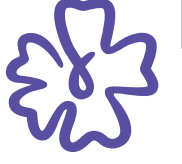


VOLUME: 6/3

EYLÜL 2018

ISSN 0094-0143

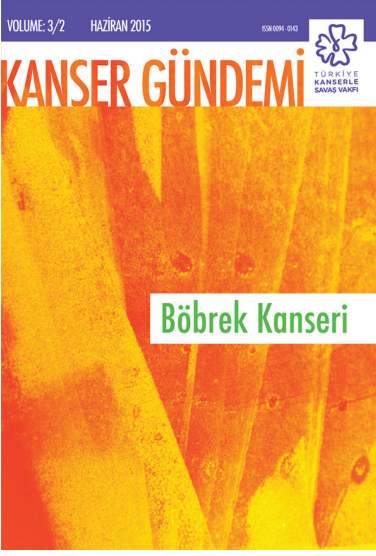


TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

AKCİĞER KANSERİ

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 6/3, Eylül 2018

AKCİĞER KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır



Basım Tarihi

Ağustos 2019



Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71



Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

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

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

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Akif Turna

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Şermin Börekçi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Şebnem Batur

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Dr Büge Öz

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr.H.Volkan Kara

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Osman Yakşı

Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Demirkaya

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Zeynep Hande Turna

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Esengül Koçak Uzel

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. Ömer Uzel

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Akif Özgül

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

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

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

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Rahmetli Doç. Dr. Ömer Aran'ın kurucusu ve editörü olduğu Kanser Gündemi, hocanın ölümünden sonra uzun süre yayınlanamamıştı. Yeniden canlandırdığımız tematik dergi, Ocak 2013'te tekrar yayına girdiğinde ilk sayımızın konusu "akciğer kanseri" olmuştu. Beş yıl içinde 20 sayı yayınlandı, birçok organ/sistem kanseri ile ilgili güncel bilgiler meslekdaşlarımıza "komprime" olarak aktarıldı.

5. yılın son sayısını; hastalığın artan prevalansı, giderek sosyo-ekonomik bir sorun haline gelmesi, tedavisinde immunoterapi, noninvazif cerrahi gibi, giderek yaygınlaşan ve gelecek vaad eden yöntemlerin gelişmesi nedeniyle, yine akciğer kanserine ayırmayı uygun gördük.

Vakfımızın her yıl, klinik onkolojinin 3 temel alanında jüri tarafından seçilen bilimsel çalışmalara verdiği ödüllere, bu yıl -ilk kez- lâyük araştırma olmadı. Ödüle başvurunun azlığı da, dikkat çekiciydi. Önümüzdeki yıllarda, araştırma heyecanının daha canlanmasını bekliyoruz.

Gecikmeli olarak yayınladığımız bu sayının, tıp camiasına yararlı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Beklenen yaşam süremiz 20. yüzyılın başlarında 40 yaş altında iken, özellikle tıptaki ve toplumsal düzendeki gelişmeler ile bugün 100 yıla yaklaşmaktadır. Ancak, buna rağmen, halen akciğer kanseri gibi hastalıklar, yaşam için büyük tehditler oluşturmaktadır. Akciğer kanseri, Sahraaltı Afrika haricinde tüm dünyada en çok ölüme neden olan kanser olup, ülkemiz de dahil birçok ülkede, kadınlarda dahi meme kanserine bağlı ölümlerin iki katına ulaşmış bir düzeyde, en fazla ölüme neden olan kanser olarak görülmektedir. Sigara içen her 8 kişiden birinin hayatının bir döneminde, genellikle 55 yaşından sonra akciğer kanserine yakalandığını düşündüğümüzde, akciğer kanserinin görülme sıklığı ve bunda sigaranın rolü çok daha iyi anlaşılabilir.

Bu kanser türü ile ilgili iyi haber ise, tüm hastalarda tedavi ile elde edilen 5 yıllık sağkalımların 1970'li yıllarda %12'den günümüzde yavaş da olsa artarak %18'e çıkabildiğidir. Bu hastalardan erken evrede cerrahi tedavi şansı elde edenlerde, örneğin evre 1A1 olgularda nerede ise tam tedavi sağlanabilmekte; 5 yılda 100 hastadan 92'sinin sağlıklı olarak yaşamına devam edebildiği görülmektedir. İşte, bu iyileşme, akciğer kanseri tedavisinin her biri farklı evredeki hastalarına uygulanabilen 5 temel tedavi yolu ile gerçekleşmektedir: cerrahi tedavi, radyoterapi, standart kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi.

Hazırladığımız bu özel sayıda, akciğer kanserinin belirtileri ve tanısından, evrelemesine; cerrahi tedavisinden, son yıllarda büyük atılımlara sahne olan ve etkinliği ayrı bir yüksek noktaya ulaşan immunoterapiye; güncel bilgiler, konu ile ilgili, bilgili ve tecrübeli akademisyenler tarafından özetlenmiştir. Bu sayıda ayrıca, akciğer kanserinin son yıllarda değişen patolojik değerlendirilmesi ve palyatif endobronşial tedaviler ile de ilgili bölümleri bulabilirsiniz.

Çok değerli bölüm yazarlarımıza ve bu bölümlerin gerçek deneyimler ile ifade edilmesine olanak sağlayan ve bize güvenen hastalara içten teşekkür ederim. Akciğer kanserinin görülmediği ya da çok az görüldüğü bir geleceğe doğru yürüyebilmek ve özellikle sigarasız bir dünya rüyasına ulaşabilmek dileği ile...

Prof. Dr. Akif TURNA
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Akciğer Kanselerinde Semptom ve Bulgular	9
Doç. Dr. Şermin Bökrekçi <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı</i>	
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Patolojinin Değişen Rolü	14
Dr. Öğr. Gör. Şebnem Batur, Prof. Dr. Büge Öz <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanselerinin Evrelemesi, Tedavi Seçimi ve Sonuçları	25
Doç. Dr. H. Volkan Kara <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanselerinde Cerrahi Tedavi	32
Dr. Öğr. Gör. Osman Yakşı ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Ahmet Demirkaya ⁽²⁾ ⁽¹⁾ <i>Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı</i> ⁽²⁾ <i>Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
Akciğer Kanselerinde Tıbbi Onkolojik Tedaviler ve İmmunoterapi	40
Doç. Dr. Zeynep Hande Turna <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Akciğer Kanselerinde Radyoterapi: Güncel ve Gelecekteki Rolü	53
Doç. Dr. Esengül Koçak Uzel ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Ömer Uzel ⁽²⁾ ⁽¹⁾ <i>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği</i> ⁽²⁾ <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Malign Hava Yolu Obstrüksiyonu Olan Olgulara Yaklaşım	62
Doç. Dr. Mehmet Akif Özgül <i>Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Bölümü</i>	
Yazım Kuralları	66



AKCİĞER KANSERLERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR

Dr. Şermin Börekçi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet

Akciğer ve bronş sisteminin ağrı duyusu içermemesi ve yakınmaların sigara içenler tarafından önemszenmemesi nedeniyle akciğer kanserli hastalar çoğunlukla tanı anında ileri evre olgular olarak karşımıza çıkarlar. Ensik yakınma öksürük olup, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, ateş, kuvvetsizlik, yutma güçlüğü de yakınmalar arasında sıralanabilir. Bu bölümde akciğer kanserli hastalarda görülebilecek semptom ve bulgular genel olarak özetlenmeye çalışılmıştır.

Abstract

Patients with lung cancer often present as advanced stage cases at diagnosis, since lung and the bronchial system does not contain any sense of pain and complaints are ignored by smokers. The most common complaints are cough, weight loss, shortness of breath, chest pain, hemoptysis, bone pain, clubbing, fever, weakness and, difficulty in swallowing. In this section, the symptoms and signs that may be seen in lung cancer patients are summarized.

Akciğer ve bronş sisteminin ağrı duyusu içermemesi, hastaların çoğunun asemptomatik olması, ya da en sık yakınmalardan biri olan öksürüğün sigara içenler tarafından önemszenmemesi nedeniyle akciğer kanserli hastalar çoğunlukla tanı anında ileri evre olgular olarak karşımıza çıkarlar. Yeni tanı alan akciğer kanserli olguların %90'dan fazlası primer tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktirler^(1,2). Hastalar sıklıkla yeni ortaya çıkan veya önceden var olup karakter değiştiren yakınmaları nedeniyle hekime başvurur^(3,4). Ensik yakınma öksürük olmakla birlikte, diğer semptom ve bulgular sıklık sırasına göre (Tablo 1)'de özetlenmiştir^(2,5).

Akciğer kanserli hastalarda görülebilecek semptom ve bulgular genel olarak aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir^(1-3,6);

- I) Primer tümöre ve lokal büyümesine bağlı semptom ve bulgular
- II) Primer tümörün toraks içi yayılımına bağlı semptom ve bulgular

III) Primer tümörün toraks dışı yayılımına bağlı semptom ve bulgular

IV) Paraneoplastik sendromlar

Tablo 1. Akciğer kanserinin başlangıç semptom ve bulguları^(2,5).

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı %
• öksürük	8-75
• kilo kaybı	0-68
• nefes darlığı	3-60
• göğüs ağrısı	20-49
• hemoptizi	6-35
• kemik ağrısı	6-25
• çomak parmak	0-20
• ateş	0-20
• kuvvetsizlik	0-10
• superior vena kava sendromu	0-4
• disfaji	0-2
• wheezing, stridor	0-2

I) Primer tümöre ve lokal büyümesine bağlı semptom ve bulgular: Akciğer kanserli hastalarda tümöral kitlenin hücre tipine veya büyümesine bağlı; öksürük,

hemoptizi, hava yollarının daralması veya tam obstrüksiyonu sonucu stridor, localize ronküs, atelektaziler, tekrarlayan pnömoniler, kitlenin nekrozu sonucu gelişen abseler görülebilir.

Öksürük, en sık rastlanan yakınmadır, yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi daha önceden var olan öksürüğün şiddetinin değişmesi veya başka yakınmaların eklenmesi, kişiyi ya da hekimi akciğer kanseri açısından uyarmalıdır. 8 haftadan uzun süren öksürüklerde ayırıcı tanıda akciğer kanseri düşünülmelidir^(1-3,5-8).

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

Hastaların %60'e yakınında bulunabilen nefes darlığı, artan öksürük ve balgama bağlı olabilir. Tümör havayollarında darlığa neden oluyor ise, nefes darlığına lokalize ronküs eşlik edebilir⁽¹⁾.

II) Primer tümörün toraks içi yayılımına bağlı semptom ve bulgular: Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla, sinir, organ, diyafragma ve göğüs duvarı tutulumuna ve bu tutulumlara bağlı semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır^(1-3,6).

Reküren larengeal sinir felci, %2-18 sıklıkta bildirilmiştir; sol reküren larengeal sinirin aort arkını çevreleyen yerleşimi nedeniyle, sol taraf tümörlerinde daha sık görülür ve ses kısıklığı ile bulgu verir, azalmış öksürük refleksine bağlı sekresyonların yeterince çıkarılamaması, artmış aspirasyon ve enfeksiyon riski doğurur⁽¹⁾.

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

Pankost tümörü ya da superior sulkus tümörleri, üst lob apeksinin brakial pleksusa yakın arka bölümünde yerleşir ve sıklıkla sekizinci servikal, birinci ve ikinci torakal sinir köklerini infiltrate eder. Sinir kökünün uyarısının dağıldığı bölgelerde, ağrı, cilt ısısında değişiklik, kas atrofisi görülebilir^(1,2). Radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu saptanabilir. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrı ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır^(1,2).

Horner sendromu, satellite ganglion ve sempatik zincirin tutulumuna bağlı; tek taraflı enoftalmi, miyozis, piptozis ve aynı taraflı yüz ve üst ekstremitelerde terleme az-

lığı veya kaybı (*anhidrozis*) ile karakterize bir sendromdur⁽¹⁾.

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

Plevra tutulumu akciğer kanserli olguların %8-15'e yakınında mevcuttur⁽¹⁾. Plevral sıvı tümörün direkt plevrayı invaze etmesine, mediastinal nodal tutulumla veya lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak oluşabilir, sıklıkla hemorajiktir, nefes darlığı yakınmasına neden olabilir, plevra sıvısı varlığı kötü prognoz göstergesidir⁽³⁾. Plöretik göğüs ağrısı, plevral invazyonun erken dönemlerinde ortaya çıkar ve plevral sıvı oluşumu ile kaybolabilir.

Süperior vena kava obstrüksiyonunun etyolojisinden %46-75 akciğer kanserleri, özellikle küçük hücreli histolojik alt tipi sorumludur^(1,9,10). Obstrüksiyon tümörün direkt invazyonu veya genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodlarına bağlı olarak gelişir. Hastalarda; yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, göğüsün üst bölümlerinde, boyun, omuz ve kollarda kolleteral venlerde dilatasyon saptanır^(1,3,9,10). Baş ağrısı, özellikle öne doğru eğilme sırasında baş dönmesi, uyuşukluk, öksürük, yutma güçlüğü ve çift görme yakınmaları bulunabilir.

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

III) Primer tümörün toraks dışı yayılımına bağlı semptom ve bulgular: Akciğer kanserli hastaların, yaklaşık üçte birinde başvuru anında uzak metastazlara bağlı semptom ve bulgular mevcuttur, en sık uzak metastaz bölgeleri; kemik, karaciğer, adrenal bezler, santral sinir sistemi, kalp, perikard, böbrek, plevra, gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak dokulardır (*Tablo-2*)^(1,3,11).

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

Karaciğer metastazları sık olmakla birlikte, büyük ve çok sayıda metastaz varlığı dışında karaciğer fonksiyon-

testleri normaldir. Halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları mevcuttur. Karaciğer metastazı varlığı kötü prognoz göstergesidir⁽¹⁾.

Tablo 2. Akciğer kanserlerinde uzak metastaz bölgeleri^(1,3,11).

Bölge	Görülme sıklığı %
• Kemik	25
• Karaciğer	1-35
• Adrenal bezler	2-22
• Santral sinir sistemi	0-20
• Kalp-perikard	20
• Böbrek	10-15
• Plevra	8-15
• Gastrointestinal sistem	12
• Deri ve yumuşak dokular	1-3

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

İntrakranial metastazlar başvuru anında akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur, spinal kord metastazları daha nadirdir ve serebral metastazlarda birlikte bulunma eğilimindedir⁽¹⁾. Hastalarda, beyin metastazlarına bağlı, başağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptom ve bulgular, nöbet geçirme, konfüzyon, kişilik değişiklikleri görülebilir. Semptomatik beyin metastazlarının yaklaşık %50-60'ı akciğer kaynaklıdır^(12, 13).

