

AKCİĞER KANSERİ

TANI - TEDAVİ - TAKİP

İstanbul Konsensusu
2006

Prof. Dr. Adnan Aydın - Prof. Dr. Erkan Topuz
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

2007
NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2007 NOBEL TIP KİTABEVLERİ

**AKCİĞER KANSERİ
TANI - TEDAVİ – TAKİP
İSTANBUL KONSENSUSU 2006**

Prof. Dr. Adnan Aydınler
Prof. Dr. Erkan Topuz

ISBN: 978-975-420-567-1

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez:

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul Tel: (0212) 632 83 33 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 Fax: (0216) 345 58 25

Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi
Halk Sok. No: 5 Sıhhiye-Ankara
Tel: (0312) 431 16 33
Fax: (0312) 432 21 85

Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi
Altıparmak Cad. Burç Pasajı, Bursa
Tel/Fax: (0224) 224 60 21

İzmir: Güven & Nobel Tıp Kitabevi
168. Sok. No. 10/1 Bornova-İzmir
Tel: (0232) 339 16 96
Fax: (0232) 339 17 54

Adana: Nobel Kitabevi
Adnan Kahveci Bulvarı 31/C Adana
Tel: (0322) 233 00 29
Fax: (0322) 234 99 56

İzmir: SSK İş Hanı P/36 Konak-İzmir
Tel: (0232) 425 27 58
Fax: (0232) 483 57 02

Samsun: Nobel Tıp Kitabevi
Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6 Samsun
Tel: (0362) 435 08 03
Fax: (0362) 435 04 90

www.nobelip.com

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince yazarın yazılı izni olmadan kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik, vb. ler kopya edilemez. Her hakkı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti'ne aittir.

Düzenleme : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
Baskı / Cilt : Nobel Matbaacılık

İÇİNDEKİLER

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ	3
EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ	3
PATOLOJİ VE DOĞAL SEYİR	4
TANI	5
EVRELEME	8
LOKOREJİYONEL HASTALIĞI EVRELEME	8
UZAK METASTATİK HASTALIĞIN EVRELENMESİ	10
AKCİĞER KANSERİ ULUSLARARASI EVRELEMESİ	11
TNM SINIFLAMASI	12
PREOPERATİF DEĞERLENDİRME	15
SOLUNUM FONKSİYONLARI	15
KARDİOVASKÜLER YETERLİLİK	15
PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ	16
TEDAVİ	18
EVRE I	18
EVRE II	23
EVRE IIIA	26
EVRE IIIB	29
SUPERİOR SULKUS TÜMÖRLERİ	31
LOKAL İLERİ HASTALIKTA STANDART TEDAVİ YAKLAŞIMI	32
LOKAL REKÜRAN VEYA UZAK METASTATİK HASTALIK	37
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR	41
REKÜRREN AKCİĞER KANSERİNİ ÖNLEMELİK İÇİN YAŞAM ŞEKLİNDE YAPILMASI GEREKEN DEĞİŞİKLİKLER	43
KEMOPREVANSİYON AJANLARI	44
TAKİP	44

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ	49
EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ	49
PATOLOJİ	49
TANI	50
EVRELEME	52
PREOPERATİF DEĞERLENDİRME	55
SOLUNUM FONKSİYONLARI	55
KARDİOVASKÜLER YETERLİLİK	55
PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ	56
TEDAVİ	57
SINIRLI HASTALIK	57
TEDAVİ ÖZETİ	60
ERKEN EVRE HASTALIKTA CERRAHİ	62
SONUÇ	62
YAYGIN HASTALIK	66
TEDAVİ ÖZETİ	67
YAŞLI HASTALAR	68
KURTARICI TEDAVİ	69
RADYOTERAPİ	70
HASTA SEÇİMİ	70
EKSTERNAL RADYOTERAPİNİN UZAK METASTAZLARDAKİ PALYATİF ETKİLERİ	70
BİSFOSFONAT KULLANIMI	70
ENDOBROŖŞİYAL TIKAYICI LEZYONLAR	70
REKÜRREN AKCİĞER KANSERİNİ ÖNLEMELİK İÇİN YAŞAM ŖEKLİNDE YAPILMASI GEREKEN DEĞİŖİKLİKLER	70
KEMOPREVANSİYON AJANLARI	70
TAKİP	70

ÖNSÖZ

Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmeler doğrultusunda ülkemizdeki tedavi farklılıklarını en aza indirmek amacıyla Ulusal Konsensus Toplantısı Mart 2006 tarihinde İstanbul'da yapılmıştır.

Multidisipliner toplantıda konu ile ilgili son yayınların bildirildiği kısa konuşmalar sonrasında oturum başkanları ve katılımcıların tartışmaları ile hazırlanan rapor konuşmacı ve oturum başkanlarına gönderilerek ek önerileri sorulmuştur. Gelen öneriler doğrultusunda gerekli değerlendirmeler yapılarak kitabın son hali oluşturulmuştur.

Üç yılda bir tekrarlanan konsensus toplantıları ülke çapında hastaların tedavi ve takiplerinin ortak bir rehber ile yapılmasına katkıda bulunacaktır.

Koordinatörler

KATILAN MERKEZLER

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Onkoloji Hastanesi
Çukurova Tıp Fakültesi
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Ankara
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi İstanbul
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Haseki Hastanesi
Haydarpaşa Siyami Ersek Hastanesi
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Metropolitan Florence Nightingale Hastanesi
SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi
SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi
Şişli Etfal Hastanesi
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi
100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

KOORDİNATÖRLER

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

Taslak aşağıda isimleri belirtilen ve panellerde görev alan kişilere tekrar gönderilerek fikirleri alınmıştır.
(Alfabetik sırayla)

Dr. Müge Akmansu	Dr. Levent Erbeyli	Dr. Ethem Neziş Oral
Dr. Andaç Argon	Dr. Mustafa Erelel	Dr. Serdar Özkök
Dr. Lale Atahan	Dr. Cengiz Gebitekin	Dr. Çiğdem Papilla
Dr. Reha Baran	Dr. Adem Güngör	Dr. Süreyya Saruhan
Dr. M. Ali Bedirhan	Dr. Atilla Gürses	Dr. Atilla Saygı
Dr. Benan Çağlayan	Dr. Semih Halezaroglu	Dr. Süheyla Serdengeçti
Dr. Rıza Çetingöz	Dr. Hüseyin Halilçolar	Dr. Abdurrahman Şenyiğ
Dr. Erdoğan Çetinkaya	Dr. Ahmet Ilgazlı	Dr. Levent Tabak
Dr. Saadettin Çıkrıkçioğlu	Dr. Şevket Karakun	Dr. Faruk Taş
Dr. Ayşe Nur Demiral	Dr. Kamil Kaymak	Dr. Alper Toker
Dr. Ahmet Demirkazık	Dr. Münir Kınay	Dr. Meltem Tor
Dr. Fazilet Dinçbaş	Dr. Murat Kıyık	Dr. Serdar Turhal
Dr. Şükrü Dilege	Dr. Ahmet Kizir	Dr. Akif Turna
Dr. Dilek Dinçol	Dr. Sedat Koca	Dr. Meftun Ünsal
Dr. Ilgaz Doğunay	Dr. Filiz Koşar	Dr. Mustafa Yaman
Dr. Ferah Ece	Dr. Erdoğan Kunter	Dr. Dilek Yılmazbayhan
Dr. Turhan Ece	Dr. Cengiz Kurtman	Dr. Mustafa Yüksel
Dr. Yeşim Eralp	Dr. Hakan Kutlay	Dr. Faruk Zorlu

Bu kitabın Patoloji bölümleri Prof. Dr. Dilek Yılmazbayhan, Göğüs Cerrahisi Bölümleri Prof. Dr. Şükrü Dilege, Göğüs Hastalıkları bölümleri Prof. Dr. Turhan Ece tarafından edit edilmiştir.

KONSENSUS ÖNERİ DERECEİ

- Öneri 1:** Tüm kişiler tarafından onaylanan yüksek kanıt düzeyli öneriler.
- Öneri 2:** Tüm kişiler tarafından onaylanan düşük kanıt düzeyli öneriler.
- Öneri 3:** Çoğunluk tarafından onaylanan düşük kanıt düzeyli öneriler.
- Öneri 4:** Büyük tartışmalara neden olan ve yapılması uygun olmayabilen öneriler.

Not: Aksi belirtilmediği takdirde öneriler öneri 2 düzeyindedir.

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERİ**

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)

EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ

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

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

Korunma ve Tarama

Akciğer kanserinin önlenmesi ve mortalitesinin azaltılması, sigaraya başlanmasını engelleyecek etkin halk sağlığı politikalarını, tütün ürünlerini denetim altında tutulmasını ve diğer tütün kontrol önlemlerini gerektirir. Herkes

4 • AKCİĞER KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

tütün kullanımının neden olduğu sağlık sonuçları, bağımlılık yapma özelliği ve taşıdığı hayati tehlike hakkında bilgilendirilmelidir. Tüm bireyleri tütün dumanına maruz kalmaktan korumak için hükümet düzeyinde etkin önlemler alınmalıdır.

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

Sağkalımın tarama ve erken tanıdan olumlu etkilendiği gerçeğinden hareketle, akciğer kanseri toplum bazlı bir tarama yaklaşımı için uygun bir adaydır. Akciğer kanseri taramasında spiral BT ile gerçekleştirilen pilot çalışmaların umut verdiği ve yeni tanı konulan olguların %80'den fazlasında evre I saptanabilen akciğer kanseri bulunduğu bildirilmiştir. (6,7) Bugün için halen standart bir uygulama değildir.

PATOLOJİ VE DOĞAL SEYİR

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tüm olgularının %80-85 kadarından sorumludur ve başlıca üç tipi vardır; "squamoz" hücreli, adenokarsinoma ve büyük hücreli kanser tipleridir.

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

Adenokanserler ve büyük hücreli kanserler tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ını oluştururlar. Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen tip adenokanserdir. Ancak hastaların çoğunda sigara içme hikayesi bulunur. Akciğer periferinde yerleşen tümörlerin yarıdan fazlasında lenf nodu metastazı bulunur. Bu tümörlerin metastaz yapma eğilimleri daha fazladır.

Bronşiyoloalveoler karsinom (BAC), pulmoner adenokarsinomun önemli bir alt tipidir. Saf BAC'ta stroma, plevra veya lenfatik boşluk invazyonu olmaması gerekir. (8) BAC 3 alt tipe ayrılır: Non-müsinöz, müsinöz ve mikst bir müsinöz ve nonmüsinöz veya belirlenemeyen form. Nonmüsinöz BAC tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ve sitokeratin-7 (CK7) pozitifliği gösterir. Müsinöz BAC, sıklıkla CK7+/CK20+, TTF-1 negatif olarak bildirilmiştir. (9) CDX-2 intestinal kökenli adenokarsinomlar için oldukça duyarlı ve özgül bir belirteçtir ve müsinöz BAC'ı metastatik primer gastrointestinal kanserlerden ayırt etmek için kullanılabilir. Buna karşılık BAC'lar çoğunlukla CK7+ ve CK 20-'dir ve bu nedenle CK7- ve CK20+ olan metastatik kolorektal adenokarsinomdan ayırt edilebilir.

Prognostik Faktörler

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

TANI

1. Klinik-Radyolojik Tanı

İlk klinik değerlendirmede klinik evre hastalık öyküsünden (yani öksürük, kilo kaybı, vs.) ve fizik muayeneyle birlikte patolojik bir incelemeyi, toraks BT'sini (üst abdomen ve adrenaller dahil olmak üzere), bir tam kan sayımını (CBC) ve kan biyokimya profilini içeren sınırlı bir test dizisiyle belirlenmektedir.

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 ve diğer 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. İyi kalitede iki yönlü akciğer grafisi genellikle (%85) akciğer kanserini ekarte ettirir. Akciğer grafisinde; nodül- kitle, hiler- mediastinal genişleme, atelektazi- 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 glandları da görüntüleyen toraks- üst abdominal bilgisayarlı tomografi(BT) çektirilir. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için; tam kan sayımı, sodyum, potasyum, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalin fosfa-

taz, GGT, LDH, ALT, AST, kalsiyum ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir. Metastazdan şüphelenilen bölgelere yönelik radyolojik inceleme yapılmalıdır.

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

PET (positron emission tomography): Her ne kadar toraks BT'si hiler ve mediastinal lenf nodlarının ilk değerlendirmesi için kullanılabiliyor olsa da akciğer kanserinde lenf nodu tutulumunun derecesini sınırlı olarak değerlendirebildiği bilinmektedir.(12) Seely ve ark. tümörleri T1 olan erken evre hastalarda rutin mediastenoskopi ve toraks BT'sinde keşfedilen metastatik lenf nodu sayısını bildirmiştir.(13) Bu çalışma, klinikte evre IA tümör olarak görülen hastaların %21'inde N2 veya N3 nodlar tanımlandığını ortaya koymuştur. Toraks BT'sinin pozitif prediktif değeri hasta başına sadece %43 ve negatif prediktif değeri ise %92 idi. Anatominin aksine tümör fizyolojisini saptadığından, PET görüntülemesinin potansiyel olarak BT'den daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. 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 yüksek duyarlılık ve özgüllük sonuçları verilmektedir. Pozitif prediktif değeri düşüktür ve çoğunlukla sitopatolojik değerlendirme gerektirir. Ancak negatif prediktif değerinin yüksek olması klinik kullanım açısından önemlidir. KHDAK'ta N2 ve N3 hastalığının tanımlanmasında PET ile BT'in karşılaştırıldığı bir çalışmada PET'in mediastinal nod hastalığını tanımlamakta BT'den daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır (%81'e karşılık %76). (14) PET mediastinal nodları evrelemek için kullanıldığı zaman %78 duyarlı ve %81 özgül olduğu ve negatif prediktif değerinin %89 olduğu bildirilmiştir. (15)

Yukarıdaki düşüncelerden hareketle, PET'in küçük hücreli dışı akciğer kanserinin değerlendirilmesinde ve daha doğru evrelenmesinde, örneğin, evre I (periferik ve santral T1-2, N0; periferik T1, N0 için öneri 3), evre II, evre III ve evre IV hastalığının tanımlanmasında, bir rolü olabileceğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, pozitif PET bulgularının patolojik olarak veya diğer radyolojik yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir.

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 kitle-

lerde ise transkütan iğne aspirasyonu- biyopsisi ile %85-90 oranında tanı konulur. Bronkoskopi hem santral, hem de periferik akciğer lezyonlarının lokal evrelemede de kullanılmakta ve evre I, evre II, evre IIIA ve evre IIIB (T4, N0-1) tümörlerin tedavi öncesi değerlendirmesinde önerilmektedir. Periferik yerleşimli tümörlerde de bronkoskopik örnekler ile sınırlı da olsa tanı koyma olasılığı nedeniyle ve aynı zamanda santral bronşlarda olabilecek diğer lezyonların değerlendirilmesi için bronkoskopi öncelikle yapılmalıdır. Bununla birlikte, soliter bir pulmoner nodülü bulunan hastalarda malignite şüphesi yüksekse, öncesinde invaziv testler yapılmaksızın cerrahi rezeksiyon yapılması mantıklı olabilir.

