECOG 0-1 olanlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. (Yuen AR. *Cancer*: 89, 1953, 2000) (Quon: H. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 39, 1999)
- Beraberinde komorbid hastalığı olan veya performans statusu bozuk olan yaşlı hastalarda ise tek ajan tedavi veya doz ayarlaması yapılmış kombinasyon rejimi verilebilir (Matsui K. *Br J Cancer* 77: 1961, 1998; Murray N. *J Clin Oncol* 16: 3323, 1998; Westeel V. *J Clin Oncol* 16: 1940, 1998; Steele JP. *Semin Oncol* 28 (suppl): 15, 2001; White SC. *Cancer* 92: 601, 2001).
- Standart dozlarda uygulanan kombinasyon tedavileri daha üstündür (oral etoposide vs standart tedavi) (Girling DJ. *Lancet* 348: 563, 1996) (Souhami RL. *J Natl Cancer Inst* 89: 577, 1997)

Yaşlılarda uygulanabilecek rejimler:

- Carboplatin + oral etoposide (Matsui)
- CAV sonrası CDDP + etoposide (Murray)
- CDDP+Adriamisin+Vinkristin+Etoposide (düşük dozlarda) (Westeel)
- Carboplatin+Gemcitabine (Steele)
- Carboplatin (White)

## RADYOTERAPİ

### HASTA SEÇİMİ

- 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-Stahel RA. *Lung Cancer* 5: 119, 1989) kemoterapiler sonrası efüzyon tümüyle kaybolursa toraks RT yapılabilir (ve tüm tedaviler sonrası tam yanıtta profilaktik kraniyal RT için hastalar değerlendirilmelidir).

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)  
(Perez CA. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 12:538, 1986)

## EKSTERNAL RT'NİN UZAK METASTAZLARDAKİ PALYATİF ETKİLERİ

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

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Anonymous: Br J Cancer 63:265, 1991)

(Simpson JR. Int J Rad Oncol Biol Phys 11:751, 1985)

## BİSFOSFONAT KULLANIMI

- Yaygın kemik metastazlı, semptomatik hastalarda uygulanmalıdır.

## ENDOBRONŞİYAL TIKAYICI LEZYONLAR

- Palyatif lazer,
- Stent uygulaması yapılabilir.
- Endobronşiyal RT.

## REKÜRREN AKCİĞER KANSERİNİ ÖNLEMELİK İÇİN YAŞAM ŞEKLİNDE YAPILMASI GEREKEN DEĞİŞİKLİKLER

- 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. (Proc ASCO 2002)
- Uzak metastazı olan akciğer kanserli vakalarda hastalığın seyri kötüdür ve sigaranın bırakılmasının genel prognoz yönünden etkisi azdır, fakat solunum sistemi ile ilgili semptomları azaltabilir.

(KAYNAK OLAN VERİ III, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Fiore MC. JAMA 268:2687, 1992) (Proc ASCO 2002)

## KEMOPREVENŚİYON AJANLARI

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

(KAYNAK OLAN VERİ I, ÖNERİ DERECEŚİ B)

(Omenn GS. N Eng J Med 334:1150, 1996)











**EK:****KAYNAK OLAN VERİLERİN KANIT DÜZEYİ VE  
ÖNERİ DERECESESİ****DÜZEY****VERİ TİPİ**

---

I	Çok sayıda iyi planlanmış, kontrollü çalışmaların meta-analizinden elde edilen veri. Düşük yalancı-pozitif ve düşük yalancı negatif hatası olan randomize çalışmalar (high power)
II	En az bir iyi planlanmış deneysel çalışmadan elde edilen veri. Yüksek yalancı pozitif ve yüksek yalancı negatif hatası olan randomize çalışmalar (low power).
III	İyi planlanmış, non-randomize, tek-grup kontrollü, pre-post, kohort, zaman, veya eşleştirilmiş olgu-kontrol serileri.
IV	İyi planlanmış, deneysel olmayan çalışmalar, karşılaştırmalı ve korrelasyonel deskriptiv çalışmalar ve olgu çalışmaları.
V	Olgu raporları ve klinik örnekler.

**DÜZEY****VERİ TİPİ**

---

A	Tip I veri var veya çok sayıda II, III veya IV düzeyinde çalışmada tutarlı bulgu var.
B	Tip II, III ve IV veriler var ve bulgular genellikle tutarlı.
C	Tip II, III ve IV veriler var, fakat bulgular tutarlı değil.
D	Çok az veya hiç sistemik ampirik veri yok.

ISBN 975-420-323-7



9 789754 203233