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

Akciğer kanserli olgularda ekstratorasik metastaz taraması yapılması önerilen durumlar (Tablo 3)'de özetlenmiştir⁽¹⁾.

Tablo3. Akciğer kanserli olgularda sistemik metastaz araştırılması önerilen durumlar⁽¹⁾.

Semptom	Bulgu	Labaratuar Testleri
• Sistemik yakınmalar, kilo kaybı> 5 kg	• Lenfadenopati (>1 cm)	• Hematokrit <%40, erkeklerde
• Kas-iskelet sisteminde lokalize ağrı	• Ses kısıklığı, Vena kava superior sendromu	• Hematokrit <%35, kadınlarda
• Başağrısı, bayılma, nöbet geçirme, yeni oluşan mental durum değişikliği, ekstremitelerde güçsüzlük	• Kemik hassasiyeti	• Yüksek serum alkalen fosfat, transaminaz, γ- glutamyltransferaz düzeyleri
	• Hepatomegali (>13 cm)	
	• Fokal nörolojik bulgular, papilödem	
	• Yumuşak doku kitlesi	

I) Paraneoplastik sendromlar: Paraneoplastik sendromlar, malign hastalıklara bağlı olarak gelişen ancak primer yada metastatik tümörün direkt etkileri ile ilişkili

olmayan semptom ve bulgular grubudur. Ana mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da, tüm bronkojenik kanserli olguların %10'unda paraneoplastik sendrom görülmektedir⁽¹⁾. Paraneoplastik sendromlar, tümör boyutu ile ilişkili değildir. İlk başvuru yakınmaları paraneoplastik sendroma bağlı olabileceği gibi, hastalığın ileri evrelerinde yada nükslerle beraber de ortaya çıkabilir. Paraneoplastik sendromların, tümörün kendisi tarafından veya tümör yanıtı olarak salgılanan biyolojik olarak aktif maddeler (*polipeptit hormonlar, hormonebenzeri peptitler, antikor yada immune kompleksler, prostaglandinler veya sitokinler*) nedeniyle ortaya çıkabilir. Akciğer kanserli olgularda sık görülen paraneoplastik sendromlar (Tablo 4)'de özetlenmiştir⁽¹⁻³⁾.

Tablo 4. Akciğer kanserli olgularda görülen paraneoplastik sendromlar⁽¹⁻³⁾.

Endokrin	Hematolojik
• Uygunsuz ADH Sendromu	• Anemi
• Nonmetastatik hiperkalsemi	• Lökositoz
• Cushing sendromu	• Eozinofili
• Jinekoma	• Lökoid reaksiyon
• Hiperkalsitonemi	• Trombositoz
• Yüksek LSH, FSH	• Trombositopenik purpura
• Hipoglisemi	Koagülopatiler
• Hipertiroidi	• Dissemine İntravasküler koagülasyon
• Karsinoid sendrom	• Tromboflebit
Nörolojik	• Trombotik non-bakteriyel endokardit
• Subakut duyu nöropatisi	Metabolik
• Mononöritis multipleks	• Laktik asidoz
• İntestinal pseudo-obstrüksiyon	• Hiperürisemi
• Lambert-Eaton sendromu	• Hiperamilazemi
• Ensefalomyelit	Kollajen -vasküler
• Nektrotizan myelopati	• Dermatomyozit
• Kanser ilişkili retinopati	• Polimiyozit
İskelet sistemi	• SLE
• Hipertrofik osteoartriti	• Vaskülit
• Çomak parmak (clubbing)	Sistemik
Böbrek	• Ateş
• Glomerulonefrit	• Anoreksi
• Nefrotik sendrom	• Kaşeksi
	• Ortostatik hipotansiyon
	• Hipertansiyon

Uygunsuz ADH sendromu: Antidiüretik hormon hipotalamusta sentezlenir, pitüiter bezin posterior lobundan salgılanır serbest su miktarını azaltarak ekstraselüler sıvı komparmanının dengesinin sağlanmasından sorumludur. Akciğer kanserli hastaların %70'inde fazla miktarda ADH üretimi saptanır, ancak uygunsuz ADH sendromu sadece %1-5 hastada görülür. Uygunsuz ADH sendromuna bağlı hiponatremisi bulunan hastaların hepsinde yüksek serum ADH düzeyi bulunur^(14, 15). Atrial natriüretik peptit (ANP), ektopik olarak akciğer kanser hücreleri tarafından üretilebilen, böbrek tuz ve su tutulumunu etkileyen diğer bir hormondur, artmış ANP düzeyleri, natriürezis ile hiponatremiye neden olabilir^(1, 15).

Uygun ADH sendromu, sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserli olgularda, daha nadir olarak da diğer akciğer kanserlerinde saptanır^(1, 16). Belirtileri, konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, bilinç bulanıklığı ve komadır. Biyokimyasal olarak, azalmış serum sodyum düzeyi, azalmış plazma osmolalitesi, artmış idrar osmolalitesi ile birlikte devam eden idrar sodyum atılımı saptanır. Uygun ADH sendromlu küçük hücreli akciğer kanserli olguların %80'inde sitotoksik kemoterapi başlanması sonrası üç-dört haftadan daha kısa sürede düzelme gözlenir, ancak tümör progresyonu ile tekrar ortaya çıkabilir^(16, 17). Son yıllarda kemoterapi sonrası ortaya çıkan uygun ADH sendromu vakaları bildirilmiştir^(18, 19).

Nonmetastatik hiperkalsemi: Hiperkalsemi sıklıkla kemik metastazlarına sekonder olarak yada çeşitli tümör hücrelerinin parathormon-ilişkili peptid üretmesi nedeniyle oluşur^(20, 21). En sık skuamöz hücreli karsinomlarda görülür ve hastaların yaklaşık %15'inde hiperkalsemi mevcuttur. Hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, poliüri, susuzluk, dehidratasyon, konfüzyon ve sinirlilik bulunabilir⁽¹⁾.

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

Çomak Parmak ve Hiperτροφik Osteoarthropati: Çomak parmak ve hiperτροφik osteoarthropatinin kesin me-

kanizması bilinmemektedir; nörojenik, hormonal ve vasküler mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır^(22, 23). Tüm akciğer kanser tiplerinde görülebilir, skuamöz ve adenokarsinomda daha sık, küçük hücreli karsinomda daha nadir görülürler. Çomak parmak, hiperτροφik artropatiye kıyasla daha siktir, yapılan bir çalışmada; akciğer kanserli 111 olgunun %29'unda çomak parmak tespit edilmiş, kadınlarda daha sık görüldüğü (*kadın=%40; erkek=%19*) ve en sık küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ile (*küçük hücreli dışı=%35; küçük hücreli=%4*) birliktelik gösterdiği belirtilmiştir⁽²⁴⁾. Hiperτροφik osteoarthropati küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların %5'inden azında görülür; sıklıkla dirsek, diz ve bilekte ağırlı artropati, artrit ve uzun kemiklerin distal bölgelerinde yeni kemik formasyonu ile karakterizedir^(25, 26). Clubbing ve hiperτροφik artropati bulguları primer tümörün tedavisi ile geriler⁽¹⁾.

Nörolojik Sendromlar: Akciğer kanserli olgularda çok çeşitli nörolojik sendromlar görülebilir. Nörolojik paraneoplastik sendrom tanısı, elektrolit dengesizliği, metastatik hastalık, serebral ve spinal vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç toksisteleri gibi diğer nedenler dışlandıktan sonra koyulabilir⁽¹⁾. Küçük hücreli karsinom otoimmün paraneoplastik nörolojik sendromların en sık görüldüğü akciğer kanseridir. Lambert-Eaton miyastenik sendromu, periferik nöropati, kortikal serebellar dejenerasyon ve diğer birçok santral sinir sistemi sendromu, bu başlık altında sayılabilir^(27, 28). Bu sendromların bazılarında serum yada beyin-omurilik sıvısında antikor varlığı saptanmıştır, paraneoplastik nörolojik sendromların erken tanınması primer tümörün erken tanı ve tedavisine yardımcı olabilir^(2, 29).

KAYNAKLAR

- (1) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. 2003 Jan; 123 (1 Suppl): 97S-104S.
- (2) Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May; 143 (5 Suppl): e121S-e141S.
- (3) TTD Rehber. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi 2006.
- (4) Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. 2004 Dec; 24 (6): 898-904.
- (5) Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). 2007 Sep; 132 (3 Suppl): 149S-160S.
- (6) Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. 2007 Jan 1; 75 (1): 56-63.

- (7) Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population-based case-control study. 2005 Dec; 60 (12): 1059-65.
- (8) Köktürk N, Çiftçi UT, Yeğin D ve ark. Akciğer kanserli olgularımızda semptomatolojik, radyolojik ve endoskopik bulguların histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*, 2004; 5 (3): 143-7.
- (9) Abner A. Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. *Chest* 1993; 103 (4 Suppl): 394-97.
- (10) Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. 2011 May; 56 (5): 653-66.
- (11) Ökten F, Özcan A, Önal M, Şimşek C. İkiyüzsekiz akciğer kanseri olgusunda uzak metastazların değerlendirilmesi. *Solumum Hastalıkları* 2005; 16: 60-65.
- (12) Agazzi S, Pampallona S, Pica A, et al. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour. 2004 Feb; 146 (2): 153-7.
- (13) Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. 2005 Jun; 31 (4): 247-55.
- (14) Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, Venzon D, Richardson GE. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. 1997 Nov; 156 (5): 1669-78.
- (15) Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. 2006 Feb 1; 12 (3 Pt 1): 888-96.
- (16) Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. . Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. 2006 Aug; 53 (2): 211-5.
- (17) List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. 1986 Aug; 4 (8): 1191-8.
- (18) Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. 2000 Aug; 11 (8): 1061-5.
- (19) Saintigny P, Chouahnia K, Cohen R, Pailler MC, Brechot JM, Morere JF, Breau JL. Tumor lysis associated with sudden onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. 2007 Jan; 8 (4): 282-4.
- (20) Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein: biochemistry and molecular biology. 1991; 26 (3-4): 377-95.
- (21) Rabbani SA. Molecular mechanism of action of parathyroid hormone related peptide in hypercalcemia of malignancy: therapeutic strategies (review). 2000 Jan; 16 (1): 197-206.
- (22) Silveri F, Carlino G, Cervini C. The "endothelium/platelet unit" in hypertrophic osteoarthropathy. 1992 May-Jun; 10 Suppl 7: 61-6.
- (23) Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, et al. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. 2000 Jan-Feb; 18 (1): 57-62.
- (24) Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. 1998 Dec; 114 (6): 1535-7.
- (25) Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H, Abe K, Nakanishi Y. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. 2010 Jul; 15 (5): 809-12.
- (26) Ito T, Goto K, Yoh K, Niho S, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. 2010 Jul; 5 (7): 976-80.
- (27) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 1997 Aug; 120 (Pt 8): 1279-300.
- (28) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. 1999 Jan 9; 353 (9147): 117-8.
- (29) Braik T, Evans AT, Telfer M, McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. 2010 Oct; 340 (4): 301-8.



KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDA PATOLOJİNİN DEĞİŞEN ROLÜ

Dr. Şebnem Batur, Dr. Büge Öz

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Son yıllarda akciğer karsinomlarında, özellikle primer adenokarsinomların tanısı ve tedavide yaklaşımlarında önemli değişiklikler gerçekleşmektedir. Akciğer karsinomlarının histopatolojik sınıflamasında yalnızca 'küçük hücreli karsinom' ve 'küçük hücreli dışı karsinom' (KHDAK) ayrımı artık yeterli değildir, KHDAK'larında alt grup ayırımının yapılması, hastaların tedavisinin planlanmasında ve prognozunda etkilidir. Bu nedenle, ortak terminoloji ve tanı kriterleri vaadedilen, küçük biyopsi ile tanı alacak, rezekte edilemeyecek tümör dokularında yapılacak immünohistokimyasal ve moleküler çalışmaları da kapsayan yeni akciğer tümörleri sınıflaması yapılmıştır. Bu yazıda akciğer KHDAK'larının yeni sınıflaması, alt gruplarının patolojik tanı kriterleri ve tanı sonrasında rutine girmiş ve gelecek vadedilen, hastaların tedavilerini yönlendirebilecek moleküler çalışmalar özetlenmeye çalışılmıştır.

Abstract

In recent years, significant changes have been made in the diagnosis and treatment approaches of lung carcinomas, especially primary adenocarcinomas. In the histopathological classification of lung carcinomas, only the distinction between 'small cell carcinoma' and 'non-small cell carcinoma' (NSCLC) is no longer sufficient. Subgroup discrimination in NSCLC is effective in the planning and prognosis of patients. For this reason, new lung tumors have been classified, including immunohistochemical and molecular studies in non-resectable tumor tissues that can be diagnosed by small biopsy, promising common terminology and diagnostic criteria. In this article, new classification of lung NSCLC, pathological diagnostic criteria of subgroups and routine after diagnosis and molecular studies that can guide the treatment of patients in future are tried to be summarized.

Akciğer kanserinde, tümörlerin morfolojik ve immünofenotipik özelliklerine dayanan sınıflamalar, tedaviyi yönlendiren moleküler özelliklerin de tanımlanması ile güncellenmektedir. 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Akciğer Tümörleri sınıflaması, sadece rezeksiyon materyallerinde saptanan tümörlerde ideale yakın uygulanabilmekte, tümörün patolojik ve biyolojik özelliklerini birlikte yansıtmamaktadır. Son yıllarda tümör genetiği ile ilgili çok önemli gelişmelerin olması ve bunların tedavide kullanılması eski sınıflamadaki eksikliklerin tamamlandığı yeni sınıflamayı ortaya çıkarmıştır.

www.kanservakfi.com

Günümüzde akciğer tümörleri sınıflamasında 2015 DSÖ sınıflamasını kullanıyoruz. Bu sınıflama 2011 yılında yayınlanan IASLC/ATS/ERS (Uluslararası Akciğer Kanser Çalışma Grubu/ Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği) sınıflamasına benzer özelliklere sahip olduğundan benimsenmesi kolay olmuştur⁽¹⁻³⁾.