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

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

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

İmmunohistokimyasal Boyama: Akciğerin primer adenokarsinomu çoğunlukla CK7+ ve CK20-'dir ve böylece CK7- ve CK20+ olan metastatik kolorektal adenokarsinomdan ayırt edilebilir. CDX-2 metastatik gastrointestinal maligniteler için oldukça spesifik ve hassas bir belirteçtir ve primer akciğer tümörlerinden ayırt edilmelerine yardımcı olabilir. TTF-1 primer adenokarsinomun metastatik olandan ayırt edilmesinde çok önemlidir, çünkü akciğer karsinomlarının çoğunda TTF-1 pozitifken, metastatik akciğer adenokarsinomunda neredeyse daima negatiftir. TTF-1 tiroid kanseri hastalarında pozitifdir. Ek olarak, bu hastalarda tiroglobulin bulunurken, akciğer kanseri hastalarında negatiftir. İmmunohistokimya, malign mezoteliyoma ile akciğer adenokarsinomunun ayırt edilmesinde en değerli olan yöntemdir. Mezoteliyomada negatif, fakat adenokarsinomda pozitif olan boyalar CEA (karsionembriyojenik antiijen), B72.3, Ber-EP4 ve MOC31'dir. Mezoteliyoma için hassas ve özgül olan boyalar WT-1, kalretinin ve sitokeratin 5/6'dır. Akciğerin nöroendokrin tümörlerine tanı koymak için kromogranin ve sinaptofizin kullanılmaktadır. Tüm tipik ve atipik karsinoid tümörler kromogranin ve sinaptofizin ile boyanırken, küçük hücreli akciğer kanseri olguların %25'inde negatiftir.

EVRELEME

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

LOKOREJYONEL 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, satelit ve diğer nodüller, karaciğer ve adrenal glandlara metastaz olup olmadığını gösterebilen, üst abdomeni de kapsayan kontrastlı ve spiral olmasıdır.
- Toraks BT’de mediastinal patolojik boyutta lenf nodu (kısa çapı > 1 cm) görülen olgularda bronkoskopik mediastinal evreleme, ileri invaziv evreleme yöntemlerine gereksinimi ortadan kaldırabilen etkin ve ekonomik bir yöntemdir. N3 şüphesi olanlar başta olmak üzere mediastinal patolojik boyutta lenf nodu olan olgularda uygulanmalıdır.
- Göğüs duvarı, mediastinal yapılar ve damarlar, diyafragma, vertebra invazyonu şüphesinde ve özellikle superior sulkus tümörlerinin evrelendirilmesinde MR tercih edilmelidir.
- Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET’in BT’ye üstünlüğü gösterilmiştir. Tek incelemede intra ve ekstra torasik olası metastazların değerlendirilmesini de sağlamaktadır. Her ne kadar toraks BT’si hiler ve mediastinal lenf nodlarının ilk değerlendirmesi için kullanılabilir olsa da, akciğer kanserinde lenf nodu tutulumunun derecesini sınırlı olarak değerlendirebildiği bilinmektedir. (12) Postobstrüktif pnömoni varsa, mediastinal lenf nodlarının büyüklüğüyle tümör tutulumu arasında çok zayıf bir

bağlantı olduğu saptanmıştır. (18) Son yıllarda hastalığın yayılma derecesinin değerlendirilmesi ve daha doğru evrenmesi için PET görüntülemesi sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Duyarlılık %40 ile %65 arasında ve özgüllük %45 ile %90 arasında bildirilmiştir. (19) Seely ve ark. klinikte evre IA tümör olarak görünen hastaların %21'inde mediastinoskopi ile N2 veya N3 nodlar tanımlandığını ortaya koymuştur. Toraks BT'sinin pozitif prediktif değeri %43 ve negatif prediktif değeri ise %92 bulunmuştur. (13) Buna karşılık PET görüntülemesinin potansiyel olarak BT'den daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Kerstine ve ark. KHDAK'ta N2 ve N3 hastalığın tanımlanmasında PET ile BT'yi karşılaştırmıştır. (14) PET'in mediastinal nod hastalığını tanımlamakta BT'den daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır (%81'e karşılık %76). Chin ve ark. PET'in mediastinal nodları evrelemek için kullanıldığı zaman %78 duyarlı ve %81 özgül olduğunu ve negatif prediktif değerinin %89 olduğunu bildirmiştir. (15)

Yukarıdaki düşüncelerden hareketle, PET'in küçük hücreli dışı akciğer kanserinin değerlendirilmesinde ve daha doğru evrenmesinde, örneğin, evre I (periferik ve santral T1-2, N0; periferik T1, N0 için öneri 3), evre II, evre III ve evre IV hastalığın tanımlanmasında, bir rolü olabileceğine inanılmaktadır. (20)

İnvaziv Evreleme

Mediastinal nodların değerlendirilmesi hastanın daha ileri evrenmesinde anahtar bir basamaktır. Mediastinoskopi altın standart olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla, özellikle eğer görüntüleme yönetimiyle elde edilen sonuçlara göre bir karara varılamıyorsa ve tümörün boyutları ve yerleşimine göre mediastinal tutulum olasılığı yüksekse, ilk değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılması teşvik edilmektedir. Periferik T2, santral T1 veya T2 lezyonlu ve BT'si negatif olan hastalarda, mediastinal lenf nodu tutulumu riski yüksektir ve mediastinoskopi önerilmektedir.

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 (öneri 3). Dillemans ve ark., preoperatif BT'de büyümüş mediastinal lenf nodları bulunmayan T1 periferik tümörlü hastalarda mediastinoskopi yapılmadan direkt toraks cerrahisine gidilen selektif bir mediastinoskopi stratejisi bildirmişlerdir. (21) Bu stratejiyle sadece torakotomi sırasında keşfedilen pozitif N2 nodlarının insidansı %16'dır. N2 hastalığı tanımlamakta toraks BT'sinin duyarlılığı %69 ve özgüllüğü %71 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, hem BT hem de mediastinoskopinin birlikte N2 hastalığı saptamadaki doğruluğu, tek başına toraks BT'sinin genel doğruluğundan anlamlı derecede daha iyidir (%89'a karşılık %71). BT kullanılırken, nod pozitifliği lenf nodlarının bü-

yüklüğüne dayanarak saptanır. Bu yüzden, BT nod büyümesi sonuçlanmayan küçük metastazları atlayacaktır. Bu konuya yönelik olarak, Arita ve ark., özel olarak 90 hastada normal boyuttaki mediastinal lenf nodlarındaki akciğer kanseri metastazlarını incelemiş ve histolojik olarak gizli N2 veya N3 hastalık olarak tanımlanan hastalıkta toraks BT'sinin %16 oranında yanlış negatif sonuç verdiğini bulmuştur. (22)

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

UZAK METASTATİK HASTALIĞIN EVRELENMESİ

Evre I KHDAK'li asemptomatik olgularda rutin uzak metastaz araştırması maliyet- etkinlik bakımından yararlı bulunmamıştır. Bu olgularda ekstra torasik evreleme yapılmamalıdır. Ancak kilo kaybı (3 ayda %10 dan fazla), 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 sınırda operasyon şansı olanlar ve Evre II 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.

Kemik

- 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.

Beyin

Beyin MRI merkezi sinir sistemi semptom ve bulguları olan tüm olgularda istenmelidir.

Beyin MRI evre II (nonskuamöz histoloji), evre III ve evre IV hastalıkta eğer agresif kombine modalite tedavisi düşünülüyorsa, daha ileri hastalığı dışlamak için önerilmektedir. (23) Semptomatik olduğu halde beyin BT'de metastaz saptanmayan olgularda beyin MRI yararlı olabilir.

Adrenal

Toraks-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.

Karaciğer

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.

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. Özetle: Tümör büyüklüğüne göre evre I iki alt gruba ayrılmıştır; IA: T1N0M0 ve IB: T2N0M0. Evre II' de tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumuna göre iki alt bölüme ayrılmıştır; IIA: T1N1M0 ve IIB: T2N1M0. 1986 TNM sınıflamasında evre IIIA olarak sınıflanan T3N0M0 prognozunun daha iyi olması nedeniyle yeni sınıflamada evre IIB olarak kabul edilmiştir. Diğer bir değişiklik de birden çok tümör nodüllerinin tanımlanması ile yapılmıştır. Primer tümör ile aynı lobda olan ve lenf nodu olmadığı ortaya konan komşu tümör nodülleri T4 lezyonlar olarak değerlendirilmiştir. Primer tümörün bulunduğu lob dışındaki intrapulmoner tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılmıştır. (24-26) Bu yenilenen evreleme sisteminde, aşağıdaki değişiklikler yapılmıştır:

- Evre I hastalık Evre IA (T1, N0, M0) ve Evre IB'ye (T2, N0, M0) ayrılmıştır, çünkü T1, N0 olan hastalarda sağkalım oranları T2, N0 hastalardan daha yüksektir.

12 • AKCİĞER KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

- Evre II hastalık da aynı nedenle benzer şekilde evre IIA (T1, N1, M0) ve evre IIB'ye (T2, N1, M0 ve T3, N0, M0) ayrılmıştır.
- Evre IIIA T3, N0, M0 olarak tanımlanan tümörler dışında aynı kalmaktadır, çünkü bu tümörlerin bulunduğu hastalarda sağkalım T2, N1, M0 hastalıkla benzerdir; buna bağlı olarak, bu iki kategori artık birlikte evre IIB hastalık olarak gruplandırılmaktadır.
- Evre IIIB ve evre IV, T4 ve M1 tanımlayıcıları için yapılan değişiklikler dışında aynı kalmaktadır. Malign perikardiyal veya plevral efüzyon, T4 tanımlayıcısı olarak eklenmiştir ve akciğerin ipsilateral primer-tümör lobundaki satelit tümör nodülünün/nodüllerinin varlığı T4 olarak sınıflandırılmıştır. akciğerin ipsilateral veya kontralateral lobundaki ayrı metastatik tümör nodülü/nodülleri M1 olarak sınıflandırılmıştır

M1 hastalık olarak sınıflandırılmakla birlikte, ipsilateral metastaz preoperatif dönemde farklı bir senaryo sunmaktadır. Tıbbi literatürde akciğer kanserinin akciğer metastazları hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte, bir akciğer metastazı bulunduğu zaman, çoğunlukla başka sistemik metastazları bulunan hastalarda ortaya çıkmaktadır.

TNM SINIFLAMASI

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

Primer tümör(T)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi. Balgam veya bronş lavaj sıvısında malign hücreler görülmesine rağmen radyolojik veya bronkoskopi ile tümörün saptanamaması.

T0: Primer tümör belirtisi yok

Tis: İnsitu karsinom

T1: En geniş çapı < 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa*) invazyon yapmayan tümör.

T2: Aşağıdaki özelliklerden birini içeren tümör;

- en geniş çapı >3 cm
- ana bronşa invaze ancak ana karinadan 2 cm uzakta
- visseral plevraya invaze
- hiler bölgeye uzanan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

T3: Herhangi bir büyüklükte; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra veya parietal perikarddan herhangi birine invaze veya karinaya <2 cm yakın fakat karinayı invaze etmeyen veya bü-

tün bir akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olan tümör. Nervus frenikus, nervus vagus invazyonları, mediastinal yağlı doku, ekstraparikardiyal pulmoner arter ve azigos ven invazyonları.

T4: Herhangi bir büyüklükte; mediasten, kalp (myokard), büyük damarlar, perikard içi pulmoner arter ve ven tutulumu, trakea, özefagus, vertebra, trakeal 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 in-vazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)una metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal- hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz.

Uzak metastaz (M)

MX:Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var.***

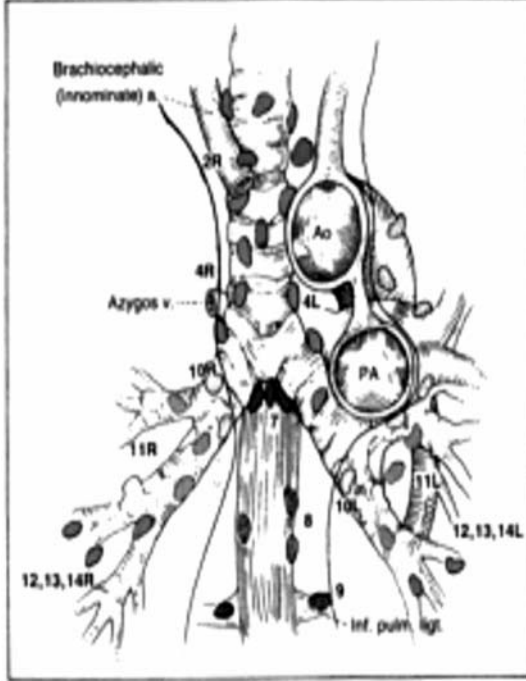
* Bronş duvarına sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki mukozal yüzeyel tümörler ana bronş proksimaline yayılmış olsalar bile T1 olarak evrenirler.

** 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



N2 LENF

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

AORTİK

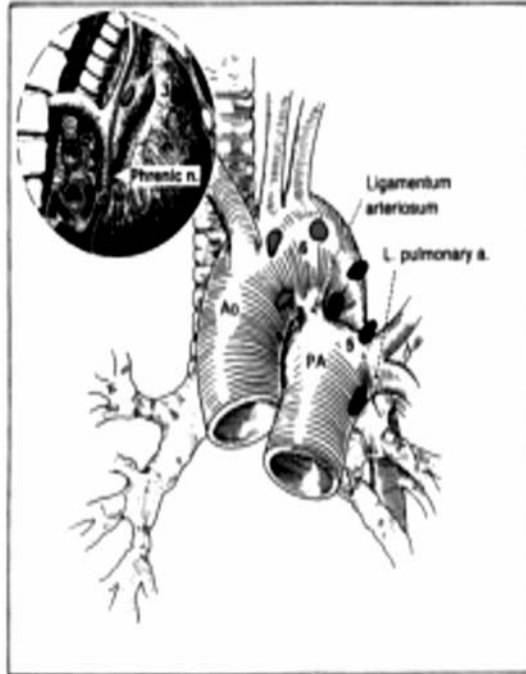
- 5 Subaortik(A-P pencere)
- 6 Para- aortik(çıkan aorta ve frenik)

ALT MEDIASTİNAL

- 7 Subkarinal
- 8 Paraözefagial
- 9 Pulmoner ligament

N1 LENF

- 10 Hiler
- 11 İnterlobar
- 12 Lober
- 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 PaCO2 < 45 mmHg ise cerrahi uygulanabilir.
2. Yukarıdaki kriterleri doldurmayan hastalarda kantitatif perfüzyon sintigrafisi yapılmalı ve tahmini postoperatif değerler belirlenmelidir. Tahmini postoperatif FEV1 0.8L (veya % 40), DLCO % 40, SaO2 > % 90 ise kabul edilebilir bir operatif mortalite ile (% 0 - 15) cerrahi uygulanabilir. Tahmini postoperatif FEV1 ve DLCO< %40 olan olgularda morbidite ve mortalite riski yüksektir. Daha ileri değerlendirmeye gereksinim vardır.
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.
4. Post-op beklenen FEV1 >%40 ve PaCO2>45 mmHg ise standart kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO2 peak) belirlenmelidir. VOV > 20 ml/ kg/dk olan olguların cerrahi riski kabul edilebilir düzeydedir. VO2< 15 ml/ kg/ dk ise morbidite ve mortalite riski yüksektir.

KARDİOVASKÜLER YETERLİLİK

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

PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ

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

KAYNAKLAR

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

13. Seely JM, Mayo JR, Miller RR et al. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology* 1993;186(1):129-132.
14. Kerstine KH, Trapp JF, Croft DR et al: Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:458.
15. Chin R, Ward R, Keyes JW et al. Mediastinal staging of nonsmall-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-2096.
16. Fossella, F. V., Putnam, J. B. & Komaki, R. Lung cancer (Springer, New York, 2003).
17. Travis, W. D., World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (IARC Press, Lyon, 2004).
18. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG et al. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for noninvasive mediastinal staging. *Thorax* 47(5):337-341, 1992.
19. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182(2):319-323.
20. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343(4):254-261.
21. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(1):37-42.
22. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995;50(12):1267-1269.
23. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of highcontrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(1):215-217.
24. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002;23(1):103-121.
25. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
26. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225S-233S.