Bu yazıda küçük hücre dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) yeni sınıflama ile birlikte gündeme gelen temel değişiklikler ve KHDAK'larında moleküler testlerde yeni gelişmeler kısaca anlatılacak ve tanı sonrasında

rutine girmiş ve gelecek vadede, hastaların tedavilerini yönlendirebilecek moleküler çalışmalar özetlenmeye çalışılacaktır.

Küçük Hücre Dışı Akciğer Karsinomlarında Yeni Sınıflama ile Birlikte Gündeme Gelen Temel Değişiklikler

1. 2015 sınıflaması sitolojik materyalleri ve küçük biopsileri baz almaktadır.

Bu sınıflamada tümör rezeksiyonları için kullanılan terminoloji ile küçük biyopsilerde ve sitolojide benzer morfolojideki tümörler için kullanılan terminolojide ayırım gözetilmesi konusu üzerinde birleşmiştir.

2. En büyük değişiklik adenokarsinomların sınıflandırmasında yapılmış ve yeni alt başlıklar eklenmiştir. “*Bronkioloalveoler karsinom*” yerine, tümörün özelliklerine göre “*in situ adenokarsinom*”, “*minimal invaziv adenokarsinom*” ve “*lepidik baskın adenokarsinom*” tanımlamalarının kullanılması kararlaştırılmıştır

3. Skuamöz hücreli karsinomlarda alt tipler belirlenmiştir

4. Büyük hücreli karsinom tanısının rezeksiyon materyallerinde kullanılması benimsenmiştir.

5. Nöroendokrin tümörler aynı başlık altında toplanmıştır

6. Yeni tümörler eklenmiştir⁽¹⁻³⁾.

2015 DSÖ Akciğer Tümör Sınıflandırması (*Tablo 1*)’de gösterilmiştir.

Küçük Biopsiler Ve Sitolojik Materyaller

Küçük biyopsi örneklerinde ya da sitolojik materyallerde kesin tanı vermek zor olabilir. Bu materyallerde dikkat edilmesi gereken en önemli konu, dokunun tasarruflu kullanımudur. Küçük biyopsilerde alt tip tayini için gereğinden fazla immünohistokimya inceleme yapılması durumunda hastanın tedavisi için gerekli olabilecek moleküler testler için yeterli tümör doku örneği kalmayabilir. Adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom yönünde farklılaşma göstermeyen KHDAK ayırıcı tanısında adenokarsinomlar için TTF-1, skuamöz hücreli karsinom için p40 veya p63 gibi nükleer reaksiyonu veren iki antikor kullanılması önerilmektedir. (*Resim 1-2*) Bunlarla ayırıcı tanı yapılmadığı durumda “*Küçük hücreli dışı karsinom, spesifiye edilemeyen tip*” terminolojisi kullanılabilir⁽¹⁻⁴⁾. Küçük biyopsi ve sitolojik materyallerde raporlama önerisi (*Tablo 2*)’de gösterilmiştir.

Sitolojik materyallerde immünohistokimya uygulayabilmek için hücre bloğuna ihtiyaç vardır. Bu nedenle sitolojik materyal ile tanıya gidilmesi durumunda immün-

histokimya uygulaması için hücre bloğu oluşturabilecek kadar materyal elde edilmesi sağlanmaya çalışılmalıdır.

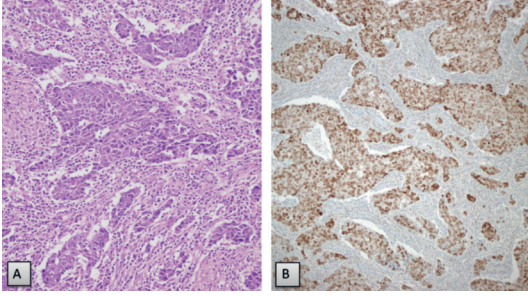
Tablo 1. 2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflaması

EPİTELYAL TÜMÖRLER
Adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom*
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom*
Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom*
Mikst invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fetal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom*
Minimal invaziv adenokarsinom* (3 cm lepidik patern, 5mm invazyon)
- Müsinöz - Nonmüsinöz
Preinvaziv lezyonlar
<i>Atipik adenomatöz hiperplazi</i>
<i>Adenokarsinoma in situ*</i> (3cm)
- Müsinöz - Nonmüsinöz
Skuamöz hücreli karsinom
Keratinize skuamöz hücreli karsinom*
Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom*
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom*
Preinvaziv lezyon
<i>İn situ skuamöz hücreli karsinom</i>
Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
Preinvaziv lezyon
<i>Difüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</i>
Büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Pleomorfik karsinom
İğsi hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom
Diğer ve sınıflandırılmayanlar
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Nut karsinom*
Tükürük bezi tipi tümörler
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-myoepitelyal karsinom

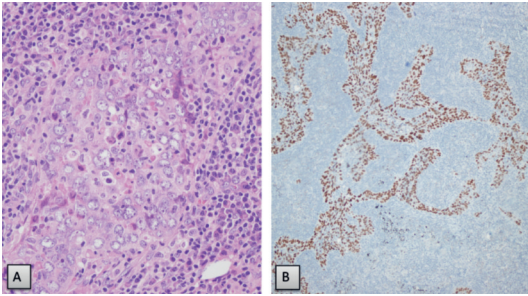
*Yeni eklenen tipler

Tablo 2. Küçük biyopsi/ sitolojik materyal raporlama önerisi

• Skuamöz hücreli karsinom (=Morfoloji yeterli bulgu içeriyor)
• Adenokarsinom (=Morfoloji yeterli bulgu içeriyor)
• KHDAK (morfoloji tek başına yetersiz; epikriz yada yorumla birlikte)
• İHK sonuçları ile öncelikle Adenokarsinom,
• İHK sonuçları ile öncelikle Skuamöz hücreli karsinom
• KHDAK -spesifiye edilemeyen tip (İmmünohistokimya uygulanamamış/ İHK sonuçları altıipleme yetmemiş ise)



(A) Akciğerde az diferansiye küçük hücreli dışı karsinom infiltrasyonu (HE x 200). (B) Tümör hücrelerinde yaygın nükleer TTF1 pozitifliği (TTF1x 200). Adenokarsinomu desteklemektedir.



(A) Akciğerde az diferansiye küçük hücreli dışı karsinom infiltrasyonu (HE x 400). (B) Tümör hücrelerinde yaygın nükleer p40 pozitifliği (p40x 200). Skuamöz hücreli karsinomu desteklemektedir.

Patolojik incelemede p63 ile pozitifliği değerlendirirken dikkatli olunmalıdır; p63 ile adenokarsinomlarda da az miktarda hücrede pozitif boyanma saptanabilir. Bu nedenle fokal bir boyanma izleniyorsa bunu skuamöz hücreli karsinom tanısı vermek için yeterli kabul etmemek gerekir. Ayrıca tüm akciğer kaynaklı adenokarsinomlar TTF-1 pozitif değildir; bu primer antikor ile boyanma izlenmemesi akciğer kaynaklı adenokarsinom olasılığını kesin keza ekarte etmez. Literatürde akciğer kaynaklı adenokarsinomlarının yaklaşık %90'ı TTF-1 ve/veya NapsinA ile pozitif bulunmuştur^(2,5-8).

Adenokarsinomlar

En önemli değişiklik, bronkioloalveoler karsinom (BAK) terminolojisinin kaldırılması olmuş, bunun yerini lepidik terimi almıştır. Tümörün büyüklüğüne ve invazyon alanına göre üç ayrı başlık tanımlanmıştır: In situ adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom. Bunlar rezeksiyon tanıları olup küçük biopsi materyallerinde tanı olarak verilmemelidir⁽¹⁻²⁾.

1. İn situ adenokarsinomlar çapı 3 cm, stromal, vas-küler ve plevral invazyonu olmayan tümörlerdir.

2. Minimal invaziv adenokarsinomlar çapı 3 cm, stromal invazyonu 5 mm, lepidik patern baskın tümörlerdir. Lenfatik, kan damarı ve plevra invazyonu, hava yolu ile yayılım, tümör nekrozu varsa bu tanı konamaz.

3. Lepidik baskın adenokarsinom çapı >3 cm, stromal invazyonu >5 mm intraalveoler gelişim gösteren tümörlerdir.

İn situ adenokarsinomlar ve minimal invaziv adenokarsinomların iyi prognozlu oldukları, 5 yıllık yaşam beklentisinin %100 olduğu, hemen daima 2-3cm boyutlu tümörlerde doğrulanmıştır. Bu olgularda sadece cerrahi yeterli tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak boyutu 2-3 cm'den sadece birkaç mm büyük olan, aynı morfolojiye sahip tümörlerde nasıl davranılacağına henüz yeterli kanıtı bulunmamaktadır. Bu konuda yeterli veri toplanana kadar 3cm'den büyük lepidik patern üstünlüklü tümörlerde invaziv alanın boyutunun rapora ayrıca ilave edilmesi önerilmektedir^(1,2,9).

İnvaziv adenokarsinomlar tümördeki baskın gelişim paternine göre alt başlıklarla ifade edilmektedir. 1-Lepidik 2- Asiner 3- Papiller 4- Mikropapiller 5- Solid. Her bir komponent en az %5 oranında olmalıdır. Lepidik patern iyi diferansiye (*grade 1*), asiner ve papiller patern orta derecede diferansiye (*grade 2*), solid ve mikropapiller patern az diferansiye (*grade 3*) tümörlerdir. En sık görülen baskın patern asiner paterndir. Mikropapiller ve solid patern daha agresiv gidişlidir^(2,10,11). Kribriform patern olan daha az diferansiye asiner patern ve hava boşlukları ile tümör yayılımı ise kötü prognostik parametreler olup patoloji raporunda belirtilmelidir⁽¹²⁾.

Skuamöz Hücreli Karsinomlar

2015 DSÖ sınıflamasında bazı yenilikler gelmiştir. Eski sınıflamada yer alan papiller, berrak hücreli, küçük hücreli alt tipler kaldırılmıştır. Yeni sınıflandırmada keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt tipler yer almaktadır⁽²⁾. Keratinize skuamöz hücreli karsinom tanısı vermek için herhangi bir oran vermeye gerek yoktur. Küçük bir keratinizasyon odağı görmek yeterlidir.

Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom tanısında p40, p63 ve CK5/6 ya göre daha spesifik bir immünohistokimyasal belirteçtir. Diğer küçük hücreli dışı karsinomlarda fokal boyanmalar görülebileceğinden difüz pozitif boyanma görülmesi durumunda skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilmesi doğru olacaktır^(2,7).

Bazaloid tip demek için tümörün %50'sinin bazaloid paternde olması gerekmektedir. Bu tümörler oldukça nadir olup konu ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte diğer küçük hücreli dışı karsinomlardan daha kötü prognozlu oldukları düşünülmektedir⁽²⁾. Hava yolu ile yayılım skuamöz hücreli karsinomlar için de kötü prognostik parametredir⁽¹³⁾.

Nöroendokrin Tümörler

Pulmoner nöroendokrin tümörler tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom (*BHNEK*) ve küçük hücreli karsinomdan (*KHK*) oluşmaktadır. Sitomorfolojik ve prognostik özelliklerle birlikte düşük dereceli (*tipik karsinoid*), intermediate dereceli (*atipik karsinoid*), yüksek dereceli (*KHK, BHNEK*) olarak sınıflandırılabilir. Karsinoid tümör boyutları 0,5-10 cm arasında değişmektedir. 0,5 cm altındaki nodüler nöroendokrin proliferasyonlar tümörlet olarak tanımlanır.

Tanı için nöroendokrin morfoloji yanı sıra immünohistokimyasal olarak da nöroendokrin belirteçlerle (*sinaptofizin, kromogranin, CD56 vb*) ekspresyonun gösterilmesi gerekir. İmmünohistokimya paneline Ki67 eklenmesi de önerilmektedir.

Sitoloji materyalinde ve küçük biyopsilerde tipik-atipik karsinoid ayırımı her zaman yapılamaz. Düşük ve yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerin ayırımında Ki 67 proliferasyon indeksinden yararlanılır^(1, 2, 14-16).

Büyük Hücreli Karsinomlar

DSÖ 2015 sınıflamasında yeniden tanımlanmış olup bu tanının yalnızca rezeksiyon materyallerinde kullanılması gündeme gelmiştir. Bu tümörler adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom morfolojisi içermez. Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin karsinomlar için kullanılan immünohistokimyasal belirteçler yanı sıra müsin boyaları ile de negatiftir^(1, 2).

Tablo 3. Nöroendokrin Tümörlerde Ayırıcı Tanı

	Tipik karsinoid	Atipik karsinoid	BHNEK	KHK
Sigara ilişkisi	Yok	Değişken	Var	Var
Mitoz/mm2	0-1	2-10	>10	>10
Nekroz	Yok	Fokal	Var	Var
Ki67	<%5	<%20	%40-80	%50-80

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Moleküler Testlerde Yeni Gelişmeler ve Tedavi Seçiminde Patoloğa Düşen Görevler

Son yıllarda pek çok kanser türünde kişiye özgü tedavi seçeneklerinde çok önemli gelişmeler yaşanmıştır. Hedefe yönelik tedavide kullanılan ajanlar konvansiyonel onkolojik ajanlara oranla daha etkin olup daha az toksik etkiye sahiptir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Akciğer kanseri genetik bozuklukların en fazla olduğu kanserlerden biri olup moleküler patogenezi karmaşık ve heterojendir. Akciğer kanser hücreleri pek çok kromozomal anormallikler içerir: mutasyon, amplifikasyon, insersiyon, delesyon, translokasyon, yeniden düzenlenme vb. EGFR, KRAS, BRAF, MEK, HER2,

ALK, ROS1, MET, RET, FGFR1, DDR2 akciğer kanserinde önemli rol oynayan onkogenlerdir. Kanser hücreleri birçok mutasyona sahip olabilir, ancak bunlardan sadece birkaçı doğrudan kanser sürecine dahil olmaktadır. Bu mutasyonlar, bir kanser hücresinin büyümesini ve gelişimini yönlendiren anormal proteinlerin üretimine yol açar. Bu anormal proteinler, kanserin büyümesini ve yayılmasını "*tetikler*" ve bu nedenle üretimlerinden sorumlu genetik mutasyonlara "*sürücü (driver) mutasyonları*" denir⁽²⁰⁻²²⁾.

KHDAK'larında bu alandaki ilk gelişme Epidermal Growth Faktör Reseptörü (*EGFR*) genindeki bazı mutasyonların, seçici Tirozin Kinaz İnhibitörü (*TKI*) için hedef olduğu, bu mutasyonlara sahip olgularda küçük moleküllü TKI olan Erlotinib ve Gefitinib isimli ajanlara yanıt verdiği gösterilmiştir⁽²³⁻²⁶⁾.

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık yarısında birbirini dışlayan tek bir yönlendirici mutasyon olduğunu gösteren pek çok çalışma yayınlanmıştır. Ancak %40'ındaki yönlendirici genetik değişiklikler hala bilinmemektedir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

KHDAK'larında belirlenmiş moleküler hedefler, rutin klinik uygulamaları destekleyen önemli verilere sahip olan hedeflerdir. Bunlar; EGFR mutasyonları, ALK füzyonları, ROS1 füzyonları, BRAF mutasyonları, PD-L1 ekspresyonu. Gelişmekte olan moleküler hedefler, akciğer kanser patogenezi rollerini destekleyen önemli kanıtları olan ancak halen aktif klinik araştırmada hedefe yönelik tedavi ajanları olan hedeflerdir. Bunlar NTRK1/3 füzyonları, MET mutasyonları, NRG1, FGFR füzyonları, EGFR füzyonları, MEK mutasyonları, HER2 mutasyonları, AKT mutasyonları, PIK3CA mutasyonları, RICTOR amplifikasyonu, DLL3 ekspresyonu. Zorlayıcı moleküler hedefler, akciğer kanseri patogenezi önemi olan ancak ilaçların başarısız olduğu veya henüz bulunmadığı hedeflerdir. Bu hedefler, KRAS mutasyonu, NRAS mutasyonu, p53 mutasyonu, MYC amplifikasyonu ve benzerleridir^(20, 27).

EGFR

EGFR geni kromozom 7p12-13'e lokalize olup hücre dışı epidermal büyüme faktörü bağlama alanı ve hücre çoğalmasını kontrol etmek için sinyal yollarını düzenleyen hücre içi bir tirozin kinaz alanı olan bir transmembran glikoproteinidir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü ligandına bağlanma, çeşitli sinyal iletim basamaklarını tetikleyen intrinsik tirozin / kinaz aktivitesi ile otofosforilasyon ile sonuçlanır. EGFR hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, anjiyogenez ve metastazın düzenlenmesinde rol alır. (*netten*)

Bir EGFR mutasyonu, tek bir gen anormalliğini ifade etmez. Aksine, hem mutasyon tipinde hem de bir gendeki mutasyonun konumunda değişiklik gösteren birçok farklı EGFR mutasyonu vardır. Başka bir deyişle, EGFR'nin genetik olarak değiştirilmesinin birçok yolu vardır⁽²⁸⁾.

EGFR'deki mutasyonlar, 18 ila 21 ekzonunda farklı yerlerde ortaya çıkabilir. En yaygın EGFR mutasyonları (yaklaşık yüzde 90) ya ekson 19 delesyonları ya da ekson 21 L858 nokta mutasyonlarıdır. Bu tümörlerin tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt oranları yaklaşık %70 dir⁽¹⁷⁻²⁹⁾.

EGFR mutasyonları akciğer adenokarsinomlarında ikinci sıklıktaki mutasyondur. EGFR mutasyonları özellikle sigara içmemiş ya da az içmiş, Asya etnik kökenli, kadın hastalarda oldukça sık (yaklaşık %40) saptanırken, yine sigara içmemiş yada az içmiş batı toplumlarında %10-15 oranında görülmektedir. Histopatolojik olarak en sık lepidik, papiller ve mikropapiller patern adenokarsinomlarda görülür. Hasta açısından bakıldığında hiçbir histomorfolojik ve klinik özellik mutasyon statüsünü saptamakta kesin prediksyon kriteri olamaz. Bu noktada adenokarsinom moleküler mutasyon tayininde histolojik alt tipin ön seçici olacağını söylemenin yanlış olduğu bir dizi çalışmacı tarafından vurgulanmaktadır⁽³⁰⁻³⁹⁾. EGFR için hedefe yönelik tedavi uygulanacak hastaların seçiminde moleküler EGFR testi klinik özelliklerden bağımsız olarak ve adenokarsinom dışlanamadığında mutlaka yapılmalıdır.

TKI ile tedavi edilen hastalarda ya baştan (primer) yada önce etkin olan TKI tedavisinin 6-12 aylarında gelişen (sekonder) direnç görülebilir. Primer direnç ile ilişkili olduğu bildirilen genetik değişiklikler KRAS mutasyonu, farklı EGFR mutasyon tipi (öz. Exon 20'de insersiyon), BRAF mutasyonudur. Sekonder direnç ise sıklıkla ikincil EGFR mutasyonları (T790M) ya da MET amplifikasyonu ile birlikte görülebilmektedir^(17,40).

KRAS

Akcığer adenokarsinomlarında en fazla saptanan mutasyon, KRAS mutasyonudur. (yaklaşık %25 oranında) Batı toplumlarında, sigara içenlerde, erkeklerde ve histopatolojik olarak müsinoz adenokarsinomlarda sık görülür. KHDAK'larında 2. kromozomda Egzon 12-13'de en siktir⁽¹⁷⁾.

KRAS mutasyonu görülen akciğer adenokarsinomlarına karşı etkili tedaviler henüz geliştirilmemiştir Ancak KRAS mutasyonu pozitifliği TKI'lerine dirençli, kötü prognoz gösteren (medyan sağkalımı 2.41 yıl) hastalık anlamına gelmektedir. Bu nedenlerle KHDAK'lu

hastalarda tedavi planlanırken KRAS durumunun belirlenmesi için kesinleşmiş uygulama yoktur. Kişiselleştirilmiş tedaviye ilişkin tüm klinik ilerlemelere rağmen, KRAS KHDAK'larında çok iyi bilinen ve oldukça yaygın görülen bir tümör sürücüsü mutasyonu olmasına rağmen, farmakolojik inhibitörlere karşı dirençli olmaya devam ettiğinden, bu konuda oldukça belirgin ve karşılanmamış bir klinik ihtiyaç vardır⁽⁴¹⁾.

EGFR ve KRAS mutasyonu KHDAK hastalarında DNA bazlı genetik çalışmalar ile tayin edilmelidir. En yaygın kullanılanı Direkt Sekanslama yöntemidir. Sekanslama yöntemi 18-21. egzonlar üzerindeki tanımlanmış ve henüz tanımlanmamış tüm mutasyonları saptayabilen ve nispeten ucuz bir yöntem olmakla birlikte harcanan işgücü açısından maliyetli ve materyalde tümör DNA yüzdesinin yüksek olmasını gerektiren bir yöntemdir. Bu nedenle bilinen mutasyonları inceleyebilen ancak kısa sürede sonuç veren ve patolojik DNA miktarının az olduğu durumlarda bile hassasiyetle sonuç verebilen kapalı sistem moleküler test yöntemleri geliştirilmiştir^(17,42). Tüm genlerin eş zamanlı analizi hem karmaşık bir olaydır ve hem de geniş kapsamlı teknolojiler gerektirmektedir. Günümüzde yeni nesil dizileme (ing: 'next-generation sequencing', NGS) teknolojileri; DNA, RNA, mikro-RNA gibi hücre içerisindeki moleküller hakkında düşük maliyetle, hızlı ve paralel olarak çok büyük miktarda veri elde edilmesini sağlamaktadır⁽⁴³⁾.

ALK

KHDAK'lu hastaların hedefe yönelik tedavi seçiminde ikinci önemli genetik araştırmadır. Tirozin kinaz reseptörü olan ALK ile EML4 ün (Ekinoderm Mikrotübül ilişkili protein 4) füzyonu sonucu oluşan EML4-ALK akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %3-5'inde saptanmaktadır. ALK kromozom 2'de kodlanmaktadır. ALK aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile ilişkilidir⁽¹⁷⁾.

ALK mutasyonu genç, sigara içmemiş hastalarda daha siktir. Histopatolojik olarak solid büyüme paternli, taşlı yüzük hücreli ve müsinoz adenokarsinomlarda daha fazla izlenir. ALK mutant KHDAK'lu hastalar ALK inhibitörü olan krizotinib'e iyi yanıt vermiştir. İlacın FDA onayıyla birlikte, seçilecek hastalarda tetkik için en uygun yöntem olarak Floresan İn Situ Hibridizasyonu (FISH), FDA tarafından 'altın standart' olarak onaylanmıştır^(17,44-49).

ROS1

İnsülin reseptör ailesinden olan ROS1, bir transmembran tirozin kinaz reseptörü kodlar ve ALK ile benzerlik

gösterir. ROS 1 rearanjmanları akciğer adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür. ROS1 aktivasyonu sonucu PI3K/ AKT/ mTOR, STAT3 ve RAS/ MAPK/ERK sinyal yollarına ileti olur. ROS1 akciğer adenokarsinomlarında değişik gen bölgeleri ile (*en sık CD74-ROS1 ve SLC34A2-ROS1 partnerleriyle*) füzyon oluşturarak mutant hale gelir ve yine en kolay FİSH yöntemi ile tetkik edilebilir. Genç hastalarda ve sigara içmemiş ya da az içmiş hasta popülasyonunda daha siktir. ROS1 mutasyonu olan olgular ALK inhibitörlerine hassas olup Krizotinib tedavisinden yanıt alabildikleri bildirilmektedir⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

BRAF

BRAF serin treonin protein kinaz ailesindedir. RAF kinazları hücre proliferasyonu, farklılaşması ve transkripsiyonel düzenlemeyi içeren bir çok hücrenel süreçte merkezi sinyal yolağında yer alan MAPK sinyal kaskadındaki ana mediatörlerdir. BRAF mutasyonu proliferatif yolu ve MAPK2 ve MAPK3 ü aktive ederek tümörogenezi uyarır^(61, 62). Bunun sonucunda TKI'lerine yanıt azalacaktır. BRAF mutasyonu akciğer adenokarsinomlu hastalarda %1-3 oranında görülmektedir. Sigara içen hastalarda daha siktir. Daha çok papiller tip adenokarsinom ile birlikte görülmektedir. Malign melanomda olduğu gibi tirozin kinaz domain egzon 15 de (*V600E*) ve egzon 11de mutasyon gösterilmiştir. Tümör dokusundan DNA bazlı genetik incelemeler ile araştırılmalıdır^(49, 52-57).

MET

MET (*Mezenkimal Epitelyal Transisyon Faktörü*) TK aktivitesinde onkoprotein olarak rol oynayan bir transmembran reseptördür. RAS/RAF/MEK ve PI3K/ AKT/mTOR yolağının aktivasyonunda "*downregülasyon*" rolü vardır. MET aktivasyonu artmış protein ekspresyonu, amplifikasyonu ve mutasyonları içerir. MET gen overekspresyonu, amplifikasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu ve bu hasta gruplarının Krizotinib tedavisine yanıt verdiğine dair yayınlar mevcuttur. Ayrıca MET amplifikasyonu sekonder TKI direncinde rol oynar^(17, 57, 58). EGFR mutasyonu ve MET amplifikasyonu diğerlerinden farklı olarak birbirini dışlayan değil, bir arada görülebilen mutasyonlardır⁽¹⁷⁾.

MET amplifikasyonu tümör dokusunda FİSH yöntemi ile saptanabilir. Seçilmemiş KHDAK popülasyonunda %3-5 oranında görülmektedir. Oranlar skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom hastalarında benzerdir.

MET ekzon 14 atlama mutasyonunun potansiyel onkojenik hedef olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonları olan hastalarda MET hedefleyen TKI tedavisine yanıtın

daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonların sarkomatoid alt tipte daha sık görüldüğü bildirilmiştir^(59, 60).

RET

RET içeren gen yeniden düzenlemeleri KHDAKlarda yaklaşık %1-2 oranında saptanmıştır. RET ile çoklu füzyon ortakları tanılanmıştır. En yaygın füzyon partneri kinesin ailesi 5B genini (*KIF5B*) içermektedir. RET mutasyonu sıklıkla genç, sigara içmeyen adenokarsinomlu hastalarda saptanır⁽⁴⁹⁾.

HER2

HER2 (*HER2 / neu veya ERBB2*), HER1 (*EGFR ve-ya ERBB1*), HER3 ve HER41'i içeren insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (*HER*) reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Aktivasyonu sonucu ve PI3K / AKT ve RAS / MAP / MEK yollarına sinyal iletimi olur. HER2 mutasyonu KHDAK'larında %2-4 oranında saptanır. KHDAK de en yaygın mutasyonu egzon 20'de inframe insersiyondur (*A775 G776insYVMA*) DNA bazlı genetik incelemelerle ortaya konulabilir. En sık lepidik paternle birliktelik gösterir. Sigara içmemiş, kadın hastalarda daha siktir⁽⁶¹⁻⁶²⁾.

FGFR1

FGFR1 membran tirozin kinaz reseptörüdür. MAPK ve PI3K yollarının aktivasyonu hücre proliferasyonu ve angiogenezi düzenler. FGFR1 amplifikasyonu skuamöz hücreli karsinomu olan hastaların %21'inde, adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %3'ünde saptanmıştır^(63, 64).

DDR2

Discoidin domain reseptör 2, kollajene bağlanan ve hücre proliferasyonu ve yaşamının düzenlenmesinde rol oynayan membrana bağlı tirozin kinaz reseptörüdür. DDR2 mutasyonları skuamöz hücreli karsinomu olan hastaların yaklaşık %4'ünde saptanmıştır⁽⁶⁴⁾.

PD-1/ PD-L1

PD-1/ PD-L1 (*programmed cell death1/ programmed cell death ligand1*) yolağı tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını engelleyerek tümörün gelişimine neden olan mekanizmalardan biridir. Bu yolağın blokajı temeline dayanan immunoterapiler son yılların en önemli tartışma konularından biri olmuştur⁽⁶⁵⁾.

PD-L1, B7 ligand ailesine ait tip bir transmembran proteindir (*B7-H1*). PD-L1'in immünohistokimyasal boyama ile ekspresyonunun değerlendirilmesi, PD- L 1 in-

hibitörleri kullanılabilir hastaları seçmede temel strateji olmuştur⁽⁶⁶⁾.

PD-L1, KHDAK hastalarında sigara içenlerde daha yüksek oranda pozitifdir. Ayrıca p53 ve KRAS mutasyonları ile birliktelik gösterebilir. PD-L1 pozitifliği KHDAK'larında çoğunlukla kötü prognozla ilişkilidir. Adenokarsinom ve SKHK olgularında PD-L1 pozitifliği karşılaştırıldığında eşit pozitiflik oranı bildirilmektedir.