TEDAVİ

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi, KHDAK hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Hastalığın durumuna bağlı olarak tek başlarına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Cerrahi olarak evrelenen hastaların %20'si evre II; %15'i evre IIIA; %15'i evre IIIB; ve %40'ı evre IV'tür. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları T1, N0 hastalıkta %67, T2, N0 hastalıkta %57; evre IIA'da %55, evre IIB'de %38-39; evre IIIA'da %23-25, evre IIIB'de %3-7; ve evre IV hastalıkta %1'dir. (1)

EVRE I

Evre I veya II hastalıkta cerrahi en iyi tedavi şansını sağlamaktadır. Kullanılan cerrahi girişim, hastanın kardiyopulmoner rezervinin yanı sıra, hastalığın yaygınlık derecesine de bağlıdır. Cerrahi evreleme sırasında tam mediastinal lenfadenektomi yapılması mı, yoksa lenf nodu örneği alınması mı gerektiği tartışmalıdır. (2) Amerikan Cerrahi Derneği Onkoloji Grubu (American College of Surgeons Oncology Group), bu konuya yönelik olarak N0 (bölgesel lenf nodlarında gösterilebilen bir metastaz yok) veya N1 (ipsilateral peribronşiyal ve/veya hiler bölge lenf nodlarına metastaz, direkt yayım dahil) KHDAK hastalarında pulmoner rezeksiyon sırasında mediastinal lenf nodu örneği alınmasıyla tam lenfadenektomiye karşılaştıran randomize bir çalışma (ACOSOG Z0030) yürütmektedir. Bu çalışmanın primer amacı, rezeksiyon yapılan N0 or nonhiler N1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında tam mediastinal lenf nodu diseksiyonunun mediastinal lenf nodu örneği alınmasından daha iyi genel sağkalım sağlayıp sağlamayacağını incelemektir. (3)

Evre I de tam cerrahi rezeksiyon, önerilen tedavi biçimidir. Tümörün rezektabl olup olmadığının, pratikte ağırlıklı olarak akciğer kanseri cerrahisiyle uğraşan toraks cerrahisi olan onkologlar tarafından belirlenmesi kuvvetle önerilmektedir. Mevcut komorbiditenin yaygınlık derecesine ve tipine bağlı olarak, evre I tümörleri bulunan hastalar genellikle cerrahi rezeksiyon ve mediastinal nod haritalaması adayı olarak kabul edilirler. Bazı olgularda, cerrahide pozitif mediastinal nodlar (N2) bulunacaktır, bu noktada evreleme ve tümör rezektabilitesinin yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır ve tedavi, örneğin mediastinal lenf nodu diseksiyonunun eklenmesi, uygun şekilde değiştirilmelidir. Lobektomi; segmentektomi ve wedge rezeksiyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağladığından dolayı T1N0M0 tümörlere uygulanması önerilmektedir. Segmentektomi veya wedge rezeksiyon; lobektomi yapılamayan, özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde hasta özelliklerine göre uygulanabilir. VATS işlemi; adele koruyucu torakotomiye üstün bulunmamıştır. Preoperatif kemoterapi sonrası cerrahi araştırma konusudur.

Postoperatif iyileşme ve morbidite üzerindeki olumlu etkilerine dayanarak, VATS cerrahi açında rezektabl olan hastalarda toraks cerrahisinin stan-

dart onkolojik ve diseksiyon prensiplerine aykırı bir durum olmadıkça, uygulanabilir bir seçenek olarak yerini almıştır.

Video yardımcı toraks cerrahisi (Video-assisted thoracic surgery; VATS) nispeten yeni olan minimum invaziv bir cerrahi tedavidir ve halen akciğer kanserinin tüm yönlerinde araştırılmaktadır. (4) Evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde VATS'tan sonraki uzun süreli sağkalım ve lokal rekürrens, lenf nodu diseksiyonlu VATS'tan sonraki 5 yıllık sağkalım oranı, rutin açık akciğer rezeksiyonu ile elde edilen sonuçlarla benzerdir. (6, 6) Yayımlanan çalışmalar VATS'ın standart torakotomiye göre çeşitli avantajları olduğunu göstermektedir. VATS düşük postoperatif morbidite ve mortalite ile birlikte ve intraoperatif kanama ya da lokorejyonel rekürrens riski de minimumdur. (7,8) VATS ile akut ve kronik ağrı minimumdur ve buna bağlı olarak, bu prosedür daha kısa süre hospitalizasyon gerektirir. VATS'ın yaşlı hastalarda ve yüksek riskli popülasyonlarda hastanın bağımsızlığa geri dönüşünü artırdığı gösterilmiştir. (9, 10)

Adjuvan kemoterapi evre I hastalıkta standart olarak önerilmez. Ancak evre IB hastalarda yapılan randomize çalışmada adjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığı görülmüştür. Hastalığın sürvisini uzatmak veya lokal yineleme sıklığını azaltmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif RT önerilmez. Buna karşılık cerrahi yapılmayan olgularda radikal RT düşünülmelidir.

Evre I akciğer adenokarsinomu hastalarında onkogen aktivasyonu gibi spesifik genetik anomalilerin prognoz ve hastalısız sağkalım açısından olumsuz bulunduğu bildirilmiştir. Akciğer kanserinin tamamen rezeke edildiği bu hastalarda adjuvan kemoterapi klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. (11-14)

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatine (NP) veya gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir. (11) Medyan izlem dönemi şu anda 70 ayı geçmiştir. NP grubundaki grade 3/4 toksisiteler tedaviyle halledilebilmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 idi. Evre I/II/IIIA'da 5 yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I'de bir yarar gözlenmemiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağkalım yararı sağlandığı bildirilmiştir. (12) Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen ve ya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye, ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; p<0.03) ve hastalısız

sağkalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını göstermektedir.

NCIC CTG JBR.10 ve ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association; Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmaları, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan vinorelbin artı sisplatin ile gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. NCIC CTG JBR.10 çalışmasında, tamamen rezeke edilen 482 evre IB (T2, N0) veya evre II (T1, N1, or T2, N1) hastası (ECOG PS 0 veya 1), vinorelbin artı sisplatin (242 patients) veya gözlem (240) gruplarına randomize edilmiştir. (13) Medyan yaş her iki grupta da 61 idi. Kemoterapi aşırı derecede toksik değildi. Adjuvan kemoterapi genel sağkalımı (94'e karşılık 73 ay, ölüm için tehlike oranı, 0.69, $p=0.04$) ve relapsız sağkalımı (bir grupta ulaşılammışken diğerinde 46.7 ay, rekürrens için tehlike oranı, 0.60; $p < 0.001$) sadece gözleme kıyasla anlamlı derecede uzatmıştır. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69 ve %54 idi ($p = 0.03$).

CALGB 9633 çalışması, paklitaksel ve karboplatinin T2, N0, M0, evre IB akciğer kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi olarak etkinliğini test etmek amacıyla tasarlanmıştır. (14) 344 hasta (34-81 yaşları arasında) rezeksiyondan sonraki 4-8 hafta içinde paklitaksel ve karboplatin almak veya gözlenmek üzere randomize edilmiştir, medyan izlem süresi 34 aydır. Adjuvan kemoterapi iyi tolere edilmiş ve kemoterapi ile ilişkili toksik ölüm gözlenmemiştir. 4 yıldaki genel sağkalım (%71'e karşılık %59) ve başarısızlık gözlenmeyen sağkalım kemoterapi grubu lehineydi. Kemoterapi grubunda 19 akciğer kanseri ölümü ve kontrol grubunda 34 ölüm vardı. 4. yılda akciğer kanseri mortalitesi kemoterapi grubunda %15 ve kontrol grubunda %26 idi. Buna karşılık, güncel sağkalım analizi adjuvan kemoterapinin genel sağkalımda artışa neden olmadığını göstermiştir.

T1-2, N0 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi, 1998'de yayınlanan bir rapora dayanarak büyük ölçüde fikir ayrılığına yol açmıştır (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998). (15) Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

- Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir,
- Nod negatif KHDAK hastaları dahil edilmiştir (bu hastalara rutin olarak postoperatif radyoterapi uygulanmamaktadır),
- Birçok hasta homojen olmayan bir doz dağılımı veren kobalt 60 donanımıyla tedavi edilmiştir;
- Meta analize evrelemenin yeterli olmadığı 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar alınmıştır;
- Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır;

Adjuvan Tedavide Sonuç

1. T1, N0 tümörleri ve negatif cerrahi marjinleri bulunan hastaların ya gözleme alınması ya da kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon, wedge rezeksiyonu ve minimum marjinler gibi yüksek riskli olanlarda adjuvan tedavi olarak kemoterapi uygulanması (öneri 3) önerilebilir.
2. T1, N0 hastalığı ve pozitif cerrahi marjinleri bulunan hastalarda radyoterapi veya yeniden rezeksiyon bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.
3. T2, N0 tümörleri olan hastalar cerrahi marjinleri negatifse adjuvan kemoterapi (öneri 2) ve cerrahi marjinleri pozitifse yeniden rezeksiyonla kemoterapi veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
2. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67(5):1037- 1049.
3. Allen MS, Darling GE, Pechet TVT, Mitchell JD, Herndon II JE, Landreneau RJ, Inculet RI, Jones DR , Meyers BF, Putnam JB, Rusch VW and the ACOSOG Z0030 study group. Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients with Early Stage Lung Cancer: Initial Results of the Randomized, Prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Ann Thorac Surg* 2005 (in press).
4. Swanson SJ BH. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am.* 2002;82(3):541-549.
5. Roviato G, Varoli F, Vergani C, Nucca O, Maciocco M, Grignani F. Long-term Survival After Videothoroscopic Lobectomy for Stage I Lung Cancer. *Chest.*2004 2004;126(3):725-732.
6. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2004;3(1):57-62.
7. McKenna RJ Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J.* 2005;11(1):73-76.
8. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Is Major Pulmonary Resection by Video-Assisted Thoracic Surgery an Adequate Procedure in Clinical Stage I Lung Cancer? *Chest.* 2004;125(5):1742-1746.
9. Demmy, Todd L. VATS Lobectomy for Frail or Complex Patients. *Chest Meeting Abstracts.* 2003;124(4):234S.
10. Demmy, T. L., Plante, A. J., Nwogu, C. E., Takita, H., and Anderson, T. M. Discharge Independence With Minimally Invasive Lobectomy. *Am J.Surg.* 2004;188(6):698-702.
11. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005;23(Suppl 16S):7013.
12. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.

22 • AKÇİĞER KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

13. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2589-2597.
14. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc of Clin Oncol* 2004;Abstract 7019.
15. Postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.

EVRE II

Evre II hastalıkta cerrahi (lobektomi, sleeve lobektomi veya pnömonektomi), önerilen tedavi biçimidir. Sistemik mediastinal örneklem (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.

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

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

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

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

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağ-

kalım yararı sağlandığı bildirilmiştir. (3) Bu çalışmaya cerrahi olarak rezekte edilen ve ya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye, ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; $p < 0.03$) ve hastaliksız sağkalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezekte edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını göstermektedir.

NCIC CTG JBR.10 ve ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association; Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmaları, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan vinorelbin artı sisplatin ile gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. NCIC CTG JBR.10 çalışmasında, tamamen rezekte edilen 482 evre IB (T2, N0) veya evre II (T1, N1, or T2, N1) hastası (ECOG PS 0 veya 1), vinorelbin artı sisplatin (242 hasta) gözlem (240) gruplarına randomize edilmiştir. (4) Medyan yaş her iki grupta da 61 idi. Kemoterapi aşırı derecede toksik değildi. Adjuvan kemoterapi genel sağkalımı (94'e karşılık 73 ay, ölüm için tehlike oranı, 0.69, $p = 0.04$) ve relapsız sağkalımı (bir grupta ulaşılammışken diğerinde 46.7 ay, rekürrens için tehlike oranı, 0.60; $p < 0.001$) sadece gözleme kıyasla anlamlı derecede uzatmıştır. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %69 ve %54 idi ($p = 0.03$).

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

T1-2, N1 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi, 1998'de yayınlanan bir rapora dayanarak büyük ölçüde fikir ayrılığına yol açmıştır (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998). (5) Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezekte edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir,

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

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

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

Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır;

Adjuvan Tedavide Sonuç

Negatif cerrahi marjinleri bulunan N1 hastalıkta, olumsuz faktörler (yetersiz mediastinal lenf nodu diseksiyonu, ekstrakapsüler yayım, multipl pozitif hiler nodlar ve yakın marjinler) taşıyan hastalarda kemoterapi (öneri 1) veya kemoterapi ile radyoterapi (öneri 3) önerilmektedir.

Pozitif cerrahi marjinleri bulunan N1 hastalıkta, kemoterapi yeniden rezeksiyon sonrasında veya radyoterapi ile birlikte adjuvan tedavi olarak uygulanmalıdır (öneri 1).

Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N0-1 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

Proksimal havayolundaki veya mediastendeki T3, N0-1 tümürlü hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse yeniden rezeksiyon ve kemoterapi yönünden değerlendirilmeli veya radyoterapi ile kemoterapi alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, Kris M, Putnam JB, Roberts JR, Johnson D, Crowley J, Bunn PA, for the Bimodality Lung Oncology Team. Bimodality lung oncology team (BLOT) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term follow-up of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003;633 (abstract 2544).
2. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23(Suppl 16S):7013.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-2597.
5. Postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.

EVRE IIIA

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

Evre IIIA hastalığı (T3N1) ve pozitif mediastinal nodları bulunan hastalarda (T1-3, N2) tedavi mediastenoskopi, bronkoskopi, beyin MR'ı, kemik sintigrafisi ve PET bulgularına dayanmaktadır. Daha önce yapılmamışsa pulmoner fonksiyon testleri (PFT) istenmelidir. Mediastinal biyopsi bulguları negatif olan hastalar cerrahiye adaydır ve torakotomi sırasında ek bir rezektabilite değerlendirmesi yapılır. Rezektabl lezyonları bulunan hastalarda cerrahi sırasında mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. İnsidental saptanan (son patolojik incelemede lenf nodu pozitifliği) N2'lerde cerrahi yapılmış olması uygun bir tedavidir. İntraoperatif olarak beklenmedik bir şekilde tek istasyonda N2 saptanan hastalarda akciğerdeki tümör rezeke edilebilir ise, N2 "bulky" değil ise planlanan cerrahi tedavi tamamlanmalıdır. Lezyonları nonrezektabl bulunan hastalar, patolojik evresine göre tedavi edilmelidir. (T1-2, T3) nod pozitif hastalığı olan hastalarda, uzak metastazları aramak için ek bir beyin MR ve PET (eğer daha önce yapılmamışsa) önerilmektedir. Uzak metastaz olmadığı zaman, hastanın primer eşzamanlı kemoradyoterapiyle tedavi edilmesi önerilmektedir. T1-2, N2 hastalığı bulunan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ± radyoterapi önerilebilir.