Tümörlerdeki PD-L1 pozitifitesi heterojendir. Bu nedenle mümkün olan en büyük tümör alanından çalışılma yapılmalıdır. İmmünoterapi düşünülen hastanın en 100 hücre içeren ve en güncel olan doku biyopsisi PD-L1 testi için tercih edilmelidir.

Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu yüksek olan (%50) hastalarda anti PD-1/ anti PD-L1 immünoterapötik ilaçlarla oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Farklı ilaçlar için farklı immünohistokimya klonları (SP263, 22C3, 28,8 vb) mevcuttur. Ayrıca her ilaç için farklı eşik değer önerileri vardır⁽⁶⁶⁻⁷¹⁾. Patoloğun, raporunda hangi primer antikoru hangi platformla uyguladığını, tümör hücrelerinde ve TİL de pozitiflik durumunu belirtmesi gerekmektedir.

PD-L1 immünoterapi için en yaygın kullanılan biyobelirteç olmasına karşın daha farklı belirteç arayışı da devam etmektedir. Diğer potansiyel biyobelirteçler tümörün inflamasyon yoğunluğu, tümör antijenlerinin yoğunluğu, tümör mutasyon yükü, mikrosatellit instablite durumu ve hastanın immün supresyon durumu şeklinde sıralanabilir⁽⁷²⁾.

Likid Biyopsi

Dolanan kanda bulunan tümöre ait DNA'nın plazmadan izolasyonu ve analizi işlemdir. KHDAK başta ol-

mak üzere birçok kanser türünde klinik tedavi kararı öncesi tedaviye yön verecek potansiyelle sahip bir araçtır.

cfDNA testleri, tümör dokusu yetersizse veya hastadan biyopsi alınamıyorsa EGFR mutasyonlarının saptanması için kullanılabilir. Ayrıca progrese olan ya da EGFR Tirozin Kinaz inhibitörlerine direnç gelişen KHDAK hastalarında EGFR - T790M mutasyonunun saptanması için kullanılabilir. EGFR aktive edici mutasyonlar ve T790M mutasyonunun tespiti için valide edilmiş ve duyarlılığı yüksek PCR temelli metotlar kullanılmalıdır⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

Yukarıda KHDAK larındaki sınıflamalar, moleküler değişiklikler ve rutin uygulamalar özetlenmiştir. Patologların, özellikle akciğer patolojisi ile ilgilenen patologlar bu değişikliklerden haberdar olmalı ve geleceğin "kişiyeye özel tedavi" uygulamasında medikal ekibin içinde yerini almalıdır. Hastaların durumuna göre tanı sırasında özellikle küçük doku örneklerinden tanı konuyorsa dokuyu ekonomik kullanmalı, bu dokuların tedavi aşamasında yapılacak genetik çalışmaların yapılabilmesi için gerekli olduğunu unutmamalıdır. Tümör dokularından yapılacak moleküler çalışmalar patolog önderliğinde planlanıp uygulanmalıdır.

Moleküler çalışma için tümör örneğinde her bir genetik araştırma için kullanılacak yöntemin seçimi de tümör miktarı ve materyalin özellikleri ile son derece ilişkilidir. Aksi halde hastaya yanlış sonuç özellikle de negatif sonuç verilebilir. Tümör dokusu ekonomik kullanılmalı, dokunun sadece günümüz moleküler çalışmaları dışında belki de yakında uygulamaya girecek yeni genetik araştırmalar için de gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60.
- (2) Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2015.
- (3) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-85.
- (4) Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer Based on Small Biopsies and Cytology. A paradigm shift (editorial) *J Thorac Oncol*. 2010; 5 (4): 411-414.
- (5) Pelosi G, Scarpa A, Forest F, Sonzogni A. The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 1105-21.
- (6) Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukoaka J et al. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue micro-

- array. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136 (2): 163-71.
- (7) Bishop JA, Terua Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, et al. DNp63 is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Modern Pathology* 2012; 25 (3) 405-15.
- (8) Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 15-25.
- (9) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 137 (5): 685-705.
- (10) Sica G, Yoshizawa A, Sima C, Azzoli C, et al. A grading system of Lung Adenocarcinoma Based on Histopathologic Pattern is Predictive of Disease Recurrence in Stage I Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. August 2010; 34 (8): 1155-62.
- (11) Gao S, Stein S, Petre EN, Shady W, et al. Micropapillary and Solid Histologic Subtype Based on Pre-treatment Biopsy Predicts Local Recurrence After Thermal Ablation of Lung Adenocarcinoma. *CardiovascIntervent Radiol* 2018; 41(2): 253-9.
- (12) Yang L, Yang Y, Ma P, Zheng B, et al. Spread through air spaces predicts a worse survival in patients with stage I adenocarcinomas >2 cm after radical lobectomy. *J Thorac Dis.* 2018 Sep;10 (9): 5308-17.
- (13) Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb; 12 (2): 223-34.
- (14) Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 334-46.
- (15) Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. Testing for neuroendocrine immunohistochemical markers should not be performed in poorly differentiated NSCCs in the absence of neuroendocrine morphologic features according to the 2015 WHO classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: e26-7.
- (16) Wang HY, Li ZW, Sun W, Yang X, et al. Automated quantification of Ki-67 index associates with pathologic grade of pulmonary neuroendocrine tumors. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Mar 5; 132 (5): 551-561.
- (17) Dacic S. Molecular diagnostics of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 623-829.
- (18) Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, Bunn PA Jr. The tissue is the issue: personalized medicine for non-small cell lung cancer. *ClinCancer Res.* 2010 Oct 15; 16 (20): 4909-11.
- (19) Cheng H, Xu X, Costa DB, Powell CA, Halmos B. Molecular testing in lung cancer: the time is now. *Curr Oncol Rep.* 2010 Sep; 12 (5): 335-48.
- (20) Gallant JN, Lovly CM. Established, emerging and elusive molecular targets in the treatment of the lung cancer. *J Pathol* 2018; 244: 565-77.
- (21) Villalobos P, Wistuba II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31: 13-29.
- (22) Rodriguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer. *Cancer Treat Res* 2016; 170: 25-46.
- (23) Dacic S, Shuai Y, et al. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern Pathology* 2010; 23: 159-168.
- (24) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung Cancer: Correlation with clinical response to Gefitinip therapy. *Science* 2004; 304:
- (25) Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Ohori P, Nikiforova M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2010 Feb; 23 (2): 159-68.
- (26) Lynch, T. J., D. W. Bell, R. Sordella, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004. 350 (21): 2129-2139.
- (27) Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju W. The Evaluation of Therapies in Non Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2015; 7 (3): 1815-46.
- (28) Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung can-

- cer:an overview and update. *J Thorac Dis.* 2010 Mar; 2 (1): 48-52.
- (29) Febbo P, Ladanyi M, Aldape DK et al. NCCN task force Report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *JNCCN* 2011; 9 (supp5): 1-33.
- (30) Pao, W., V. Miller, M. Zakowski, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004. 101 (36): 13306-13311.
- (31) Vazquez M, Carter D. et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: Histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer* 2009; 64; 148-154.
- (32) Blons H, Côté J-F, Le Corre D, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30 (10): 1309-1315.
- (33) Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29 (5): 633-639.
- (34) Zakowski MF, Hussain S, Pao W, et al. Morphologic features of adenocarcinoma of the lung predictive of response to the epidermal growth factor receptor kinase inhibitors erlotinib and gefitinib. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133 (3): 470-477.
- (35) Dacic S, Shuai Y, Yousem SA, Otori NP, Nikiforova MN. Clinico-pathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2010; 23 (2): 159-168.
- (36) Motoi N, Szoke J, Riely GJ, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32 (6): 810-827.
- (37) Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, et al. Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer.* 2009; 63 (2): 235-240.
- (38) Shim HS, Lee DH, Park EJ, Kim SH. Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the upcoming International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Adenocarcinoma Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135 (10): 1329-1334.
- (39) Dacic S. Lung Carcinoma morphology or mutational profile. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1242-1243.
- (40) Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB et al. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (9):1601-1612.
- (41) Roman M, Bara'bar I, Lopez I, Nadal E, et al. KRAS oncogene in nonsmall cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* 2018; 17:33.
- (42) Pirker, R., F. J. Herth, K. M. Kerr, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol* 2010. 5 (10): 1706-1713.
- (43) Kamps R, Brandão R, Bosch B, Paulussen A, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb; 18 (2): 308.
- (44) Soda, M., Y. L. Choi, M. Enomoto, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007. 448 (7153): 561-6.
- (45) Rodig, S. J., M. Mino-Kenudson, S. Dacic, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009. 15 (16): 5216-23.
- (46) Mino-Kenudson, M., L. R. Chirieac, K. Law, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (5): 1561-71.
- (47) Yi ES, Boland J, Maleszewski JJ et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma *J Thorac Onc* 2011; 6: 459-65.
- (48) Roskoski R Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. *Pharmacol Res* 2017; 117: 343- 56.
- (49) Yang S, Song Z, Cheng G. Genomic alterations and survival in young patients aged under 40 ye-

- ars with completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2019 Apr; 7 (7): 140.
- (50) Bergethon K, Shaw At, Ou Sh, et al. *ROS1* rearrangement define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (8): 863-70.
- (51) Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting *ROS1* gene fusions in Non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (17) 4570-4579.
- (52) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human Cancer. *Nature* 2002; 27; 417 (6892) 949-54. Epub 2002Jun9.
- (53) Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring *BRAF* mutations. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (15): 2046-51. Epub 2011 Apr11.
- (54) Gandhi J, Zhang J, Xie Y, et al. Alterations in genes of the *EGFR* signaling pathway and their relation to *EGFR* tyrosine kinase inhibitor sensitivity in lung cancer cell lines. *PLoS One* 2009; 4 (2): e4576. Epub 2009Feb 24.
- (55) Pratilas CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, et al. Genetic predictors of *MEK* dependence in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008; 68 (22): 9375-9383.
- (56) Yousem AS, Nikiforava M, Nikiforov Y. Histopathology of *BRAF*-V600E-mutated lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*; 2008; 52: 1317-1321.
- (57) Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB et al. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (9): 1601-1612.
- (58) Cagle PT, Chirieac LR. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 504-509; doi:10.5858/arpa.2011-0618-RA.
- (59) Rivalland G, Mitchell P, Murone C, Asadi K, et al. Mesenchyme to epithelial transition protein expression, gene copy number and clinical outcome in a large non-small cell lung cancer surgical cohort. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 Apr; 8 (2): 167-75.
- (60) Bubendorf L, Dafni U, Schöbel M, Finn SP, et al. Prevalence and clinical association of *MET* gene overexpression and amplification in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape project. *Lung Cancer.* 2017 Sep; 111: 143-9.
- (61) Buttitta F, Barasi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the *HER2* gene in lung tumors from Caucasian patients: mutation are mainly present in adenocarcinoma with bronhioloalveolar features. *Int J Cancer* 2006; dec 1; 119 (11): 2586-2591.
- (62) Tomizava k, Soda k, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of *HER2/ERBB2/neu* gene mutations in lung cancer. *Lung Cancer*; 2011: 74, 139-44.
- (63) Friedlaender A, Banna G, Malapelle U, Pisapia P, Addeo A. Next Generation Sequencing and Genetic Alterations in Squamous Cell Lung Carcinoma: Where Are We Today? *Front Oncol.* 2019 Mar 19; 9: 166.
- (64) Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel).* 2018 Jul 27; 10 (8).
- (65) Okazaki T, Honja T. *PD-1* and *PD-1* ligands: from discovery to clinical implication. *Int Immunol* 2007; 19: 813-24.
- (66) D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, et al. *PD-1* and *PD-L1* expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer.* 2015; 112: 95-102.
- (67) Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, et al. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2014; 7: 567-73.
- (68) Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, et al. High expression of *PD-L1* in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol.* 2011; 28: 682-8.
- (69) Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznoł M, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest.* 2014; 94: 107-16.
- (70) Chen YB, Mu CY, Huang JA. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. *Tumori.* 2012; 98: 751-5.
- (71) Kim MY, Koh J, Kim S, Go H, Jeon YK, Chung DH. Clinicopathological analysis of *PD-L1* and *PD-L2* expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drivers. *Lung Cancer.* 2015; 88: 24-33.

- (72) Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16: 2598-608.
- (73) Hong Y, Fang F, Zhang Q. Circulating tumor cell clusters: what we know and what we expect (Review). *Int J Oncol.* (2016) 49: 2206-16.
- (74) Tanaka F, Yoneda K, Hasegawa S. Circulating tumor cells (CTCs) in lung cancer: current status and future perspectives. *Lung Cancer* (2010) 1:77-84.
- (75) Zhang Y, Zheng H, Zhan Y, Long M et al. Detection and application of circulating tumor cell and circulating tumor DNA in the non-small cell lung cancer. *Am J Cancer Res.* 2018 Dec 1; 8 (12): 2377-2386.



AKCİĞER KANSERİNİN EVRELEMESİ, TEDAVİ SEÇİMİ VE SONUÇLAR

Dr. H. Volkan Kara

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet

Akciğer kanseri sıklığı ve yolaçtığı ölümlerden dolayı dünya genelindeki önemli sağlık sorunlarının başında yer almaktadır. Yazımızda Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olgularının güncel evreleme (TNM 8) kriterleri ve grupları incelenip, tedavi seçenekleri ve sonuçları değerlendirilmektedir.

Abstract

Lung cancer is a leading health problem worldwide due to the high prevalence and mortality rates. This paper analyses the current staging (TNM8) of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and discusses the treatment options and results.

Giriş

Akciğer kanseri dünya genelindeki önemli sağlık sorunlarındandır. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve diğerlerini kapsayan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olarak iki ana gruba ayrılır. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak ana gruplardan ve bunların karışık (*mixed*) tiplerden oluşmaktadır. KHDAK evrelemesi birçok sistem kanserlerinde olduğu üzere tümörün 3 temel özelliği dikkate alınarak yapılır.

T (Tümör): Primer tümör büyüklüğü (*tümörün anatomik en geniş çapı ve anatomik uzanımı*)

N (Lenf nodu): Yakın (*bölgesel*) ve uzak lenf nodu metastaz durumu ve bunların yerleşim yer(ler)i

M (Metastaz): Uzak organ metastaz, durumları.