Evre IIIA T3N1 olgularında önerilen tedavi cerrahidir. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından potansiyel olarak teknik açıdan rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif KT'den sonra opere edilebilir. "Bulky N2" veya rezeke edilemez N2'nin tanımı zor olmakla birlikte, şu kriterlerin olması durumunda anrezektabiliteden söz edilebilir: BT'de 2-3 cm üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ekstranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük pozitif lenf nodu varlığında. Neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yapılmadan önce tekrar lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Birkaç Faz II çalışmasında

evre III KHDAK için neoadjuvan kemoterapi ± radyoterapi ve ardından cerrahi uygulanması değerlendirilmiştir. (7-8) Üç Faz III çalışmasında, evre III KHDAK tedavisinde neoadjuvan kemoterapiden sonra cerrahi, tek başına cerrahiyle karşılaştırılmıştır. (9-11) S9900 çalışması olan SWOG çalışması, erken evre KHDAK'ta preoperatif kemoterapiyi inceleyen en büyük randomize çalışmalardan biridir, evre IB/IIA ve evre IIB/IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında (superior sulkus tümörleri hariç) tek başına cerrahi cerrahi artı preoperatif paklitaksel ve karboplatinle (PC) karşılaştırmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım preoperatif kemoterapi lehinedir. Her üç çalışmada da neoadjuvan kemoterapi alan hastalar için bir sağkalım avantajı gösterilmiştir. (9) Daha önceki iki faz III çalışmasında az sayıda hasta varken SWOG çalışması, IALT çalışmasının pozitif sonuçlarından ötürü erken sonlandırılmıştır. İndüksiyon kemoterapisi-cerrahi yaklaşımının büyük, randomize klinik çalışmalarda indüksiyon kemoterapisi-radyoterapi ile karşılaştırılması gerekmektedir.

Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından potansiyel olarak teknik açıdan rezek edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eşzamanlı KT/RT'den sonra opere edilebilir. Bu olgularda postoperatif morbidite ve mortalite yüksektir. "North America Intergroup Trial 0139"un erken sonuçlarında kemoradyoterapi sonrası cerrahinin sadece kemoradyoterapiden progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık birinci kolda tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Eşzamanlı KT/RT sonrası cerrahide sağ pnomenektomi yapıldığı takdirde mortalite oranı yüksektir. Bu nedenle bu tedavi seçimi lobektomi yapılabilecek hastalarda tercih edilmelidir. Sol pnomenektomide mortalite sağdakine göre daha düşüktür. Tek istasyon N2 li hastalarda, kilo kaybı % 5 altında olanlarda ve kadınlarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Buna karşılık diğer bir çalışmada (EORTC 08941) evre IIIA "bulky" N2'li hastalarda sadece kemoradyoterapi "preoperatif kemoterapi ve cerrahi" ile karşılaştırılmış ve erken sonuçlarına göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatine (NP) veya gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir. (12) Medyan izlem dönemi şu anda 70 ayı geçmiştir. NP grubundaki grade 3/4 toksisiteler tedaviyle halledilebilmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 idi. Evre I/II/IIIA'da 5 yıllık sağkalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezek edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I'de bir yarar gözlenmemiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezek edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel anlamı bulunan bir sağkalım yararı sağlandığı bildirilmiştir. (13) Bu çalışmaya cerrahi olarak rezek

edilen ve ya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye, ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; $p < 0.03$) ve hastalısız sağkalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; $p < 0.003$) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı artırdığını göstermektedir.

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

Hastalığın sürvisini uzatmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş evre II ve IIIA hastalıklarda postoperatif RT önerilmez. Buna karşılık 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. Ancak lokal yineleme oranını azaltmaktadır. Buna karşılık postoperatif rest tümörlü olgularda RT yapılmalıdır. Mediastinal yetersiz örnekleme yapıldığında (4 lenf nodu istasyonundan az) RT önerilebilir. N1 tutulumunda 10 numaralı lenf nodunun kapsül dışı tutulumunda, 2 mm altında temiz cerrahi sınırdaki postoperatif RT araştırma konusudur. Gruplararası E3590 çalışmasının sonuçlarına dayanarak kombine radyoterapi ve kemoterapi kullanılması konusunda oybirliğiyle ulaşılmış bir konsensus bulunmamaktadır. (14) Bu çalışmada, cerrahi rezeksiyon yapılan ve sadece adjuvan radyoterapi alan ya da eşzamanlı kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanan evre II ve III hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın altında olduğu için, daha yeni kemoterapötik ajanlarla ve daha yüksek dozda radyoterapi ile sağkalım oranlarının artabileceği düşünülmektedir.

T1-2, N2 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi, 1998'de yayınlanan bir rapora dayanarak büyük ölçüde fikir ayrılığına yol açmıştır (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998). (15) Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

- Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir,
- Nod negatif KHDAK hastaları dahil edilmiştir (bu hastalara rutin olarak postoperatif radyoterapi uygulanmamaktadır),
- Birçok hasta homojen olmayan bir doz dağılımı veren kobalt 60 donanımıyla tedavi edilmiştir;

- Meta analize evrelemenin yeterli olmadığı 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar alınmıştır;
- Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır;

Adjuvan Tedavivide Sonuç

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

- Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N0-1 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi yeniden rezeksiyon sonrası verilebilir veya radyoterapi ile kemoterapi uygulanabilir.
- Proksimal havayolundaki veya mediastendeki T3, N0-1 tümürlü hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi marjinler negatifse sadece kemoterapi almalıdır ve cerrahi marjinler pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.
- Evre IIIA hastalığı ve pozitif mediastinal nodları bulunan hastalarda (T1-2, N2), eğer neoadjuvan tedaviden sonra progresyon yoksa, hastalar cerrahi ± kemoterapi ile tedavi edilmelidir (öneri 3). Ek olarak, eğer preoperatif olarak kullanılmamışsa, postoperatif radyoterapi verilmelidir. Alternatif olarak, eğer hastalık progresse olmuşsa ve N2 nodların büyüklüğü rezeksiyonu engelliyorsa, hastalar radyoterapi (eğer daha önce verilmemişse) ± kemoterapi ile tedavi edilebilir.
- Pozitif marjinli N2 hastalık (sadece cerrahi eksplorasyonda keşfedilen) kombine radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilebilir (öneri 1).
- Marjinleri negatif olan hastalar sadece kemoterapi ile (öneri 1) veya kombine radyoterapi ve kemoterapi ile (öneri 3) tedavi edilir.
- Cerrahi olarak çıkarılmış evre II hastalıkta olduğu gibi, cerrahi geçiren evre III KHDAK hastalarında da platin bazlı mükerrer adjuvan kemoterapi uygulanabilir (öneri 1).

EVRE IIIB

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

1. Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler: Rezektabl tümörlerde (satellitler dışında) önerilen tedavi seçenekleri, evre IIIA hastalıkla benzerdir: Cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi, veya eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası

- cerrahi yapılabilir. Naruke ve ark.'nın rezeke T4 hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranını %8 olarak bildirmesi, bu seçeneği desteklemektedir. (16) Plevral efüzyonu bulunmayan nonrezektabl T4, N0-1 tümörlerde, eşzamanlı kemoradyoterapinin (öneri 1) ardından konsolidasyon kemoterapisi (öneri 3) önerilmektedir. Klinik evresi IIIB (T4, N0-1) olan hastalarda, eğer ilk tedavi indüksiyon kemoterapisi veya eşzamanlı kemoradyoterapiden ibaretse, adjuvan tedavi seçeneği cerrahidir. Eğer marjinler negatifse, adjuvan kemoterapi verilir. Eğer rezeksiyon marjini pozitifse, postoperatif radyoterapi (eğer daha önce verilmemişse) ve ardından adjuvan kemoterapi tedavi seçeneğidir.
2. Cerrahiyle iyileşme potansiyeli bulunan grup (bu grupta satellit lezyonlardan ötürü evre 4 kabul edilenler bulunmaktadır): Satellit lezyonları bulunan rezektabl T4, N0-1 tümörlerde, başlangıçta cerrahi rezeksiyon ve ardından kemoterapi önerilmektedir.
 3. Kontralateral mediastinal nodları bulunan grup (T1-3, N3): T1-3, N3 hastalıkta (yani kontralateral nodlara metastaz varsa) cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir, fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda, kılavuz nodal durumun mediastenoskopisiyle ve supraklavikular lenf nodu biyopsisi, torakoskopi, iğne biyopsisi veya mediastenostomi gibi ek testlerle patolojik olarak doğrulanması gerektirmektedir. (17, 18) Ek olarak, SFT'ler (eğer daha önce yapılmamışsa), PET ve beyin MR'ı da tedavi öncesi değerlendirmeye dahil edilmelidir. Eğer bu testlerin sonuçları negatifse, tedavi seçenekleri algoritması, uygun nodal duruma göre belirlenmelidir. Eğer bu testlerin sonuçları pozitifse, eşzamanlı kemoradyoterapi (öneri 1) ve ardından konsolidasyon kemoterapisi (öneri 3) önerilmektedir.
 4. N2-3 hastalığı bulunan ve dolayısıyla nonrezektabl kabul edilen bir T4 tümör grubu: T4, N2-3 hastalık için, genel olarak cerrahi rezeksiyon düşünülmemektedir. İlk işlem, N3 ve N2 nodlardan biyopsi alınmasıdır. Eğer bu biyopsiler negatifse, hasta için evre IIIB (T4, N0-1) hastalıkla aynı tedavi seçenekleri düşünülebilir. Eğer kontralateral veya ipsilateral mediastinal nod pozitifse, hastanın eşzamanlı kemoradyoterapi (öneri 1) ve ardından konsolidasyon kemoterapisi (öneri 3) ile tedavi edilmesi gereklidir.
 5. Plevral veya perikardiyal efüzyon nedeniyle evre IIIB olarak kabul edilen bir grup: Plevral veya perikardiyal efüzyon, T4 hastalık için bir diğer kriterdir. Tüm plevral efüzyonlu olguların %95'inde nonrezektabl hastalık vardır. Plevral efüzyonlu olguların %90-95'inde malign olmakla birlikte, obstrüktif pnömoniyle, atelektaziyle, lenfatik veya venöz obstrüksiyonla ya da pulmoner emboliyle ilişkili de olabilirler. Dolayısıyla, malign bir efüzyonun torasentezle veya perikardiyosentezle patolojik olarak doğrulanması önerilmektedir. Torasentezin sonuç vermediği bazı olgularda, torakoskopi yapılabilir. Malign olmayan nedenlerin (örn., obstrüktif pnömoni) yokluğunda bir eksüda veya kanlı efüzyon varsa, sitolojik inceleme sonucu nasıl gelirse gel-

sin, malign olarak kabul edilir. Eğer plevral efüzyon negatif kabul edilirse, T ve N evresine göre tedavi belirlenir. Efüzyonu pozitif olan hastalarda, tümör evre IV hastalık tedavisine ek olarak plevral kateter drenajı, plörodez ve perikardiyal pencere gibi lokal tedaviyle M1 olarak tedavi edilir.

SUPERIOR SULKUS TÜMÖRLERİ

Superior sulkus tümörlerinin tedavisi farklılık gösterir. Superior sulkusta rezektabl tümörleri (T3-4, N0-1) olan hastalar için, cerrahi rezeksiyondan sonra eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Superior sulkus tümörlerinde, cerrahi ve postoperatif radyoterapi ± eşzamanlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında, 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık olarak %40 olmuştur. (19) Son zamanlarda, superior sulkus tümörünün eşzamanlı neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyonundan sonra 2 yıllık sağkalımının %50-70 arasında olduğu gösterilmiştir. (20,21) Göğüs duvarı ve proksimal havayolu veya mediasten invazyonu bulunan hastalarda tercih edilen tedavi şekli cerrahi rezeksiyondur (T3, N0-1). Diğer tedavi seçenekleri radyoterapi ve kemoterapi veya cerrahi rezeksiyondan önce eşzamanlı kemoradyoterapidir. Merjinal olarak rezektabl superior sulkus tümörleri cerrahi olarak yeniden değerlendirilmeden önce eşzamanlı kemoradyoterapi almalıdır. Kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması tercih edilmelidir. Bu hastalarda mutlaka preoperatif olarak BT ve MRI çekilmelidir. Doku tanısı olmadan cerrahi tedavi girişimi başlanmamalıdır. Superior sulkusta veya göğüs duvarında nonrezektabl tümörleri olan (T3-4, N0-1) hastalar için, primer ve eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir.

Küratif rezeksiyon planlanan hastalarda servikal mediastinoskopi yapılarak mediasteninin negatif olduğu gösterilmelidir. “Wedge” rezeksiyon yerine lobektomi yapılmalıdır. Tutulan göğüs duvarı tümüyle çıkarılarak tam rezeksiyon yapılmalıdır. Kemoradyoterapide konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 40-45 Gy RT yapılır. KT/RT'den 3-4 hafta sonra cerrahi uygulanır. Superior sulkus tümörlerinde RT sonrası da cerrahi uygulanabilir. Konvansiyonel fraksiyonasyonda toplam 40-45 Gy RT yapılır. RT'den 2-4 hafta sonra cerrahi uygulanır.

Cerrahi yapılabilecek rezeke edilebilir olgulara primer tedavi olarak da cerrahi uygulanabilir. Tam olarak rezeke edilmiş pankoast tümöründe postoperatif radyoterapinin sürviyi uzattığını gösteren randomize çalışma yoktur. Lokal nüksü azaltmak amacı ile RT yapılabilir. Cerrahi yapılamayacak olgular “evre III rezeke edilemez tümörlü hastalar” gibi tedavi edilir. Küratif olarak cerrahi ve kemoterapinin yapılamadığı hastalarda palyatif/küratif RT yapılmalıdır.

Superior sulkus tümörlerinde cerrahi kontredndikasyonlar şu şekilde özetlenebilir: 1. Brakial pleksus C7-T1'in üstü ve paraspinal bölgenin (özellikle intervertebral foramina) tutulumu, laringeal sinir tutulumu ve vertebra gövdesinin yaygın olarak tutulumu. 2. Mediastinal lenf nodu tutulumu 3. Boyun ta-

banında yumuşak dokuların tutulumu. 4. Vena kava superior sendromu (VCSS) 5. Uzak metastaz olması. 6. Klinik olarak önemli kardiyopulmoner hastalık. 7. Subklavian arterin tutulumu rölatif kontrendikasyondur.

Adjuvan Tedavide Sonuç

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

LOKAL İLERİ HASTALIKTA STANDART TEDAVİ YAKLAŞIMI

Teknik olarak rezeke edilebilen T3N0-N1 (göğüs duvarı tutulumu olanlar) ve T3N2 hastalıkta tedavide temel prensipler şu şekilde özetlenebilir: 1. T3N0-N1 tümürlü hastalar (göğüs duvarı tutulumu olanlar) cerrahi ile tedavi edilmelidirler. 2. Tam olarak rezeke edilmiş N0-N1 hastalıkta postoperatif RT önerilmez.. 3. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif KT'den sonra opere edilebilir (rezeke edilemez N2'nin tanımı zor olmakla birlikte, şu kriterlerin olması durumunda anrezektabiliteden söz edilebilir: BT'de 2-3 cm üzerinde lenf nodu varsa, özellikle ekstranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya çok sayıda küçük histopatolojik pozitif lenf nodu varlığında). 4. Evre IIIA ve histolojik olarak N2'si olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak kabul edilir ve lobektomi adayı olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eşzamanlı KT/RT' den sonra opere edilebilir. Bu olgularda özellikle sağ pnomonektomi yapmak zorunda kalınırsa postoperatif morbidite ve mortalite yüksektir. 5. "Bulky N2" anrezektabil kabul edilmelidir. Evre IIIA, "bulky" N2'li hastalarda sadece kemoradyoterapi "preoperatif kemoterapi ve cerrahi" ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hastalarda standart tedavi küratif kemoradyoterapidir. 6. Lokal tümör yineleme sıklığını azaltmak hedef ise tam olarak rezeke edilmiş olan N2 hastalıkta postoperatif RT uygulanabilir.

Tedavide ilaçların seçiminde en etkili (maliyet-yararı göz önünde tutularak) platinli rejimler seçilmelidir. Tedavi için hasta seçiminde ECOG PS 2 olan veya son 3 ayda ağırlık kaybı > %10 olan hastalarda kombine modalite tedavi yönünden hastanın çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Burada kanser dışında kontrol altında olmayan başka bir hastalığın varlığı araştırılmalıdır (dia-

bet, 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. Rezeke edilemeyen tümörü olan evre III seçilmiş olgularda KT ve toraks bölgesine RT performans statusu iyi olan hastalarda [performans statusu ECOG 0-1 olan hasta ve performans statusu ECOG II olan seçilmiş hastada] uygun bir tedavidir.

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

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

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

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

Rezeke edilemez hastalarda önerilen tedavi seçenekleri:

1. Rezeke edilemez evre IIIA "bulky" N2'li hastalarda (BT'de pozitif tümürlü mediastinal lenf nodu 2-3 cm üzerinde olan ve özellikle ektranodal yayılımı olan veya paket oluşturmuş çok sayıda küçük pozitif lenf nodu olan hastalar) veya rezeke edilemez T4 tümürlü hastalarda (malign plevral efüzyonu olmayanlar) standart tedavi kemoradyoterapidir.

1a. Eş zamanlı KT/RT: Birinci seçenek tedavi yöntemi olmalıdır. RT nin tedavinin **erken** döneminde başlaması tercih edilmelidir. Tedavinin başlangıcında KT/RT'ye başlanamayacak hastalarda indüksiyon kemoterapisi verilerek daha sonra KT/RT şeklinde devam edilebilir. Eşzamanlı tedavi modalitesi için üç koşul bulunmalıdır: 1) Performans statusu ECOG 0-1 olmalı, 2) Son 3 ayda %5 üstünde kilo kaybı olmamalı, 3) Solunum fonksiyonu uygun olmalı (PaO₂ > 70 mmHg) ve organ fonksiyonları yeterli olmalı.

1b. Ardışık KT/RT: Eşzamanlı tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalarda uygulanmalıdır. 2-3 siklus KT daha sonra torakal RT uygulanır. KT'ye yanıt veren hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam **en fazla 6** kür KT verilir.

1c. Radikal RT, KT yapılamayacak hastalarda konvansiyonel veya akselere olarak tek başına uygulanabilir.

2. Aynı lobda satellit nodülü olan ve N0-N1 olan hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir.
Karinal invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir.
Damar invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir.
3. **Neoadjuvan KT/RT (T4N0M0, T4N1M0, rezeke edilemez evre IIIA N2'li hastalar):** Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon için değerlendirilmesi düşünülen seçilmiş olgularda indüksiyon tedavisi olarak KT/RT veya KT uygulanabilir. Bu olgular opere edilemezse RT dozu (küratif doz) ve KT tamamlanmalıdır. Radyoterapininin küratif etkinliğini azaltmamak için cerrahi değerlendirmenin gecikmeden yapılması gerekir. Tercih edilen yaklaşım, başlangıçta operasyon yapılmasına karar verilen hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır (çünkü opere edilemediği takdirde RT'ye ara vermeden küratif RT nin tamamlanması gerekmektedir). Mediasteni pozitif hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin negatif hale gelmesi başarı şansını arttırır.

ECOG performans statusu

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

KAYNAKLAR

1. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:329.
2. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-smallcell lung cancer. N Engl J Med 1992;326(8):524-530, comment 563-565.
3. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 1991;83(6):417-423.
4. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1990;323(14):940-945.

5. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).
6. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III NonSmall-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699.
7. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97-104, discussion 104-106.
8. Bonomi P, Faber L.. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390.
9. K. Pisters EV, P. Bunn, J. Crowley, R. Ginsberg, P. Ellis, B. Meyers, R. Marks, J. Treat, D. Gandara, Southwest Oncology Group. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. ASCO Annual Meeting. 2005;Abstract No: LBA7012.
10. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330(3):153-158.
11. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):673-680.
12. Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellet A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23(Suppl 16S):7013.
13. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
14. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: An Intergroup trial (E3590). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:465a (abstr 1793).
15. Postoperative radiotherapy in non-small- cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
16. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96(3):440-447.
17. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In kaiser LR, Daniel TM eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1993:153-162.
18. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1982;83(1):1-11.
19. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (M0) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(1):31-36.

36 • AKCİĞER KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

20. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS et al. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):90-92.
21. V. W. Rusch DG, M. J. Kraut, J. Crowley, M. Hazuka, D. H. Johnson, L. Shulman, F. Shepherd, C. Deschamps, D. R. Gandara. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003;634.

LOKAL REKÜRRAN VEYA UZAK METASTATİK HASTALIK

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

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

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

Eğer lokorejyonel rekürrans tedavisinden sonra daha fazla yaygın hastalık kanıtı kalmamışsa, gözlem ya da sistemik kemoterapi (öneri 3) önerilmektedir. Evre IV hastalığı bulunan ve performans durumu iyi olan hastalar kemoterapiden, özellikle de platin bazlı rejimlerden yarar görürler. (2) KHDAK'a karşı etkili olan birçok yeni ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, kamptotesin analogları (irinotekan, topotekan) ve gemitabin bulunmaktadır. Bu ilaçların birçoğunun kullanıldığı kombinasyonlar, %40'ın üzerinde 1 yıllık sağkalım oranı sağlamaktadır. Yeni kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesine karşın, ilerlemiş inoperabl akciğer kanserinin prognozu kötü olmaya devam etmektedir.

Evre IV hastalıkta kemoterapi seçilmiş hastalarda verilebilir. Kemoterapi

iyi performans statusu olan hastalarda (Performans statusu ECOG 0-I ve seçilmiş ECOG 2 hastalarda) uygun bir tedavidir. KHDAK'de KT platinli rejim veya yeni jenerasyon ikili kombine rejim olmalıdır.

Kombinasyon rejimini 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. Yeni jenerasyon rejimler arasında yaşam kalitesi ve sağkalım farkı yoktur. Eski jenerasyon rejimler. 1. Mitomycin-vinblastin-cisplatin 2. Mitomycin, ifosfamid, cisplatin. 3. Cisplatin ve etoposide. 4. Carboplatin ve etoposid. Yeni jenerasyon rejimler: 1. Platin (cisplatin veya carboplatin) ve gemcitabine 2. Platin ve docetaxel 3. Platin ve paclitaxel, 4. Platin ve vinorelbine.

Yapılan bir meta analizde cisplatin carboplatinden üstün bulunmuştur. Yeni jenerasyon ajan içeren platinli kombinasyonlar ile eski platinli kombinasyonları karşılaştıran başka bir meta analizde 1994 yılından beri yeni jenerasyon rejimlerle eski platinli rejimleri karşılaştıran 8 çalışmaya 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 yanıtta mutlak artış %13'dür. Yeni ve eski jenerasyon rejimlerde 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.

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

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

Hastanın BT çekildikten sonra tümör yanıtı için ne zaman yeniden değerlendirileceği konusu tartışmalıdır (yani, ilk veya ikinci kürden sonra). Hastaların yaklaşık olarak %25'inde hastalık ilk kemoterapi küründen sonra progresyon göstermektedir. Yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalar toplam 4-6

kür daha kemoterapi almaya devam edebilir (öneri 2). Her ne kadar çoğu hasta hastalık progrese olana kadar tedavi ediliyor olsa da, bu yaklaşımın küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı uzattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Dört sıklıktan fazla kemoterapi verilmesinin sürviye katkı sağlamadan toksisiteyi arttıracığı ve elde edilen yararın azalmasına neden olacağı öne sürülmektedir.

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

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

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

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

Reküran ve metastatik hastalık için, performans durumu (PS) 0-2 olan ve uygunluk kriterlerini (nonskuamöz hücreli histoloji, hemoptizi öyküsü yok, SSS metastazı yok ve devam eden terapötik antikoagülasyon yok) taşıyan hastalarda ilk seçenek olarak kemoterapi ile kombine bevasizumab tedavi verilebilir. Bir Faz II/III çalışmasında (ECOG 4599), 842 hasta paklitaksel ve karboplatinle birlikte bevasizumab (PCB) veya sadece paklitaksel ve karboplatin (PC) almak üzere randomize edilmiştir. (5,6) Her iki rejim de seçilmiş toksisitelerle iyi to-

lere edilmiştir. PCB alan hastalarda yanıt oranı (%27'ye karşılık %10, $p < 0.0001$), progresyonuz sağkalım (6.4 aya karşılık 4.5 ay, $p < 0.0001$) ve medyan sağkalım (12.5 aya karşılık 10.2 ay, $p = 0.0075$) sadece PC ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi olmuştur. 1 yıllık ve 2 yıllık genel sağkalım sırasıyla %51.9'a karşılık %43.7 ve %22.1'e karşılık %16.9 oranlarıyla PCB kolu lehineydi.84 Bununla birlikte, PCB ile PC'ye kıyasla daha önemli toksisiteler mevcuttu (grade 4 nötropeni: %24'e karşılık %16.4, grade ¾ hemoraji: %4.5'a karşılık %0.7, hemoptizi: %1.9'a karşılık %0.2 ve hipertansiyon: %6.0'ya karşılık %0.7). Tedaviyle ilişkili ölümler PCB ile (9 hasta) PC'den (2 hasta) daha sıktı.

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

Akciğer kanseri için birçok yeni aktif ilaç bulunmasına rağmen, ikinci seçenек kemoterapi ile bildirilen yanıt oranları genellikle %10'un altındadır. Dose-taksel, pemetreksed ve erlotinib, performans durumu (PS) 0-2 arasında olan ve ilk seçenек tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren hastalarda tek ajanlı ikinci seçenек kemoterapi rejimleri olarak önerilmektedir. (7-10)

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

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

Erlotinible tedavi edilen hastalarda genel sağkalım 6.7 ayken plaseboyla 4.7 aydır (HR, 0.70; $p < 0.001$). Progresyonsuz sağkalım erlotinib grubunda 2.2 ay ve plasebo grubunda 1.8 aydır (tehlike oranı, 0.61, katmanlama kategorilerine göre düzeltilmiştir; $p < 0.001$). hastaların %5'i erlotinibi toksik yan etkilerinden ötürü bırakmıştır. Bu çalışma erlotinibin ilk veya ikinci seçenек kemoterapinin başarısız olmasından sonra sağkalımı uzatabileceğini göstermektedir. Erlotinib, progresif hastalığı bulunan PS 0-3 hastalarda ikinci veya üçüncü seçenек tedavi olarak düşünölmelidir. Eğer ikinci veya üçüncü seçenек kemoterapiden sonra hastalık progrese olursa, hastalar en iyi destek tedaviyi alabilir veya klinik çalışmalara katılabilirler. PS 3-4 progresif hastalıkta hastalara tedavinin hangi aşamasında olursa olsun, en iyi destek tedavi sağlanmalıdır.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

Yaygın hastalıkta (evre IV) bir soliter metastazlı seçilmiş hastalarda, özellikle beyin metastazında, metastazın cerrahi olarak çıkarılması sağkalımı uzatabilir. (11) Beyin dışındaki bölgelerde bulunan bir soliter metastazda cerrahi rezeksiyon henüz tartışmalıdır.

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

Senkron ve Metakron Beyin Metastazı

Bu hastalarda çok ayrıntılı metastaz taraması yapılmalıdır. Soliter beyin metastazları bulunan hastalar cerrahi rezeksiyondan yarar görebilir. Böyle bir yaklaşımla 5 yıllık sağkalım oranları %10-20 arasındadır. (4,12) Tüm beyin radyoterapisiyle izlem yapılabilir, çünkü kombine tedavi yaşam süresini uzatmakta ve lokal rekürrens önlemede tek başına radyoterapiye göre üstündür. (13) Tek başına veya tüm beyin radyoterapisini izleyen stereotaktik radyocerrahi, ek bir tedavi seçeneğidir. Böyle bir tedavi, cerrahi olarak ulaşılamayan beyin metastazları bulunan hastalarda ve multipl lezyonları bulunan bireylerde etkili olabilir. (14) Bu koşullarda ek kemoterapi, verilebilir. Tüm bu hastalarda rezeke edilen M1 (evre IV) hastalık vardır ve primer akciğer tümörünün T ve N durumuna göre tedavi edilmesi önerilmektedir (öneri 3).

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. Ancak bu iki yöntemi karşılaştıran sonuçlanmış önemli bir randomize çalışma yoktur. Beyin metastazlarında cerrahi sonrası kraniyal RT önerilmektedir, ancak bunun sürviye katkısı tartışmalıdır. Randomize bir çalışmada postoperatif

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

- Rezeke edilen ve ardından ışınlama yapılan hastaların beyinlerinde tekrar nöks olduğunda iyi performanslı ise ve beyin dışında hastalığı yok ise re-operasyon veya stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir.

Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri

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

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

Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri

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

Kemik Metastazı

- Cerrahi gerektiren kemik metastazlarında (femur boynu kırığı, medülla basısı yapan vertebra metastazı gibi) 6 haftadan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda cerrahi yapılır.
- Kırık riski yüksek olan ve ağrılı taşıyan kemiklerde yaşam beklentisi 3 aydan fazla ise cerrahi yöntemle stabilizasyon sağlanır.
- Ağrılı taşıyan, ağrılı kemiklerin palyasyonunda RT yapılır.

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

İzole Adrenal Metastaz

Akciğer kanserinde adrenal metastazlar sık görülür, otopside hastaların yaklaşık olarak %33'ünde bu hastalık bulunmaktadır. Bununla birlikte, diğer açılardan rezektabl primer tümörleri bulunan hastalarda soliter adrenal kitlelerin önemli bir bölümü malign değildir. Bir akciğer kanseri hastasında preoperatif bir BT'de bulunan herhangi bir adrenal kitleden, benign adenomu dışlamak için biyopsi alınmalıdır. Eğer bir adrenal metastaz bulunursa ve eğer akciğer lezyonu iyileştirilebilir durumdaysa, adrenal lezyonun rezeksiyonu bazı hastalarda uzun süreli sağkalım sağlamıştır. (17, 18) Adrenal kanser metastazı biyopsi ile doğrulanan hastalarda önce sistemik ilaç tedavisi başlanabilir.

- Akciğer kanseri rezektabl olan (T1-T3, N0-1) senkron tek sürrenal metastazlı hastalarda primer tümör ve adrenal metastaz çıkarılabilir (öneri 3). Bu hastalarda mediastinoskopi ile N2 ve N3 olmadığı kanıtlanmalı, başka metastaz olmadığı mutlaka PET-CT ve kraniyal mri ile doğrulanmalıdır.
- Primer tümörü daha önce tam olarak rezeke edilmiş olan hastalarda metakron izole adrenal metastazda, başka metastaz olmadığı ayrıntılı inceleme ile kanıtlandıktan sonra (PET-CT ve kraniyal mri ile) metastezektomi yapılabilir (öneri 3). Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım % 10-23 arasındadır.

Refrakter Hastalık

Docetaxel (75 mg/m², q 3 hafta) 1 yıldan önce yinleme 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 siklüs sayısı en fazla 6 olmalıdır. Hedef tedavilerden erlotinib ve gefitinib kemoterapiye refrakter hastalarda kullanılabilir. Yaşam kalitesinde düzelmeye sağlayabilirler. Özellikle kadın, sigara içmemiş ve adenokanseri olan hastalarda daha etkili bulunmuşlardır. Lazer veya interstisyel radyoterapi endobronşiyal lezyonlarda kullanılabilir.