Evrensel TNM evrelemesi kayıt altına alınmış ve sınıflandırılmış kanser olgularının güncel sonuçlarını kullanır. Bu şekilde olgularda tedavi planlaması, muhtemel hastalıkla ilişkili süreç ve sağkalıma dair karar ve davranışlara kanıt ve destek oluşturur^(1,2,3). Her bir hastalık evresi olguları bir kohort olması sayesinde hastalara, te-

davilere dair faktörler netleşir^(2,3). International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) uzun zamanlı evreleme versiyonlarının oluşturulmasında, veri toplanması, analizi ve güncelleme amaçlı revizyonunda aktif yol gösterici olarak rol almaktadır⁽²⁾. Geçtiğimiz dönem kullanılan TNM 7. Evreleme ve güncel kullanılan TNM 8. Evreleme 'The union Internationale Contre le Cancer' (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC) veri tabanları zemini ve IASLC'nin ortak çalışmalarıyla ortaya çıkmıştır⁽⁴⁾. Güncel kullanıma giren TNM 8. Evreleme, uluslararası veri toplama sistemi kullanılarak 70,967 küçük hücreli dışı, 6189 küçük hücreli akciğer kanseri verisinin 1999-2010 yılları arasındaki sonuçları derlenerek oluşturulmuştur⁽⁴⁾. Burada önemli güvenilirlik özelliklerinden biri 10 yıl gibi uzun ve güncel veriyi içermesi, 16 farklı ülkeden 35 merkezden (*Avrupa ülkelerinden 46 560, Asya ülkelerinden 41 705, Kuzey Amerika'dan 4660, Avustralya'dan 1593, ülkemizden de 7304*) hasta dahil edilmiştir. Bu farklı veri kaynağı coğrafyalar yeni evrelemenin global uygulanabilirliğini destekler. Farklı coğrafyalar için alt grup analizleri farklılıkların sonuçlara yansımaları irdelemek için yapılmıştır^(5,6).

Evrelemede temel prensiplere ek olarak hastalığın değerlendirildiği döneme (*hastalık dönemi*) dair tespit edilen TNM sınıflandırmaları da yapılmaktadır. Bunlardan kullanılanlar C (*klirik*) evre; herhangi bir tedavi uygulanmadan eldeki evrelemeye dair verileri kullanarak (*mediastinoskopi gibi invazif yöntemler dahil*) yapılır. P (*patolojik*) evreleme; cerrahi rezeksiyon sonrasında histopatolojik incelemeler eşliğinde yapılır. Y (*yeniden evreleme*) planlanan tedavinin bir kısmı verildikten sonra yapılan evrelemedir. (*örn. neoadjuvan kemoradyoterapi*) R (*rekurrens*) hastalık nüksü ortaya çıktığında yapılan evrelemedir. Son olarak A (*otopsi*) vefattan sonra yapılan evrelemedir⁽¹⁻⁴⁾. Tercih edilen tedaviden sonra gerideki rezidü tümör durumu hakkında net ifadeler gerekir. R0 geride tespit edilebilen tümör kalmamış olması ve cerrahi sınırların negatif olduğunu, R1 geride gözle görülmeyen fakat mikroskopik düzeyde tümör varlığını, R2 ise görünen veya palpe edilebilen belirgin rezidü tümör durumunu tanımlar⁽¹⁻⁴⁾.

8. Evreleme için kullanılan hastaların yaklaşık %85'ine cerrahi (*tek başına veya radyoterapi ve/veya kemoterapiyle kombine*) uygulanmış olması nedeniyle olguların büyük çoğunluğuna patolojik evrelendirme yapılabilmektedir. Olguların %64'ünde tümör tipi adeno karsinom olarak saptanmıştır⁽¹⁻³⁾. Yazımızda KHDAK de 8. TNM Evreleme sistemi, gruplar, tedavi seçenekleri ve sonuçları üzerinde durulacaktır.

T (tümör) bileşeni

T, birincil tümörün boyutlarını ve çevresel yayılımını tanımlamakta kullanılır.

Tx= Tümör varlığı malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal lavajla teyid edilir. Radyolojik- nükleer tıp görüntülemelerinde veya bronkoskopide tespit edilemez

T0= Primer tümör tespit edilemez

Tis= Karsinoma in situ tümör olarak olarak değerlendirilmektedir.

Tümör boyutunun ölçümünde inspiyumda çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinin (*BT*) aksiyal kesitlerindeki en uzun çap dikkate alınmaktadır. 8. evrelemede 5 cm'e kadar olan tumor boyutlarında her 1 cm için sınıflandırma yapılmıştır.

T1= En geniş çapı 3cm

T2= 3-5 cm arası,

T3= 5 cm'den büyük,

T4= 7 cm'den büyük tümörler olarak tanımlanır.

Buzlu cam tarzı nodüllerin değerlendirilmesine yönelik yeni kavramlar gündeme gelmiştir. Bu tarz nodül-

ler genellikle adenokarsinomdur. Tümörün buzlu cam bileşeni olması halinde solid bileşenin en geniş alanı ölçülür ve klinik sınıflamaya yerleştirilir. Bu nedenle BT nin ince kesit olarak planlanması gerekir.

Adenokarsinoma in situ tümör Tis (*AIS*) olarak sınıflanmıştır. Klinik Tis (*AIS*) 3 cm veya daha küçük buzlu cam nodüller için kullanılmaktadır. Patolojik Tis (*AIS*) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyonu tanımlar.

Klinik T1mi, minimal invaziv adenokarsinom kavramıdır. Solid komponenti 5 mm veya altında olan 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın nodülü tanımlar.

Patolojik T1mi ise histolojik olarak invazyon komponenti 5 mm ve altında olup, 3 cm veya daha küçük lepidik (*non invasif*) baskın adeno karsinom için kullanılmaktadır. Ana hava yollarında yüzeysel dağılım gösteren tümör yerleşim yerinden bağımsız olarak T1a olarak tanımlanır^(1,6). Patolojik evrelemede (*eksizyon materyali üzerinden*) invazif bölümün en uzun çapı ölçülerek T faktörü tespit edilir, burada da in situ ve lepidik kısımlar dikkate alınmalıdır^(5,6).

Daha önce karinaya 2 cm'den daha yakın invazyon T3 olarak tanımlanmış iken, yeni evrelemede karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronştaki tümörler T2 olarak sınıflandırılır.

Hilusa uzanan atelektazi durumu T2a olarak tanımlanmıştır.

Akciğer parenkim dokusu dışına taşan tümör önemlidir. İlgili akciğer lobunun viseral plevrası, hilusu yağlı dokusu, fissürün aşılması olarak da tarif edilebilecek, diğer lobun visceral plevrasına uzanım T2 olarak tanımlanır.

Superior sulkus tümörleri dahil göğüs duvarı invazyonu, pariyetal plevra, pariyetal perikard, frenik sinir invazyonu ya da aynı lobda satellit nodül-nodüller T3 olarak sınıflanmaktadır.

Diyafragma invazyonu 8. evrelemede T4 olarak alınmıştır. Kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodül ya da nodüller de T4 kapsamındadır.

Pankoast tümörleri için tanımlama T1 ve T2 sinir köklerini tutan tümörlerde T3 iken daha üst seviye (*C8 ve üstü gibi*), brakial pleksus, subklavyan damar(lar), vertebral gövdeler ya da spinal kanal tutulumları T4 tümördür.

Tümörün mediastinal lenf nodlarına direkt invazyonundan ortaya çıkabilen T durumları (*aortikopulmoner pencere lenf nodundan rekürren laryngeal sinir invazyonu*), artık T faktörü değildir. N2 hastalık olarak sınıflandırılır.

Mediastinal plevra (*izole olarak*) tutulumu çok seyrek ve sonuçları tutarsız olduğundan T faktörü olmaktan çıkarılmıştır. Hilar yağlı doku tutulumu T2a, parietal perikardiyum tutulumu T3 olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle perikard üzerindeki yağlı doku tutulumu artık T4 olarak kabul edilemez. Visseral perikard tutulumu T4 olarak yer almıştır.

Aynı lob içindeki ikincil nodül T3 iken diğer bir lobdaki tumor ise T4 olarak tanımlanmıştır⁽³⁻⁵⁾.

N (lenf nodu) bileşeni

Tümör tarafından yayılım gösterilme durumuna göre lenf nodu bileşeni sınıflandırılır. Bunlar:

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiştir

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur

N1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlarına ve intrapulmoner nodlara metastaz (*direkt uzanım ile tutulum dahil*) mevcuttur

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu (*nodları*)nda metastaz (*sayısı dikkate alınmaksızın*) mevcuttur.

N3: Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu (*nodları*)na metastaz olması durumudur.

Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (*M1*) olarak kabul edilmektedir.

8. Evrelemede N1 ve N2 tanımlamalarında bir değişiklik olmamıştır. Ancak her iki N tanımlaması içinde alt gruplamalar oluşturulmuştur. N3 tanımlaması aynıdır ek gruplama yapılmamıştır^(1, 3, 4).

Klinik olarak nodal evreleme, anatomik ve metabolik görüntüler, transbronşiyal, endobronşiyal, transözofajiyal iğne aspirasyonları, mediastinoskopi ya da torakoskopi gibi yöntemlerden elde edilen bilgiler ile tanımlanır^(7, 8). Doğru evreleme için patolojik inceleme en sağlıklı ve belirleyicidir.

Yeni alt sınıflandırmaya göre

Tek istasyon N1 hastalık -N1a

Birden fazla N1 durumu - N1b,

N1 olmadan tek istasyon N2 (*skip N2*) -N2a1,

Tek istasyon N2 ile N1 varlığı -N2a2,

Çok istasyonlu N2 varlığı (*N2b*) olarak tanımlanmıştır^(4, 7, 8).

Uygun lenf nodu evrelemesi tanımlanabilmesi için 3 adet N1 3 adet N2 istasyondan toplam 6 adet lenf nodunun çıkartılması önerilmektedir^(7, 8). Lenf nodu metastaz durumu evrelemede belirleyici olmaya devam etmektedir.

M (metastaz) bileşeni

2007 yılında tanımlanan 7. TNM evrelemesinden sonraki dönemde giderek artan tanısal imkân ve olanaklar olmuştur. PET- BT (10), minimal invazif endoskopik yöntemler^(11, 12) sık metastaz olarak tanımlanan bir kısım klinik durumların aydınlatılmasını ve sonuçlarının veri havuzunda doğru yerleşip mukayese edilmesini sağlamıştır.

M1a tumor tutulumu izlenen aşağıdaki durumlardan herhangi birisi olarak tanımlanmaktadır: (a)plevra, perikardial efüzyon, (b)kontralateral/bilateral pulmoner nodüller, (c)plevral ve perikardiyal nodüller, (d)M1 a tanımlamasındaki multipl durumlar

M1b aşağıdaki doku veya organlarda izlenen tekli metazlara göre tanımlanmıştır (a)beyin, (b)karaciğer, (c)kemik yapı, (d)uzak lenf nodu-cilt-periton ve (e)adrenal bez.

M1c (a)tek organda multipl lezyon, (b)multipl organda multipl lezyonlar olarak tanımlanmıştır.

Yedinci TNM evrelemesinde toraks dışı uzak organ metastazları M1b olarak kabul edilmiştir. Ancak 8. TNM evrelemesi için yapılan değerlendirmede tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek, yeni evrelemede buna yer verilmiştir. Bu değişiklik oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamayı ve tedavi ve prognozu daha net öngörmeyi amaçlamaktadır^(2, 5). Yeni evrelemede ortaya çıkan hasta grupları (*Tablo 1*) ve (*Tablo 2*)'de aktarılmıştır.

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Evre	TNM dağılımı	Durumun tanımlanması
'Gizli' karsinom	TX, N0, M0	TX = Primer tümör tespit edilemez veya tümör varlığı malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal lavajla yapılır. Radyolojik- nükleer tıp Görüntülemelerinde veya bronkoscopide görülmez N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
0	Tis, N0, M0	Tis = Karsinoma in situ; SCIS = Squamous hücreli karsinoma in situ; AIS: Adenokarsinoma in situ; Adenokarsinoma saf lepidik yapıda, en geniş çapı ≤ 3 cm N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IA1	T1mi, N0, M0 T1a, N0, M0	-T1mi = Minimal invazif adenokarsinom: adenokarsinom (Tümör en geniş çapı ≤ 3) baskın lepidik yapı ve invazyonun en geniş alanda ≤ 5 mm olması N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması -T1a = Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm. Yüzeysel olarak tümörün herhangi bir boyutta yayılması fakat invazif komponent bronş duvarı ile sınırlı olmalı. Ana bronş proksimaline dahi uzanım T1a olarak kabul edilebilir, ancak bu tümörler sık değildir. N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IA2	T1b, N0, M0	Tümörün en geniş çapı > 1 cm fakat ≤ 2 cm, akciğer ya da viseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopik olarak lobar bronştan daha proksimal bir invazyon bulgusu olmayan (örn. Ana bronş) N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IA3	T1c, N0, M0	-T1c Tümörün en geniş çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm, akciğer ya da viseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopik olarak lobar bronştan daha proksimal bir invazyon bulgusu olmayan (örn. Ana bronş) N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IB	T2a, N0, M0	T2 = Tümörün en geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya şu bulgulardan herhangi birini göstermesi: ana bronştan karına uzaklığından bağımsız olarak tutulumu, fakat karina tutulumu olmaması; visceral plevra tutulumu (PL1 veya PL2); hilar bölgeye uzanım gösteren, akciğeri kısmen ya da tamamen tutan atelektazi ve tıkayıcı pnömoni olması -T2a = Tümör en geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 4 cm N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IIA	T2b, N0, M0	Tümörün en geniş çapı > 4 cm fakat ≤ 5 cm N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IIB	T1a, N1, M0 T1b, N1, M0	T1a = Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm. Yüzeysel olarak tümörün herhangi bir boyutta yayılması fakat invazif komponent bronş duvarı ile sınırlı olmalı. Ana bronş Proksimaline dahi uzanım T1a, olarak kabul edilebilir ancak bu tümörler sık değildir. N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlara ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması T1b = Tümörün en geniş çapı > 1 cm fakat ≤ 2 cm N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlara ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması

Evre	TNM dağılımı	Durumun tanımlanması
	T1c, N1, M0 T2a, N1, M0 T2b, N1, M0 T3, N0, M0	T1c Tümörün en geniş çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlara ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması T2a = Tümörün en geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 4 cm N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlara ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması T2b = Tümörün en geniş çapı > 4 cm fakat ≤ 5 cm. N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlara ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması. T3 = Tümörün en geniş çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birinin direkt invazyonu directly: pariyetal plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörler dahil), frenik sinir, pariyetal perikard; veya primer tümör ile aynı lob içinde ayrı tümör nodül (nodülleri) N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması M0 = Uzak metastaz olmaması
IIIA	T1a, N2, M0 T1b, N2, M0 T1c, N2, M0 T2a, N2, M0 T2b, N2, M0 T3, N1, M0 T4, N0, M0	T1a = Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm. Yüzeysel olarak tümörün herhangi bir boyutta yayılması fakat invazif komponent bronş duvarı ile sınırlı olmalı. Ana bronş Proksimaline dahi uzanım T1a, olarak kabul edilebilir ancak bu tümörler sık değildir. N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu (nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması T1b = Tümörün en geniş çapı > 1 cm fakat ≤ 2 cm N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu (nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması T1c = Tümörün en geniş çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu (nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması T2a = Tümörün en geniş çapı > 3 cm fakat ≤ 4 cm N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu (nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması T2b = Tümörün en geniş çapı > 4 cm fakat ≤ 5 cm N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu (nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması T3 = Tümörün en geniş çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birinin direkt invazyonu: pariyetal plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörler dahil), frenik sinir, pariyetal perikard; veya primer tumor ile aynı lob içinde ayrı tümör nodül (nodülleri) N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlara ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması T4 = Tümör en geniş çapı > 7 cm veya belirtilen organların biri ya da birden fazlasını invaze etmesi: diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküren laryngeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi veya karina; primer tümörden ayrı ipsilateral lobda ayrı nöül- nodüllerin olması N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı olmaması. M0 = Uzak metastaz olmaması

Evre	TNM dağılımı	Durumun tanımlanması
	T4, N1, M0	T4 = Tümör en geniş çapı >7 cm veya belirtilen organların biri ya da birden fazlasını invaze etmesi: diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebral gövdesi veya karina; primer tümörden ayrı ipsilateral lobda ayrı nöül- nodüllerin olması N1 = İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf nodlarına ve intrapulmoner nodlara metastaz (direkt uzanım ile tutulum dahil) M0 = Uzak metastaz olmaması
IIIB	T1a, N3, M0	T1a = Tümörün en geniş çapı ≤1 cm. Yüzeysel olarak tümörün herhangi bir boyutta yayılması fakat invazif komponent bronş duvarı ile sınırlı olmalı. Ana bronş proksimaline dahi uzanım T1a, olarak Kabul edilebilir ancak bu tümörler sık değildir. N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması
	T1b, N3, M0	T1b = Tümörün en geniş çapı >1 cm fakat ≤2 cm N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması
	T1c, N3, M0	T1c = Tümörün en geniş çapı >2 cm fakat ≤3 cm N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması
	T2a, N3, M0	T2a = Tümörün en geniş çapı >3 cm fakat ≤4 cm N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması
	T2b, N3, M0	T2b = Tümörün en geniş çapı >4 cm fakat ≤5 cm N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması
	T3, N2, M0	T3 = Tümörün en geniş çapı >5 cm fakat ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birinin direkt invazyonu: pariyetal plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörler dahil), frenik sinir, pariyetal perikard; veya primer tumor ile aynı lob içinde ayrı tümör nodülü (nodülleri) N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu(nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması
	T4, N2, M0	T4 = Tümörün en geniş çapı >7 cm veya herhangi bir boyuttaki tümörün aşağıdaki yapılardan herhangi biri ya da birden fazlasının direkt invazyonu: diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebral gövde veya karina; ipsilateral lobda primerden ayrı ayrı bir yada birden fazla nodül olması N2 = İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu(nodları)nda metastaz M0 = Uzak metastaz olmaması
IIIC	T3, N3, M0	T3 = Tümörün en geniş çapı >5 cm fakat ≤7 cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi biri ya da birden fazlasının direkt invazyonu: pariyetal plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörler dahil), frenik sinir, pariyetal perikard; veya primer tumor ile aynı lob içinde ayrı tümör nodülü (nodülleri)

Evre	TNM dağılımı	Durumun tanımlanması
	T4, N3, M0	N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması T4 = Tümörün en geniş çapı >7 cm veya herhangi bir boyuttaki tümörün aşağıdaki yapılardan herhangi biri ya da birden fazlasının direkt invazyonu: diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebral gövde veya karina; ipsilateral lobda primerden ayrı bir yada birden fazla nodül olması N3 = Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen, veya supraklavikular lenf nodu(nodları) na metastaz. M0 = Uzak metastaz olmaması
IVA	Herhangi T, Herhangi N, M1a	Herhangi T = T faktörüne dair yukardaki tanımlanan tüm durumlar, Herhangi N = N faktörüne dair yukardaki tanımlanan tüm durumlar M1 = Uzak metastaz. -M1a = Kontralateral lobda ayrı tümör nodülü veya nodülleri; plevral veya perikardiyal nodüllerveya malign plevral veya perikardiyal efüzyon. Akciğer kanserli olgularda görülen bir çok plevral (perikardiyal) efüzyon tümörün sonucudur. Yinede bir kısım hastada plevral (perikardiyal) efüzyonun çoklu mikroskopik incelemeleri tümör için negatif, sıvı kanlı değil ve eksuda vasıflı olmayabilir. Bu bulgular ve klinik değerlendirme efüzyonun tümör ile ilişkiz olduğu dikte ediyorsa efüzyon evreleme tanımlayıcısı olmaktan çıkartılmalıdır.
	Herhangi T, Herhangi N, M1b	Herhangi T = T faktörüne dair yukardaki tanımlanan tüm durumlar, Herhangi N = N faktörüne dair yukardaki tanımlanan tüm durumlar M1 = Uzak metastaz. -M1a = Kontralateral lobda ayrı tümör nodülü veya nodülleri; plevral veya perikardiyal nodüllerveya malign plevral veya perikardiyal efüzyon. Akciğer kanserli olgularda görülen bir çok plevral (perikardiyal) efüzyon tümörün sonucudur. Yinede bir kısım hastada plevral (perikardiyal) efüzyonun çoklu mikroskopik incelemeleri tümör için negatif, sıvı kanlı değil ve eksuda özelliğinde olmayabilir. Bu bulgular ve klinik değerlendirme efüzyonun tümör ile ilişkiz olduğu dikte ediyorsa efüzyon evreleme tanımlayıcısı olmaktan çıkartılmalıdır. -M1b = Tek ekratorasik metastazın tek organda olması (bögesel olmayan tek lenf nodu tutulumu dahil)
IVB	Herhangi T, Herhangi N, M1c	Herhangi T = T faktörüne dair yukardaki tanımlanan tüm durumlar, Herhangi N = N faktörüne dair yukardaki tanımlanan tüm durumlar M1 = Uzak metastaz. -M1a = Kontralateral lobda ayrı tümör nodülü veya nodülleri; plevral veya perikardiyal nodüllerveya malign plevral veya perikardiyal efüzyon. Akciğer kanserli olgularda görülen bir çok plevral (perikardiyal) efüzyon tümörün sonucudur. Yinede bir kısım hastada plevral (perikardiyal) efüzyonun çoklu mikroskopik incelemeleri tümör için negatif, sıvı kanlı değil ve eksuda vasıflı olmayabilir. Bu bulgular ve klinik değerlendirme efüzyonun tümör ile ilişkiz olduğu dikte ediyorsa efüzyon evreleme tanımlayıcısı olmaktan çıkartılmalıdır. -M1b = Tek toraks dışı metastazın tek organda olması (bögesel olmayan tek lenf nodu tutulumu dahil) -M1c = Birden çok toraks dışı metastazın tek yada birden çok organda olması

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp 431–56.*'den uyarlanmıştır.

KHDAK de Tedavi

KHDAK tedavisinde hastaların genel fiziksel ve fonksiyonel durumları dikkate alınarak karar verilmelidir. Erken evre (evre I-2) hastalarda cerrahi tedavi edicidir ve çoğunlukla ek tedavi gerektirmez. Ancak bu hastaların da takiplerinin potansiyel nüks olasılıkları akılda tutulmalıdır. Evre 3 hastaların bir kısmı öncesinde veya sonrasında kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulamalarıyla cerrahi uygulanabilir. Evre 4 hastalık için sistemik kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve son yıllarda immunoterapi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. (Tablo 3)

Evre (TNM)	Standart tedavi olanakları
Occult KHDAK	Cerrahi
Evre 0 KHDAK	Cerrahi
Evre IA ve IB KHDAK	Endobronşiyal tedaviler
	Cerrahi Radyoterapi
Evre IIA ve IIB KHDAK	Cerrahi
	Adjuvan kemoterapi
	Neoadjuvan kemoterapi Radyasyon tedavisi
Evre IIIA KHDAK	Rezeke edilmiş veya edilebilecek hastalık
	Cerrahi
	Neoadjuvan tedavi
	Adjuvan tedavi
Rezeke edilemeyecek hastalık	Radyasyon tedavisi
	Kemoradyasyon tedavisi
	Radyasyon tedavisi (tek başına)
Superior sulkus tümörleri	Cerrahi
	Kemoradyasyon tedavisi ardından Cerrahi
Göğüs duvarına invazyon gösteren tümörler	Cerrahi
	Cerrahi ve Radyasyon tedavisi
	Radyasyon tedavisi (tek başına)
Evre IIIB ve IIIC KHDAK	Kemoterapi ve Radyasyon tedavisi kombinasyonu ve/veya Cerrahi
	Ardışık veya eşzamanlı kemoterapi ve radyasyon tedavisi
	Eş zamanlı kemoterapi için radyasyon tedavisi doz arttırımı
Yeni tanı almış Evre IV, Relaps ve nüks gösteren KHDAK	Eş zamanlı kemoterapi ve radyasyon tedavisi öncesinde veya sonrasında ek sistemik tedavi
	Radyasyon tedavisi (tek başına)
	Sitotoksik kombinasyonda kemoterapi monoklonal antikorlar ile kombine kemoterapi
Progrese Evre IV, Relaps ve nüks gösteren KHDAK	İlk basamak kemoterapiyi takiben idame tedavisi (4 kür platin bazlı kombinasyon tedavisi almış stabil yada tedaviye cevap veren hastalara)
	Hedefe yönelik ajanlarla tedaviler
	Kemoterapi
	Hedefe yönelik tedaviler
	İmmünoterapi

KHDAK hastalarına herhangi bir evrede geçici ya da uzun süreli palyatif bakım ve destek tedavi verilmesi yaşam süresine katkıda bulunur ve yaşam kalitesini artırır.

(Tablo 3)'de belirtilen standart tedavilere ilave olarak klinik değerlendirme ile seçilmiş hastalara lokal tedavi (cerrahi), bölgesel tedavi (radyasyon tedavisi), sistemik tedavi (kemoterapi, immünoterapi, ve hedefe yönelik ajanlarla tedavi), daha etkili yeni sistemik tedaviler de yapılabilmektedir.

8. TNM evrelemesindeki düzenlemeler sonrasında sağkalımda iyileşme mevcuttur. Özellikle ileri evre vakaların tedavilere eklenen moleküler tedaviler⁽¹³⁻¹⁵⁾, immünoterapi⁽¹⁶⁾ sağkalım sonuçlarına katkısı olumludur. 10 yıl önce kullanılan 7. evrelemeye göre de %30 daha iyi izlenmektedir⁽⁴⁾. Bunda, evrelemenin daha doğru ve net yapılmasını sağlayan PET-BT ve örneklem tetkiklerinin yaygın ve etkin kullanımı etkili olabilir. Özellikle ileri evre hastalarda yeni tedavi yöntemleri (sterotaktik radyoterapi), immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler de bu başarılı sonuçların sebebini açıklayabilir. Sağkalım sonuçlarının çok değişkenli olduğu, coğrafya, ırk, yaş, altyapı imkanları gibi sosyoekonomik faktörlere bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Teşhis tedavi ve takip yöntemlerinin doğru ve etkin uygulanması gibi alt yapısal farklılıklar gözlenebilir. Zaman içinde ortaya çıkacak yeni alt gruplar ve kişiye özel durumlar, bu sonuçları etkileyebilecek mevcut evreleme sisteminin de uyarlanmasını - değiştirilmesini gündeme getirecektir.

Tablo 4: 1999-2010 arasındaki veri tabanındaki tüm hastaların TNM 8'e göre ortalama 5 yıllık sağ kalımları

Değerleme Şekli	IA1	IA2	IA3	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB
KLİNİK	92	83	77	68	60	53	36	26	13	10	0
PATOLOJİK	90	85	80	73	65	56	41	24	12	-	-

(Kaynak 4'ten esinlenip uyarlanmıştır.)

KAYNAKLAR

- (1) Aritoshi Hattori, Kazuya Takamochi, Shiaki Oh, Kenji Suzuki, *New revisions and current issues in the eighth edition of the TNM classification for non-small cell lung cancer, Japanese Journal of Clinical Oncology, Volume 49, Issue 1, January 2019, Pages 3-11, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyyl142>.*
- (2) Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, *International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 39-51. 10.1016/j.jtho.2015.09.009.*
- (3) Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 990-1003.*
- (4) Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT, *The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification Chest. 2017 Jan; 151 (1): 193-203. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.*
- (5) Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. *The new lung cancer staging system. Chest. 2009 Jul; 136 (1): 260-271. doi: 10.1378/chest.08-0978.*
- (6) Travis, William D. Goldstraw, Peter et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer Journal of Thoracic Oncology, Volume 11, Issue 8, 1204-1223.*
- (7) Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, Watanabe H, Wu YL, Zielinski M, Ball D, Rami-Porta R; *International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 1675-84.*
- (8) Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. *The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. Quant Imaging Med Surg. 2018; 8 (7): 709-718. doi:10.21037/qims.2018.08.02.*
- (9) Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E., Jr *The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. World J Radiol 2012; 4: 128-34. 10.4329/wjr.v4.i4.128.*
- (10) De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, et al. *Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. Eur Respir J 2007; 29: 995-1002.*
- (11) De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. *Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 45: 787-98.*
- (12) Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, et al. *2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2015; 26: 1573-88.*
- (13) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380-8.*
- (14) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. *Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 121-8.*
- (15) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239-46.*
- (16) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373:1627-39.*



AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Osman Yakşı⁽¹⁾, Dr. Ahmet Demirkaya⁽²⁾

(1) Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

(2) Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet

Akciğer kanseri, kansere bağlı tüm ölümlerin %17,8'ini oluşturur ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Akciğer kanseri tedavisinde tümörün histopatolojik tipi, hastalığın evresi ve hastanın performansı temel belirleyici faktörler olmaktadır. Evreleme, hastaların tedavi şeklini ve prognozu etkileyen en önemli faktördür. Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %70'ini tanı anında ileri evreye ulaşmış ve cerrahi tedaviden fayda göremeyecek hasta grubu oluşturmaktadır. Cerrahiye karar vermede tümörün klinik evresi, tümör histolojisi, hastanın ko-morbit hastalıkları önemli kriterlerdir. Erken evre tümörlerde günümüzde en iyi tedavi seçeneği hala cerrahi yaklaşımdır. İleri evre tümörlerde kemo-radyoterapi ilk tedavi protokolü olmakla birlikte immünoterapi güncel tedavide yerini almıştır.