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 iç-

meye devam edenlerde veya yeniden başlayanlarda sürvi daha kısa olmaktadır.

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

KEMOPREVANSİYON AJANLARI

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

TAKİP

Rutin fizik muayene ve direkt toraks grafisi için ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonra 3 yıl süreyle 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir kez uygulama şeması ileri sürmektedir. Postoperatif olarak 4-6 ay sonra ve daha sonra yılda bir kez spiral toraks BT'si önerilmektedir, çünkü akciğer kanseri taramasında direkt toraks grafisinden daha etkili olduğu bildirilmiştir.(19) 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. Akciğer kanseri tedavisine yardımcı olmak ve hastaların yaşam kalitesini yükseltmek için sigarayı bırakma danışmanlığı sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gebl AF, Tashkin DP, Epstein JD et al. Physiologic Characteristics of Malignant Unilateral Main-Stem Bronchial Obstruction. Diagnosis and Nd-YAG Laser Treatment. Am Rev Respir Dis 1988; 138(6): 1382-1385.
2. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet 1993;342(8862):19-21.
3. Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2005;23(14):3235-3242.
4. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonals in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res.2004;10(12):4258S-4262.
5. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NC #704865) in patients with advanced non-small lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. ASCO Annual Meeting. 2005; Abstract LBA4.
6. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2004;22(11):2184-2191.
7. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-2362.

8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(2):123-132.
9. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-1597.
10. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-2103.
11. Magilligan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1986;42(4):360-364.
12. Burt M, Wronski M, Arbit E et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(3):399-410; discussion 410-411.
13. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
14. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(1):34-40.
15. Fossella F, Pereira J, 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* 2003;21 : 3016-3024.
16. Shinzoh Kudoh, Koji Takeda, Kazuhiko Nakagawa, et al. Phase III Study of Docetaxel Compared With Vinorelbine in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24 : 3657-3663.
17. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T et al. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;44:32-34.
18. Raviv G, Klein E, Yellin A et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990;43(2):123-124.
19. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999;354(9173):99-105.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

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

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

Korunma ve Tarama

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

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

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

PATOLOJİ

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

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

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

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

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 ile başvururlar. Hastalarda tipik olarak, öksürük ve dispneye yol açan büyük bir hiler kitle ve yer kaplayan mediastinal lenfadenopati vardır. Horner sendromu, plevral- perikardiyal effüzyon gibi lokal yayılım kaynaklı belirti ve bulgular bulunabilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi, belirgin hematojen metastazlarla gelir; bunlar sıklıkla, diğer akciğer, karaciğer, adrenal bezler, beyin, kemikler ve/veya kemik iliğindedir. Hastalar yaygın metastaz semptom veya bulgularıyla, örn. kilo kaybı, kemik veya baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, serum alkalin fosfat, serbest kalsiyum, ve LDH yüksekliği ve/veya endokrin ve diğer paraneoplastik sendromlar ile başvurabilirler.

Bu klinik tablo ile akciğer kanseri ön tanısı alan olgularda; belirtilerin başlangıcı ve seyrine ilişkin anamnez, fizik muayene, postero-anterior ve lateral akciğer grafisi ile ön değerlendirme yapılmalıdır. KHAK’lı olguların önemli bir kısmı tanı aşamasında metastatik hastalıklı, yani yaygın evrededirler. Ancak %

33 kadarında toraksta lokalize hastalık saptanabilir ve bu grup sınırlı evrede hastalık olarak tanımlanır. Cerrahiyle çıkarılabilir SCLC'si olan az sayıdaki hastada (%2-5) cerrahi uygundur. SCLC başlangıç kemoterapisi ve radyoterapisine son derece duyarlıdır; (1) bununla beraber, çoğu hasta yineleyen hastalık nedeniyle sonunda kaybedilir. (2) Kemoterapi artı toraks radyoterapisi, sınırlı evre SCLC'li kimi hastalarda küratif olabilir. Kemoradyoterapi ile ortalama sağ kalım 16-24 aydır. Yaygın evre hastalığı olan çoğu hastada tek başına kemoterapi semptomları hafifletip sağkalımı uzatabilir. (10) Kötü performans durumu (PD), yaygın evre hastalık, kilo kaybı ve hastalığın aşırı yaygın oluşuyla ilişkili göstergeler en önemli olumsuz prognostik faktörlerdir. Sınırlı evre hastalıklı hastalarda; iyi PD, kadın olmak, yaşı 70'in altında olmak, normal LDH ve evre I hastalık prognozunu daha iyi olmasıyla ilişkilidir. Yaygın evre hastalığı olanlarda, normal LDH ve tek bir metastatik alan olması olumlu prognostik faktörlerdir. (11,12)

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

Klinik bulgular ve akciğer grafisi ile yaygın hastalık düşünülen olgularda; balgam sitolojisi, varsa plevral efüzyon veya metastatik cilt lezyonlarından örnekler alınarak tanı konulmaya çalışılmalıdır. Santral adenopati olmaksızın tek bir periferik nodülle prezentasyon nadirdir ve bu durumda, ince iğne aspirasyonu, küçük hücreli karsinomu tipik veya atipik karsinoid tümörden veya büyük hücreli nöroendokrin karsinomdan yeterince ayırt edemeyebilir. Tam ve evrelemede akciğer grafisi, fizik muayene, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması (göğüs, karaciğer ve adrenal bezler dahil), baş manyetik rezonans görüntülemesi (MRI, MR) taraması (tercihen) veya BT taraması ve kemik taraması yer alır. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için; tam kan sayımı, Na⁺, K⁺, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, LDH, SGOT, SGPT, Ca⁺⁺ ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir. Sitopenisi olan, ancak metastatik hastalığa dair başka bir kanıt bulunmayan hastalarda tek veya çift taraflı kemik iliği aspirasyonları ve biyopsileri gerekli olabilir. Kemik iliği incelemesinin sadece LDH düzeyi yüksek veya tam kan sayımlarında anormallik olan hastalarda yapılması da önerilmektedir. Çünkü yaygın evre hastalığın, yalnızca kemik iliğini tuttuğu hastaların oranı %5'ten azdır. Göğüs röntgeninde görülebilecek kadar geniş bir plevral efüzyon varsa, torasen-

tez önerilir. Torasentezde malign hücre görülüyorsa, plevra tutulumunu, yani yaygın evre hastalığı belirlemek için torakoskopi düşünülebilir. Aşağıdaki bulguların mevcut olduğu hastada sınırlı evre hastalık akla gelmelidir: 1) klinik değerlendirme efüzyonun kanserle ilişkili olmadığını düşündürmekte 2) çoklu plevral sıvı sitopatolojik incelemesi sonucu kanser negatif, ve 3) sıvı ne kanlı ne de eksüda niteliğinde.

Evreleme, yalnızca semptomatik hastalık bölgelerine veya laboratuvar testlerinin düşündüğü bölgelere yönelik olmamalıdır. Bu nedenle pozitron emisyon tomografi (PET) taraması, önerilen diğer incelemelere ek olarak bazı hastalarda başlangıç değerlendirmesinin bir parçası olabilir. Kafa MRI veya BT taramasıyla hastaların %10-15'inde, tanı sırasında merkezi sinir sistemi (MSS) metastazları saptanabilir; bu kişilerin %30 kadarı asemptomatiktir. Asemptomatik hastalarda erken tanı önemli olabilir. Beyin metastazlarının erken tedavisiyle daha az kronik nörolojik morbidite görülür. Kemik ağrısı bulunmayan veya alkalin fosfataz düzeyleri anormal olmayan hastaların %30'a varan kısmında kemik taramaları pozitifdir.

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

EVRELEME

Klinik-Radyolojik Evreleme

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

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

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

İnvaziv Evreleme

Klinik ve radyolojik olarak yaygın hastalık saptanmamışsa;

- Kemik ağrıları, alkalin fosfataz yüksekliği, periferik kan bulgusu olmaksızın kemik iliği metastazı olabilir. Ancak serum LDH düzeyi normal ise ve kemik iliği tutulumunu düşündürecek periferik hematolojik bulgu yok ise kemik iliği incelemesi yapılmayabilir.
- Klinik olarak operabil olan tüm olgulara mediastinoskopi ile mediastinal invaziv evreleme rutin olarak yapılmalıdır.

VALC STUDY GROUP 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 effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer. (TNM sistemine göre; Evre: IV) Olguların % 60- 80’i bu evrededir.

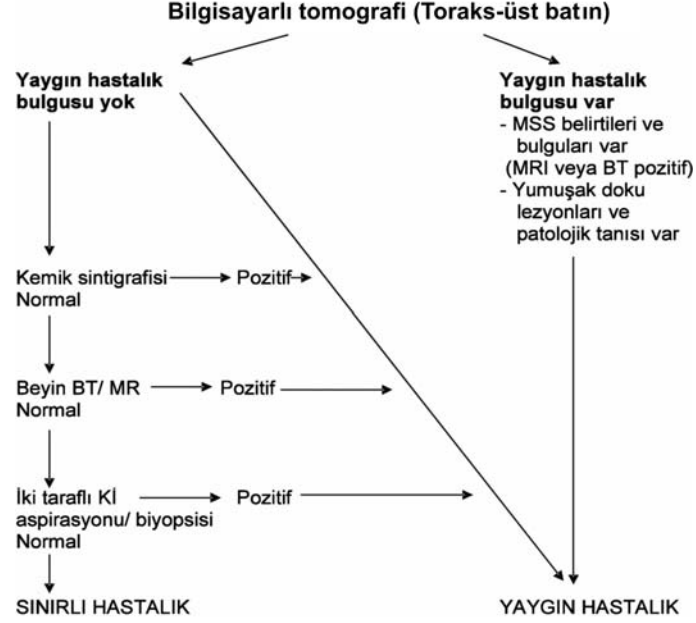
Evreleme ile ilgili olarak plevral efüzyonun varlığının sınırlı mı yaygın evre içinde mi değerlendirilmesi gerektiği tartışma yaratmaktadır. Buna neden olan gerekçeler şu şekilde özetlenebilir:

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

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

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

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

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 PaCO2 < 45 mmHg ise cerrahi uygulanabilir.
2. Yukarıdaki kriterleri doldurmayan hastalarda kantitatif perfüzyon sintigrafisi yapılmalı ve tahmini postoperatif değerler belirlenmelidir. Tahmini postoperatif FEV1 0.8L (veya % 40), DLCO % 40, SaO2 > % 90 ise kabul edilebilir bir operatif mortalite ile (% 0 - 15) cerrahi uygulanabilir. Tahmini postoperatif FEV1 ve DLCO< %40 olan olgularda morbidite ve mortalite riski yüksektir. Daha ileri değerlendirmeye gereksinme vardır.
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.
4. Post-op beklenen FEV1 >%40 ve PaCO2>45 mmHg ise standart kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO2 peak) belirlenmelidir. VOV > 20 ml/ kg/dk olan olguların cerrahi riski kabul edilebilir düzeydedir. VO2< 15 ml/ kg/ dk ise morbidite ve mortalite riski yüksektir.

KARDİOVASKÜLER YETERLİLİK

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

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.
- Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzeridekilerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir.
- Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi yüksektir. Pnömonektomiye uygunluğu belirlemede yaş dikkate alınmalıdır.
 1. Preoperatif kilo kaybı % 10 veya ECOG-WHO performans > 2 olanlarda prognoz kötüdür. Birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı yüksektir.
 2. Serum albumin düzeyi < 3 gr/ dl, vücut kitle indeksi < 18.5 olanlarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı yüksektir.

TEDAVİ

SINIRLI HASTALIK

Tek ilaç içeren ve kombine kemoterapi rejimlerinin SCLC'de etkin oldukları gösterilmiştir. (2,13,14) Kombinasyon kemoterapisi tek ajan ile tedaviden üstündür. Bütün SCLC'li hastalarda kemoterapi, tedavinin temel bir unsurudur. (10) Başarılı cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda da adjuvan kemoterapi önerilir. En sık kullanılan kombine kemoterapi başlangıç rejimi, etoposid ve sisplatin (EP) (10,15) Bu kombinasyon, sınırlı evre hastalık durumunda hem etkililiği hem de toksisitesi daha fazla olan alkilleyici/antrasiklin temelli rejimlerin yerini almıştır. (16)

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

Torasik radyoterapiyle kombine verildiğinde, EP, özofajit ve akciğer toksisitesi riskinde artışa neden olur. Sınırlı evre hastalığı olanlarda, sisplatin yerine karboplatin kullanımı yeterince değerlendirilmemiştir ve yalnızca, sisplatinin konrendike olması veya az tolere edilmesi durumunda tercih edilmelidir. (17) Klinik pratikte, kusma, nöropati ve nefropati riskini azaltmak için sisplatin yerine, sıklıkla karboplatin kullanılır. Bununla birlikte, sisplatin yerine karboplatin kullanımıyla kemik iliği baskılanması riski daha yüksektir. (18) Hematolojik toksisite doz azaltılarak veya büyüme faktörü desteğiyle kontrol altında tutulabilir. Halen mevcut olan sitokinler (örn. GM-CSF ve G-CSF) kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanmasında düzelme sağlayabilir ve febril nötropeni insidansını düşürür, ancak kümülatif trombositopeni doz sınırlayıcı olmaya devam eder. (19) Doz şiddetinin idamesinin hastalısız veya genel sağkalımı uzattığı yollu kanıtlar azdır.

Torasik radyoterapi sınırlı evre hastalığı olan hastalarda sağkalımı iyileştirmiştir. (1) Sınırlı evre hastalığı olanlarda etoposid artı torasik radyoterapiyle tedavi sonrasında %70-90'lık yanıt elde edilebilir. (2) Buna karşılık medyan sağkalım 14-24 aydır. Uygun tedavi sonrasında, 2 yıllık sağkalım oranı, yaklaşık %40 dır. 25 2000'den fazla hastanın dahil edildiği metaanalizler, sınırlı evre hastalıkta torasik radyasyonun, lokal başarısızlıkta %25-30 azalma ve bununla uyumlu olarak, 2 yıllık sağkalımda %5-7 iyileşme sağladığını göstermektedir. (20,21)

Torasik radyoterapi uygulanması birkaç faktörün değerlendirilmesini gerektirmektedir; bunlar arasında, 1) kemoterapi ve radyoterapinin zamanlaması, 2) radyoterapinin zamanlaması, 3) radyasyon dozu ve radyoterapinin

fraksiyonlara ayrılması yer almaktadır, 4) radyasyon portunun hacmi (tümör yanıtı sırasında, orijinal tümör hacmiyle sönen alanın karşılaştırılması).

- 1) Radyoterapinin platin-etoposide ile eş zamanlı uygulanması ardışık uygulamadan daha üstündür. Japon Kooperatif Onkoloji Grubunun yürüttüğü bir çalışmada, sınırlı evre hastalığı olanlarda EP ile kombine edilen ardışık ve eşzamanlı torasik radyoterapi değerlendirilmiş ve eşzamanlı radyoterapi verilen hastaların daha uzun süre yaşadığı bildirilmiştir. (22)
- 2) Platinle eşzamanlı toraks RTnin erken uygulanması tercih edilmelidir. Sınırlı evre SCLC'de torasik radyoterapinin zamanlamasının sistematik bir değerlendirmesi, erken eşzamanlı radyoterapinin genel sağkalımda, geç eşzamanlı veya ardışık radyoterapiye göre küçük, ancak anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir. (23) Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yürüttüğü bir başka randomize faz III çalışmada, kemoterapinin 2. veya 6. siklusuyla başlayan radyoterapiler karşılaştırılmış ve erken radyoterapinin artan lokal ve sistemik kontrol ve daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (24)
- 3) Eastern Cooperative Oncology/Group/Radiation Therapy Oncology Group (ECOG/RTOG) EP ile beraber verilen günde bir kez ve iki kez radyoterapi karşılaştırılmıştır. 65 Bu çalışmada, sınırlı evre SCLC'li 412 hastaya, eşzamanlı kemoterapiyle birlikte toplam 45 Gy doz, 3 hafta süreyle günde 2 kez veya 5 hafta süreyle günde bir kez verilmiştir. Günde iki kez ve günde bir kez radyoterapi kollarında ortanca sağkalım süreleri, sırasıyla, 23 ay ve 19 ay ($p=0.04$); 5 yıllık sağkalım %26 ve %16 bulunmuştur. Günde iki kez uygulama takvimi sağkalımda bir avantaj sağlamış, ancak grad 3-4 özofajit insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bir başka randomize faz III çalışma, günde bir kez (tek fraksiyon) 50.4 Gy torasik radyoterapi ile eşzamanlı EP ve günde ikiye bölünmüş kür şeklinde 48 Gy ve eşzamanlı EP arasında sağkalım yönünden bir fark göstermemiştir. (25)
Günde iki kez fraksiyonlama çift taraflı mediastinal adenopatisi olan hastalarda teknik olarak güçtür. Ek olarak, günde bir kez tedavisi, tolere edilebilen maksimum dozda verilmemiştir; bu nedenle, hiperfraksiyonlamanın, biyolojik olarak eşdeğer dozlarda verilen günde bir kez torasik radyoterapiye üstün olup olmadığı açık değildir. Bununla beraber, bölünmüş kür radyoterapi, kürler arasındaki tümör yenide büyüme intervali nedeniyle daha az etkili olabilir. Genel olarak, günde iki kez radyoterapi içeren kombine tedavi şekli için seçilen hastaların PD'si mükemmel ve başlangıç akciğer fonksiyonları iyi olmalıdır.
- 4) Radyasyon hedef hacimleri, radyoterapi planlanırken çekilen BT taramasına göre tanımlanmalıdır. Bununla beraber, ilk tutulan lenf nodu bölgelerini tedavi alanlarına dahil etmek için kemoterapi öncesindeki BT taraması yeniden değerlendirilmelidir.

Bu çalışmaların ışığında radyoterapinin erken dönemde ve birinci veya ikinci kemoterapi siklusunda KT ile eşzamanlı olarak uygulanması önerilmektedir. Sınırlı evre hastalığı olanlar için, NCCN kılavuzu, radyasyonun kemoterapiyle eşzamanlı verilmesi gerektiğini ve ilk veya ikinci siklusla başlanarak, ya günde iki kez 1.5 Gy dozda, toplam 45 Gy veya günde 1.8 Gy dozda en az 50 Gy verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bugün için en uygun kombinasyon CDDP artı etoposiddir. CDDP + Etoposide doz şiddetinin artması ile sürvi arasında ilişki bulunmamıştır. Tedavide doz yoğunluk/şiddetinin arttırılması önerilmemektedir. G-CSF kullanımı rutin tedavide önerilmez. Febril nötropeni riski, olan hastalarda kullanılabilir. SCLC'li hastaların %50'den fazlasında beyin metastazları meydana gelmektedir. Tam yanıt alınan hastalarda profilaktik kraniyal radyoterapi hastalısız yaşam süresini ve toplam sürviyi arttırmaktadır.

Profilaktik Kranyal Radyoterapi

PCI beyin metastazlarının ortaya çıkmasını hem ertelemekte hem de önlemektedir. Tüm randomize PCI çalışmalarının dahil edildiği bir metaanalizde, yaygın evre hastalığı olanların sayısı az olmakla birlikte, gözlenen yarar, hem sınırlı hem de yaygın evre hastalığı olanlarda benzer bulunmuştur. 3 yıllık beyin metastazı insidansında %25'lik bir düşüş bildirilmiştir (%58.6 vs %33.3). Yine bu metaanalizde, PCI'yla tedavi edilen hastaların 3 yıllık sağkalımı %15.3'ten %20.7'ye çıkmıştır. (26)

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

Sonuç olarak PCI :

- 1) Kemoterapi sonrasında tam yanıt görülen sınırlı evre hastalığı olanlarda tavsiye edilmektedir (öneri 1)
- 2) Tam yanıt görülen yaygın evre hastalığı olanlarda kullanılabilir (öneri 3). (26)
- 3) Çoklu komorbiditesi olan, PD'si zayıf veya zihinsel işlevleri bozulmuş hastalarda önerilmez.
- 4) Önerilen doz aralığı, 10 fraksiyonda 25 Gy ile 18 fraksiyonda 36 Gy'dir.
- 5) Artan nörotoksisite riski nedeniyle sistemik kemoterapiyle birlikte uygulanmamalıdır.

TEDAVİ ÖZETİ

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

Eş-zamanlı 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.
- Radyoterapi 45 Gy/30 fr/ 3 haftada verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (50-54 Gy/2Gy/fr), akselere, hiperfraksiyone, konkomitant boost şeklinde verilebilir.
- Radyoterapi sahası: RT sahası olarak RT sırasındaki tümör volumü içine alınmalıdır. KT öncesi lenf nodu tutulum alanları saha içine alınmalıdır. Solunum sistemi sorunu olanlarda tümör küçüldükçe alan küçültülmelidir.
Tam yanıt alınan vakalarda kraniyal RT tüm KT'ler tamamlandıktan sonra yapılır. RT 30-36 Gy/1.8-2 Gy/gün verilir.

- KT şemaları:
 - CDDP 80 mg/m² 1. gün
 - ETOPOSIDE 100 mg/ m² 1-3 gün
 - 4 siklus (Takada M. 2002)veya
 - CDDP 60 mg/m² 1. gün
 - ETOPOSIDE 120 mg/m² 1-3 gün
 - 4 siklus (Turrisi AT. 1999)veya
 - CDDP 25-30 mg/m² 1-3 gün
 - ETOPOSIDE 100 mg/m² 1-3 gün
 - 4-6 siklus

Eş-Zamanlı Toraks RT İçin Aranması Gereken Kriterler:

- Performans statusu iyi olmalı (Performans statusu ECOG 0-1).
- E I-IIIB hasta olmalı, ancak malign plevral efüzyon olmamalı, hastalık aynı hemitoraksda olmalı, kontralateral supraklavikuler veya skalen lenf nodu tutulumu olmamalı, perikardiyal efüzyon olmamalı.

- Yaş < 70 olmalı (ancak performans statusu yaştan daha önemli bir kriterdir)
- Önemli kardiyak hastalığı olmamalı.
- Solunum fonksiyon testleri yeterli olmalı: arteriyel pO₂ > 70 mmHg veya vital kapasite > %45 ve FEV₁ > % 40.
- Karaciğer, renal ve hematolojik değerler uygun olmalı.

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

Alterne KT/RT veya Ardışık KT/RT

- Eşzamanlı RT uygulanamayacak olan hastalarda yapılabilir (bkz. Eşzamanlı Toraks RT için Aranması Gereken Kriterler).
4 siklus EP tedavisinden sonra toraks RT başlanır
KT: CDDP 60-80 mg/m², 1. gün (veya 25-30 mg/m² X 3g)
--- ETOPOSIDE 120-100 mg/m² 1-3 gün
- KT en fazla 6 kür verilir.
- RT 45 Gy/30 fr/ verilir. Radyoterapi rejimleri eşdeğer dozu sağlayacak şekilde; konvansiyonel (50-54 Gy/2 Gy/fr), akselere, hiperfraksiyone, konkoman boost şeklinde verilebilir.
- Radyoterapi sahası: RT sahası olarak KT öncesindeki tümör volumü içine alınabilir. Solunum sistemi sorunu olanlarda tümör küçüldükçe alan küçültülmelidir. Kemoterapi öncesi ve sonrası alanların ışınlanmasını araştıran bir çalışmada sürvi farkı bulunmamıştır. Retrospektif analizler rekürrens tümörün periferinde değil daha çok merkezinde olduğunu göstermektedir.
- Sadece ipsilateral plevral efüzyonu nedeni ile yaygın hastalık kabul edilenlerde (IASLC evresine göre sınırlı hastalıktır) kemoterapiler sonrası efüzyon tümüyle kaybolursa toraks RT (ve tüm tedaviler sonrası tam yanıtta profilaktik kraniyal RT) için hastalar değerlendirilmelidir.

ECOG PERFORMANS STATUSU

- 0 Normal
- 1 Aktivitede önemli azalma olmadan yorgunluk/halsizlik olması
- 2 Yorgunluk/halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerde belirgin azalma veya 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. (27) İtraoperatif frozen kesitin analizi, nodal tutulum olsa dahi lobektomi ve lenf nodu diseksiyonuyla hastalıklı bölgenin tamamının çıkarılabileceğini düşündürüyorsa ve hasta girişimi tolere edebilecekse tam rezeksiyon önerilmektedir. Pnömonektomiye bağlı mortalite lobektomiye bağlı mortaliteden daha yüksektir, ameliyat sonrası tedavilere tolerans düşer ve akciğer fonksiyonu kötüleşir. Bu nedenle hastalığı ancak pnömonektomiyle rezeke etmek mümkünse, rezeksiyon ender olarak uygundur. Bu durumda, postoperatif tedavi aşağıda tarif edildiği üzere sürdürülmelidir.

Tam rezeksiyon uygulanan (tercihen, mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örneklemesiyle birlikte lobektomi) hastalar postoperatif kemoterapiyle tedavi edilmelidir. (27, 28) Lenf nodu metastazı bulunmayan hastalar yalnızca kemoterapiyle tedavi edilebilirler; ancak lenf nodu metastazları olan hastalarda eşzamanlı kemoterapi ve postoperatif RT tavsiye edilir.

Klinik olarak, T1-2, N0'dan daha ileri evre hastalığı olanlar cerrahiden yarar görmez. Erken evre SCLC tanısı hastaların %5'inden azında konur. (29) Preoperatif olarak patolojik olarak tanısı koyulan evre I hastalarda (T1-T2N0M0) tüm evreleme girişimleri yapıldıktan sonra (göğüs ve üst batın BT'si, kemik taraması, beyin görüntülemesi ve olasılıkla PET görüntüleme ve tüm hastalara cerrahi mediastinal evreleme yapılmalıdır.) hasta cerrahiye verilebilir. (30,31) Nod pozitif hastalarda kemoterapi uygulaması sonrasında cerrahi tedavi, kemoterapi sonrası radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlamamaktadır. (32) Akciğer Kanseri Araştırma Grubu, SCLC'de cerrahinin rolünün değerlendirildiği tek prospektif randomize çalışmayı yürütmüştür. 70 Sınırlı evre hastalığı olanlara, evre I olanlar hariç, 5 siklus CAV kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapiye yanıt veren hastalar rasgele olarak, rezeksiyon artı torasik radyoterapi veya tek başına torasik radyoterapi gruplarına ayrılmışlardır. İki koldaki hastaların sağkalımı eşit bulunmuştur; bu sonuç, cerrahinin bu tür hastalarda yarar sağlamadığını düşündürmektedir.

PCI: Tam rezeksiyon uygulanan remisyondaki hastalara kemoterapi sonrasında PCI uygulamak mantıklıdır. (26)

SONUÇ

1. Klinik bir çalışmaya katılmayan sınırlı hastalığı olan hastalar eşzamanlı olarak kemoterapi (sisplatin artı etoposid, 4 siklus) ve erken torasik radyoterapiyle tedavi edilmelidir (öneri 1). (22)
2. Torasik radyoterapiye 1. veya 2. siklusa başlanmalı ve en az 45 Gy'e biyolojik olarak eşdeğer doz, günlük 1.8 Gy veya daha büyük fraksiyonlarda uygulanmalıdır (öneri 1). (22,24)

3. Tam yanıt veren hastalar için PCI tavsiye edilir.
4. Cerrahi tedavi sonrası tüm hastalara kemoterapi verilmelidir. Radyoterapi cerrahi sonrası nod pozitif bulunan hastalarda uygulanmalıdır.
5. İlk birkaç yıl boyunca, her 2-3 ayda bir izleme muayeneleri yapılması ve eşzamanlı olarak göğüs grafileri çekilmesi tavsiye edilir.
6. Sigarayı bırakma teşvik edilmelidir çünkü sigara içen hastalarda tedavi sırasında toksisite artar ve sağkalım kısalmır. (33)
7. İki yıldan sonra akciğerde yeni bir nodül ortaya çıkarsa, yeni bir birincil tümör gibi değerlendirilmelidir, çünkü SCLC'si şifa bulan hastalarda ikinci birincil tümör sık ortaya çıkmaktadır. (34)

KAYNAKLAR

1. Simon G, Ginsberg RJ, Ruckdeschel JC. Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:165-188, ix.
2. Simon M, Argiris A, Murren JR. Progress in the therapy of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49:119-133.
3. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, et al. Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995;38:102-110.
4. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996;40:739-749.
5. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-1148.
6. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
7. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:89-99.
8. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1729-1736.
9. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J ClinPathol* 1994;102:406-414..
10. Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(2):309-322.
11. Yip D, Harper DG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000;28:173-185.
12. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574.
13. Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002;23(1):225-239.
14. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-392.
15. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477.

16. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-4672.
17. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-607.
18. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1574-1578.
19. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
20. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624.
21. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895.
22. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.
23. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4785-4793.
24. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344.
25. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-951.
26. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Radiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
27. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:977-983.
28. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:64-72.
29. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:782-786.
30. Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1620-1623.
31. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1615-1619.
32. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106:320-323S.

33. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544-1549.
34. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol* 1995;13:101-111.

YAYGIN HASTALIK

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

Yaygın evre hastalıkta, yalnızca kombine kemoterapiyle %60-70'lik yanıt oranlarına ulaşılabilir.3 Buna karşılık, medyan sağkalım yaygın evre hastalıklı hastalarda 9-11 aydır. 2 yıllık sağkalım hızı, %5'in altındadır. (2)

Yaygın evre hastalığı olanlarda çeşitli kombinasyonlar denenmiş, ancak EP ile karşılaştırıldığında, pek az tutarlı kanıt elde edilebilmiştir. İrinotekan artı sisplatinle EP'nin karşılaştırıldığı ABD'de yürütülen bir çalışmada, yanıt hızı veya genel sağkalım yönünden iki rejim arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (3) Buna karşılık Japonya'dan bir faz III çalışmada, yaygın evre SCLC'li hastalarda, irinotekan artı sisplatinle tedavi edilenlerde ortanca 12.8 aylık bir sağkalım gözlenmiş, buna karşılık EP ile tedavi edilen hastalarda bu süre 9.4 ay olmuştur (p=0.002).23 Buna ek olarak, 2 yıllık sağkalım, irinotekan artı sisplatin grubunda %19.5 ve EP grubunda %5.2 olmuştur. (4)

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

Yaygın evre SCLC'de, standart tedaviyle ulaşılan sonuçlarda iyileşme sağlama çabasının bir sonucu olarak, standart iki ilaçlı rejime bir üçüncü ajanın eklenmesi de dahil birçok strateji değerlendirilmiştir. Sisplatin veya karboplatine paklitaksel eklenmesi artı etoposid, faz II çalışmalarda ümit verici sonuçlar vermiş, ancak sağkalımı iyileştirmemiş ve sonraki bir faz III çalışmada, kabul edilemez düzeyde toksisiteyle ilişkili bulunmuştur. (5) Benzer iki çalışmada, EP'ye ifofosfamid veya siklofosfamid artı bir antrasiklin eklenmesi yaygın evre hastalığı olanlarda, sağkalımda ılımlı bir avantaj sağlamıştır. (6,7) Bununla birlikte ifosfamid eklenmesi, tek başına EP ile karşılaştırıldığında, hematolojik toksisiteyi anlamlı düzeyde artırmıştır. (8) İdame tedavisi ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar önemli bir avantaj göstermemiştir. Bir meta-analiz ise idame tedavisinin sağkalıma katkı sağlayabileceğini öne sürmüştür. Buna karşılık idame veya konsolidasyon kemoterapisinin 4-6 standart tedavi siklusundan daha uzun süre kullanılması yanıt süresinde önemsiz bir uzama sağlarken sağkalımda iyileşme yapmadan daha fazla kümülatif toksisite riski oluşturmaktadır. (9) Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir.

SCLC de ilaç direnci sorununu aşmak amacıyla, başlangıç tedavisinde tümörü olabildiğince çok sayıda aktif sitotoksik ajana maruz bırakmak için, dö-

nüümlü veya ardışık kombinasyon tedavileri tasarlanmıştır. (10) Ancak randomize çalışmalar, bu yaklaşımla, hastaliksız veya genel sağkalımda iyileşmeyi göstermede başarısız olmuştur. (11,12)

Çoklu ilaç içeren döngüsel haftalık tedavi ile ilgili andomize çalışmalarda, sağkalım yönünden herhangi bir yarar görülmemiştir ve çoklu ilaçlı döngüsel haftalık rejimlerle tedaviye bağlı aşırı mortalite saptanmıştır. (13-16)

SCLC çalışmalarında tek tek ilaç veya rejimlerin doz şiddetinin yanıt veya sağkalımla bağlantılı olup olmadığını değerlendirmek için bir metaanaliz yapılmıştır. Göreli olarak daha yüksek dozlar kullanıldığında, yaygın evre hastalığı olanların medyan sağkalımında yalnızca küçük ve klinik olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüştür. (17)

Genel olarak, tam konvansiyonel dozun bir ve iki katı basamaklı doz şiddetlerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, artmış yanıt hızı veya sağkalım yönünden sürekli bir avantaj gösterilmemiştir. (18-21)

Buna karşılık aynı ajanın konvansiyonel dozlarının verildiği hastalarla karşılaştırıldığında, yüksek doz verilen hastalarda, ılımlı bir şekilde daha uzun medyan sağkalım süreleri yanında, daha yüksek yanıt oranları gözlenmiştir. (22)

Doz şiddetinin idamesinin hastaliksız veya genel sağkalımı uzattığı yollu kanıtlar azdır. Halen mevcut olan sitokinlerin kullanımında (örn. GM-CSF ve G-CSF) kümülatif trombositopeni doz sınırlayıcı olmaya devam eder. Buna karşılık kemoterapiye bağlı kemik iliği baskılanmasında düzelme sağlayabilir ve febril nötropeni insidansını düşürür. (23)

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

TEDAVİ ÖZETİ

- Kombinasyon kemoterapisi verilmelidir.:
EP veya EC (Etoposide, CDDP veya Etoposide, CARBOPLATIN)
CAV (CTX 800 mg/m², ADR 50 mg/m², VINC 1,4 mg/m² q 3 hafta)
- Yaygın hastalıkta CDDP/Etoposide ile Carboplatin/etoposide kombinasyonları benzer etkinlikte bulunmuştur.
- Irinotecan + CDDP, Etoposide + CDDP etkinlikleri benzer bulunmuştur.
- CDDP + Etoposide kombinasyonuna ifosfamid eklenmesi sağkalımı arttırmaktadır. Ancak toksik bir tedavidir. CDDP + Etoposide kombinasyonuna paclitaxel eklenmesi toksisiteyi arttırmakta ancak sağkalımı arttırmamaktadır. Bugünkü verilerle cisplatinli üçlü kombinasyon rejim önerilmemektedir.
- 4 siklus sonrası en iyi yanıt elde edilebilmektedir. KT'nin 6 aydan fazla süre verilmesinin yararı net değildir.
- Kemoterapinin doz yoğunluğu veya şiddetinin standartın üzerinde verilmesi önerilmez.

- G-CSF kullanımını rutin tedavide önerilmez.
- Tam yanıt alınan hastalarda profilaktik kraniyal ışınlama yapılır. Bulky mediastinal tümörü olanlarda mediastinal RT yapılabilir.
- Süperior vena kava sendromunda tedaviye KT ile başlanır. Yanıt alınamayan vakalara RT başlanır.
- Beyin metastazı olan hastaya kraniyal RT başlanır. Beyin metastazı asemptomatik olan vakalarda KT önce verilebilir. Semptomatik olan hastalarda eşzamanlı KT (etoposide)/RT verilebilir.
- Epidural metastazda tedaviye RT ile başlanır.
- Kırık riski yüksek olan kemik metastazlarında hasta cerrahi açıdan değerlendirilmelidir. Cerrahi yapılmayacak hastalarda tedaviye RT ile başlanır, bisfosfonat verilir.

YAŞLI HASTALAR

Akciğer kanserli hastaların %66'sı 65 yaş ve üstündedir. Yaşlı hastalar genç hastalarla karşılaştırıldığında, prognozları birbirine benzer. Performans statusu ECOG 0-1 olanlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. İleri kronolojik yaş tedaviye toleransı olumsuz etkilemekle birlikte, her hastanın işlevsel durumunun ayrı ayrı göz önüne alınması, klinik karar vermede yol gösterici olarak çok daha yararlıdır. Eğer yaşlı bir hasta günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmek bakımından işlevlerini koruyorsa, bu hastayı, önerilen kombine kemoterapiyle (ve endikasyon varsa, radyoterapiyle) tedavi açıkça tavsiye edilir. Beraberinde komorbid hastalığı olan veya performans statusu bozuk olan yaşlı hastalarda ise tek ajan tedavi veya doz ayarlaması yapılmış kombinasyon rejimi verilebilir. Buna karşılık standart dozlarda uygulanan kombinasyon tedavileri daha üstündür. Dört siklus karboplatin artı etoposid kullanımı olumlu sonuç vermektedir. Randomize çalışmalar, daha düşük yoğunluklu tedavilerin (örn. tek ajan olarak etoposid), PD'si iyi olan yaşlı hastalarda kombine tedavilerden (örn. platin bileşikler artı etoposid rejimleri) daha başarısız olduğunu göstermiştir. (24,25) Yaşlı hastalarda, kemik iliği baskılanmasına ve halsizliğe, organ rezervlerinde düşüklüğü nedeniyle özellikle ilk siklus sırasında daha sık rastlanabilir. Karboplatinin AUC (eğri altındaki alan) doz uygulamasında, yaşlı hastanın böbrek fonksiyonlarındaki gerileme de dikkate alınmaktadır. Bununla beraber, bazı hastalar AUC 6 olsa dahi, karboplatini tolere edemeyebilir. (26) Kısa süreli, tam şiddette kemoterapinin yararı, yaşlı veya düşükün hastalarda araştırılmıştır ve yalnızca 2 siklus kemoterapiyle elde edilen sonuçlar oldukça makul gözükmektedir. (27) Yeni yaklaşımlardan hiçbiri doğrudan standart tedaviyle karşılaştırılmamıştır. (27-29)

Sonuç:

- Performans statusu ECOG 0-1 olanlarda standart tedaviler uygulanmalıdır. Yaşlı hastalarda sisplatinin üç güne bölünmüş olarak verilmiş olması tercih

edilebilir. Kombinasyonda karboplatin sisplatin yerine kullanılarak üç haftada bir verilebilir.

- Beraberinde komorbid hastalığı olan veya performans statusu bozuk olan yaşlı hastalarda ise tek ajan tedavi veya doz ayarlaması yapılmış kombinasyon rejimi verilebilir.

Yaşlılarda uygulanabilecek rejimler:

- Carboplatin + oral etoposide
- CAV sonrası CDDP + etoposide
- CDDP+Adriamisin+Vinkristin+Etoposide (düşük dozlarda)
- Carboplatin+Gemcitabine
- Carboplatin

KURTARICI TEDAVİ

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

Kemoterapiye yanıt vermeyen hastalar: Tedavi sırasında yanıt alınmayan veya progrese olan hastalarda (2-3 ay içinde) ikinci seçim tedavi denenir (Topotecan, oral etoposide, CAV). Çoğu ajana veya rejime verilen yanıt zayıftır (%10 veya daha düşük) ve bu, rekrakter SCLC'ye işaret eder. Bu hasta grubunda KHDAC kanserinde kullanılan yeni jenerasyon tek ajanlar verilebilir (pactaxel, gemcitabine gibi).

Kemoterapiye yanıt veren hastalar: Kemoterapinin tamamlanmasından sonra 3-6 ay içinde relaps veya progrese olan vakalarda ikinci seçim tedavi uygulanır. Üç aydan daha uzun süre geçmesi durumunda beklenen yanıt hızları yaklaşık %25'tir. Faz II çalışmalarındaki aktif ikinci sıra ajanlar arasında topotecan (öneri 1), irinotekan, paklitaksel, dosetaksel, ifosfamid, oral etoposid, gemcitabin ve vinorelbin yer almaktadır. (30-32) Kemoterapinin tamamlanmasından 3-6 aydan sonra relapsı veya progresyonu olan vakalarda aynı kemoterapi rejimi kullanılır.

Randomize bir faz III çalışmada, tek ajan olarak topotecan, CAV (siklofosfamid, doksorubisin [Adriamycin] ve vinkristin) kombine rejimiyle karşılaştırılmıştır. Her iki koldaki yanıt hızları ve sağkalım benzer bulunmuş, ancak topotecan daha az toksisiteye yol açmıştır ve günümüzde, relaps olan SCLC'li hastalarda ikinci sıra ajan olarak önerilmektedir (öneri 1). (30)

İKİNCİ SEÇİM TEDAVİ SÜRESİ

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

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) kemoterapiler sonrası efüzyon tümüyle kaybolursa toraks RT yapılabilir (ve tüm tedaviler sonrası tam yanıtta profilaktik kraniyal RT için hastalar değerlendirilmelidir).

EKSTERNAL RT'NİN UZAK METASTAZLARDAKİ PALYATİF ETKİLERİ

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

BİSFOSFONAT KULLANIMI

- Yaygın kemik metastazlı, semptomatik hastalarda uygulanmalıdır.

ENDOBRONSİYAL TIKAYICI LEZYONLAR

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

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. (33)

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

KEMOPREVANSİYON AJANLARI

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

TAKİP

İlk birkaç yıl boyunca, her 2-3 ayda bir izleme muayeneleri yapılması ve eşzamanlı olarak göğüs grafileri çekilmesi tavsiye edilir. Diğer radyolojik in-

celemeler hastalığın evresine ve hasta yakınmalarına göre istenebilir. İki yıldan sonra akciğerde yeni bir nodül ortaya çıkarsa, yeni bir birincil tümör gibi değerlendirilmelidir, çünkü SCLC'si şifa bulan hastalarda ikinci birincil tümör sık ortaya çıkmaktadır. (34)

KAYNAKLAR

1. Sklaros DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-607.
2. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794-1801.
3. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16S-Part II):1094s.
4. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
5. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, et al. Randomized phase III Intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small cell lung cancer: CALGB trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-3759.
6. Loehrer PJ, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2594-2599.
7. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:300-308.
8. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992;49:431-435.
9. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593: A phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-2122.
10. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
11. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-861.
12. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-291.
13. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2300-2308.

14. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1806-1813.
15. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small cell lung cancer: A phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993;11:1858-1865.
16. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with or without granulocyte colony stimulating factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997;75:306-309.
17. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508.
18. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicentre randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:395-404.
19. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-2034.
20. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al. A randomized comparison of high dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive stage small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5:1731-1738.
21. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon J-P, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1848-1852.
22. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, et al. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:349-354.
23. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
24. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: Randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-580.
25. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: A stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 1996;348:563-566.
26. Matsui K, Masuda N, Yana T, et al. Carboplatin calculated with Chatelut's formula plus etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Intern Med* 2001;40:603-606.
27. Murray N, Grafton C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or non-compliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3323-3328.
28. Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, et al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, or age 70 years or more. *J Clin Oncol* 2004;22:1872-1877.
29. Weestee V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: A phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol* 1998;16:1940-1947.
30. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1743-1749.

31. Ettinger DS. New drugs for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28:27-29.
32. Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000;117:156S-162S.
33. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544-1549.
34. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol* 1995;13:101-111.

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

İNDEKS

- A -

Adjuvan Tedavide Sonuç 21, 25, 32
Adjuvan Tedavide Sonuç 29
Adrenal 11
Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesi 11, 54
Alterne KT/RT veya Ardışık KT/RT 61

- B -

Beyin 11
Bisfosfonat Kullanımı 70

- E -

ECOG Performans Statüsü 61, 74
Eksternal RT'nin Uzak Metastazlardaki Palyatif Etkileri 70
Endobronşiyal Tıkaçıcı Lezyonlar 70
Epidemiyoloji ve Etyoloji 3, 49
Erken Evre Hastalıkta Cerrahi 62
Eş-zamanlı KT/RT 60
Eş-Zamanlı Toraks RT İçin Aranması Gereken Kriterler 60
Evre I 18
Evre II 23
Evre IIIA 26
Evre IIIB 29
Evreleme 8, 52

- H -

Hasta Seçimi 70
Histopatolojik Tanı 6

- İ -

İkinci Seçim Tedavi Süresi 69
İnvaziv Evreleme 9, 52
İzole Adrenal Metastaz 43

- K -

Karaciğer 11
Kardiyovasküler Yeterlilik 15, 55
Kemik 10
Kemik Metastazı 42
Kemoprevansiyon Ajanları 44, 70

KHAK Evrelemesi İçin Algoritma 54
Klinik-Radyolojik Evreleme 8, 52
Klinik-Radyolojik Tanı 5
Korunma ve Tarama 3, 49
Kurtarıcı Tedavi 69
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri 49
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) 3
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Özel Durumlar 41

- L -

Lokal İleri Hastalıkta Standart Tedavi Yaklaşımı 32
Lokal Rekürren veya Uzak Metastatik Hastalık 37
Lokorejijyonel Hastalığı Evreleme 8

- M -

Metakron İkinci Primer Akciğer Kanseri 42

- P -

Patoloji 49
Patoloji ve Doğal Seyir 4
Preoperatif Değerlendirme 15, 55
Profilaktik Kranyal Radyoterapi 59
Prognostik Faktörler 5
Prognoz Değerlendirmesi 16, 56

- R -

Radyoterapi 70
Refrakter Hastalık 43
Rekürren Akciğer Kanseri Önlemek İçin Yaşam Şeklinde Yapılması Gereken Değişiklikler 43, 70

- S -

Senkron İkinci Primer Akciğer Kanseri 42
Senkron ve Metakron Beyin Metastazı 41
Sınırlı Hastalık 57
Solunum Fonksiyonları 15, 55
Sonuç 62, 68
Superior Sulkus Tümörleri 31

76 • AKCİĞER KANSERİ - İSTANBUL KONSENSUSU 2006

- T -

Takip 44, 70
Tanı 5, 50
Tedavi 18, 57
Tedavi Özeti 60, 67
TNM Sınıflaması 12

- U -

Uzak Metastatik Hastalığın Evrenmesi 10

- V -

Valc Study Group Evrelemesi 53

- Y -

Yaşlı Hastalar 68
Yaygın Hastalık 66