Abstract

Lung cancer accounts for 17.8% of all cancer-related deaths and is the most common cause of cancer-related deaths worldwide. Histopathological type of tumor, stage of disease and patient performance are the main determinants of lung cancer treatment. Staging is the most important factor affecting the treatment and prognosis of the patients. Approximately 70% of patients with lung cancer are at advanced stage who will not have any benefit from surgical treatment. The clinical stage, tumor histology, and co-morbidities are important criterias for decision-making. Surgical approach is still the best treatment option in early stage tumors. Although chemo-radiotherapy is the first treatment protocol in advanced stage tumors, recently immunotherapy has taken its place for the one of the main treatment options.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavi

Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur⁽¹⁾. Türkiye'de erkeklerde en sık görülen ve genel olarak en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Tedaviye karar vermede ilk olarak tümörün histolojisi, solunum fonksiyon değerleri, ko-morbit hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik evre, tedavi seçeneklerine karar vermede ve prognozu ön görmeye en önemli kriterdir. Akciğer kanserinde tedavi stratejisi hastanın klinik durumuna, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif patolojik evreleme sonucuna göre ciddi farklılıklar içerir.
www.kanservakfi.com

mektedir. Ayrıntılı klinik evrelemeye rağmen cerrahi sonrası yapılan patolojik evreleme ile korelasyon % 55-60 olarak bildirilmekte⁽²⁾. 2018 yılı verilerine göre evre 1 ve evre 2 küçük hücreli dışı akciğer kanseri tüm olguların %30'unu oluşturmaktadır. Evre 1 ve 2 hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahi olarak belirtilmiştir⁽³⁾. KHDAK (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri)nde 5 yıllık ortalama sağ kalım %1, anatomik rezeksiyon uygulanan evre 1 ve 2 olgularda % 60-80 olmaktadır⁽²⁾.

Klinik evreleme sonrası uzak metastaz olmayan hastalarda, cerrahi öncesi araştırılması gereken en önemli prognostik faktör mediastinal lenf nodu tutulumudur. (N2-3) Lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için gö-

rüntüleme yöntemleri, bronkoskopi ya da cerrahi teknikler kullanılabilir. Günümüzde evreleme amaçlı en sık kullandığımız PET (*Pozitron Emisyon Tomografi*) /BT (*Bilgisayarlı Tomografi*)'in mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde yalancı negatiflik oranı %5-7, yalancı pozitiflik oranı %16-22 arasında değişmektedir⁽⁴⁾. PET/BT de yalancı pozitiflik oranının yüksek olması evrelemede invaziv yöntemler kullanılmasını gerektirmektedir. Servikal mediastinoskopi, yüksek sensitivite (%81) ve spesifisiteye (%100) sahip olması nedeniyle günümüzde diğer tekniklerle karşılaştırıldığında gold standart olarak kabul edilmektedir.

Anatomik rezeksiyon planlanan tüm hastalarda cerrahi öncesi ayrıntılı klinik evrelemenin yapılması ve kardiopulmoner risk değerlendirilmesinin de yapılmış olması gerekmektedir. T evresinin değerlendirilmesi için genelde bilgisayarlı tomografi kullanılır. BT tümör boyutunun değerlendirilmesinde, lokalizasyon belirlemede, vasküler ve kemik yapılar ile bağlantıyı değerlendirmede ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Lenf nodu tutulumunu ve uzak metastaz taraması için bilgisayarlı tomografi kullanılabilir, PET/BT zaman içinde lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz araştırmasında daha net sonuçlar vermesi nedeniyle tümör taramasında rutin hale gelmiştir⁽⁵⁾. Erken evre akciğer kanseri olgularında fizik muayenede metastatik kranial tutulumu düşündürecek bulgusu olmayan hastalara rutin kranial tarama yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır. Bir çok klinikte tarama amaçlı kranial MR rutinde kullanılmaktadır.

BT ve PET/BT de patolojik boyutlu lenf nodları tespit edilirse servikal mediastinoskopi, VAMLA (Video Yardımlı Mediastinoskopik Lenfadenektomi), EBUS (*Endobronşial USG*) ve EUS (*Transözofajial Endoskopik USG*) gibi endoskopik teknikler ile daha ileri değerlendirme yapılması gerekir. Yapılan bir çok çalışmada endoskopik yöntemler ile ilgili önemli düzeyde sensitivite oranları bildirilmişse de servikal mediastinoskopi ile karşılaştırıldığında negatif prediktif oranlar açısından endoskopik girişimler daha düşük başarı göstermektedir⁽⁶⁾.

Hastanın ameliyat öncesi kardiopulmoner yeterliliği değerlendirilip operasyon sonrası mortalite ve morbidite analizi iyi yapılmalıdır. Özellikle 65 yaş üzerindeki hastalarda çok sayıda komorbid hastalık varlığı postoperatif dönemde mortalite ve morbidite oranını artırmaktadır. Genel olarak torakal cerrahilerde ameliyat sonrası pulmoner ve vasküler rezervde azalma olur. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (*FEV1*) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (*DLCO*) düzeyleri postoperatif morbidite ve mortalite öngörüsünde önemli parametrelerdir. Hastalarda, predikte edilen postoperatif

(*PPO*) FEV1 değerini iyi analiz etmek gerekir. FEV1 değeri normal olan hastaların %40'ında DLCO sonuçları bozuk bulunmuştur. Bu nedenle cerrahi öncesi PPO FEV1 ve PPO DLCO mutlaka değerlendirilmelidir. PPO FEV1=Preoperatif FEV1 X ($1-y/z$), (z total segment sayısı, y çıkarılması planlanan segment sayısı), postoperatif kalacak olan ekspiratuvar volüm kabaca yukarıdaki formülle hesaplanabilir. Bu değerlerde düşüklük görülen hastalarda egzersiz testi ve maksimum oksijen tüketimi bakılabilir. Maksimum oksijen tüketimi 10 mL/kg/dk'nın altında olan hastalarda komplikasyon olasılığı yüksektir. PPO FEV1 ve DLCO %40'ın üzerinde ise cerrahi rezeksiyon kabul edilebilir. Bazen fonksiyonel olmayan akciğer bölümlerinin rezeksiyonu postoperatif fonksiyonlarda düzleme sağlayabilir. Amfizemli hasların volüm azaltıcı cerrahi ile birlikte anatomik rezeksiyona uygun olup olmadığı araştırılmalıdır⁽⁷⁾.

Akciğer kanseri ameliyatlarında mortalitenin %2-20 arası ve morbiditenin ise yaklaşık %40'lara ulaşması bizlere uygun hasta seçimini ve dikkatli preoperatif değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir. Hastanın genel anestezi ve akciğer rezeksiyonunu tolere edip edemeyeceğinin değerlendirilmesi için ayrıntılı medikal hikâyenin ortaya konulması ve değerlendirilmesi zorunludur. Daha önce hikâyesinde göğüs ağrısı veya benzer semptomlara sahip olan veya bilinen kalp ve damar hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi açısından daha ileri testlere gereksinim vardır. Ayrıca hastanın sigara kullanımı ortaya konmalı ve aktif içiciler tanı konduğu anda sigara bırakma programlarına dahil edilmelidirler.

Evre I Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi

2017 yılında yayınlanan 8. TNM evrelemesine göre primer tümörün saptanamadığı, balgam veya bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin görüldüğü ancak görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi bir tümör bulgusunun olmaması T0, karsinoma in situ tümör ise Tis olarak değerlendirilmektedir. Tümör boyutu 5 santimetreye kadar olan tümörler birer santimetre arayla T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 santimetreden büyük ancak 7 santimetre ve altındaki tümörler T3, 7 santimetreden büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmaktadır.

8. TNM ye göre buzlu cam dansiteleri, adenokarsinoma in situ tümör Tis (*AIS*) olarak sınıflanmıştır. Klinik Tis (*AIS*) 3 cm veya daha küçük buzlu cam nodüller için kullanılmaktadır. Patolojik Tis (*AIS*) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyon tanımlanmaktadır.

Yeni evrelemede minimal invaziv adenokarsinom kavramı da yer almıştır. Klinik T1mi, solid komponenti 0.5 cm veya altında olan, 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın nodülü tanımlamak için kullanılmıştır.

8. TNM evrelemesine göre Evre I hastalık lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı olmayan IA1 (*T1a, T1 mi*), IA2 (*T1b*), IA3 (*T1c*), 1B (*T2a*) grubunu içermektedir.

Bu grup hastada cerrahi tedavi, kabul edilen tedavi yöntemidir. En sık tercih edilen rezeksiyon tipi ise lobektomidir. Bilgisayarlı tomografi ve/veya PET-BT'de patolojik lenf nodunun olmadığı (*1cm den küçük lezyon, SUVmax normalin 1.5 katından daha az*) durumlarda mediastinoskopinin yeri halen tartışmalıdır. Sınırdaki kapasitesi olan hastalarda akciğer parankim koruyucu işlemler (*segmentektomi veya wedge rezeksiyon*) komplet rezeksiyon yapılabilecekse uygulanabilir⁽⁸⁾.

Erken evre hastalıkta video eşlikli torakoskopik cerrahi (*VATS*), açık torakotomiye göre son yıllarda daha sık kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Lobektominin teknik olarak güçlü olduğu proksimal yerleşimli tümörlerde pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyonlar tercih edilmektedir⁽⁹⁾. KHKDAK'de erken evrede lobektominin segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi sınırlı rezeksiyonlara göre sağkalım katkısı sağladığı bilgisi "*Akciğer Kanseri Çalışma Grubu*" 821 çalışmasına dayanmaktadır⁽¹⁰⁾. Radyolojik olarak 2 cm'nin üzerindeki solid lezyonlarda seçkin yaklaşım halen lobektomiyken, buzlu cam dantisesinin izlendiği minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma in situ veya lepidik paternde adenokarsinom alt gruplarında sınırlı rezeksiyonlar çoğu zaman yeterli görülmektedir.

Anatomi rezeksiyon sonrası sağda 4, 7, 10 ve solda 5,6,7 nolu istasyonların olduğu en az 6 lenf nodundan örneklemeye yapılması önerilir⁽¹¹⁾.

Porrello ve arkadaşları evre 1 olgulara da 2002'de yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalımı %69, 10 yıllık sağkalımı %49 olarak buldular. Bu çalışmada evre IA'nın evre IB'ye göre daha iyi sağ kalımı olduğu vurgulanmıştır. Hücre tipine göre de 5 yıllık sağkalım epidermoid karsinomda %57, adenokarsinomda %67 ve bronkioalveoler karsinomda %75 idi. Sienele ve arkadaşlarının çalışmasında 20mm'den küçük tümörlü hastalarda segmentektomi ve wedge rezeksiyon karşılaştırılmış ve wedge rezeksiyon uygulanan grupta lokal rekürrens oranının daha yüksek olması nedeni ile prognoz daha kötü olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan evre I hastalarda stereotaktik radyoterapi (*SRT*) son zamanlar-

da ön plana çıkmaktadır. Bu yöntem ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, tedavi sonrası toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür⁽¹³⁾.

Evre II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi

8. TNM evrelemesine göre Evre II hastalık uzak metastazı olmayan IIA (*T2BN0*) IIB (*T1aN1, T1bN1, T1cN1, T2aN1, T2bN1, T3N0*) tümör grubunu içermektedir. Yeni evrelemede karınaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronştaki tümörler T2 olarak alınmıştır. Benzer şekilde atelektazi veya obstrüktif pnömoninin kısmi ya da total olması ve viseral plevra invazyonu da T2 olarak değerlendirildi. Superior sulkus tümörleri, göğüs duvarı invazyonu, pariyetal plevra, pariyetal perikard, frenik sinir invazyonu ya da aynı lobda satellit nodül-nodüller T3 olarak sınıflandırıldı.

Bu grup tümörlerde cerrahi tedavide, lobektomi, ana rezeksiyon şeklidir. Komplet rezeksiyonun sağlanabilmesi için bilobektomi, sleeve lobektomi ve gittikçe azalan oranda pnömonektomi gibi daha geniş rezeksiyonlar da gerekebilir⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Lenf nodu tutulumu olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar N1 hastalığı olan hastalar göre daha iyi prognoza sahiptirler. Evre 2 tümörlerde cerrahi rezeksiyon sonrasında kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi

8. TNM evrelemesine göre Evre III hastalık uzak metastaz izlenmeyen üç bölüme ayrılmıştır. Evre IIIA (*T1aN2, T1bN2, T1cN2, T2aN2, T3N1, T4N0, T4N1*), Evre IIIB (*T1aN3, T1bN3, T1cN3, T2aN3, T2bN3, T3N2, T4N2*), Evre IIIC (*T3N3, T4N3*) tümör gruplarını kapsar.

Evrelemede lenf nodu istasyonlarında herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir. Yedinci evrelemede özellikle N2 lenf bezinin çok istasyonlu olması, ya da kapsül dışı invazyon olup olmaması dikkate alınmadığından, 8. TNM evrelemesinde bu konu irdelenmiştir^(2,4). Yapılan değerlendirmelerde tek istasyon N2 varlığının çok istasyonlu N2'den daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür. Hiler lenf bezi olmadan tek istasyon N2'nin (*skip metastaz*) hiler lenf beziyle birlikte olan N2 hastalıktan nispeten daha iyi prognozlu olduğu görülmüş, fakat hasta sayısı yeterli bulunmadığından yeni evrelemeye dahil edilmediği belirtilmiştir^(16,17). Mediasten invazyonu T değerlendirilmesinden çıkarılmıştır. Diyafragma invazyonu 8. evrelemede T4 olarak değerlendirilmiştir. Kalp,

büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, trakea, vertebra korpusu, özefagus, karina invazyonları ve aynı taraf akciğerin farklı lobundaki nodül-nodüller de T4 kapsamındadır.

Erken evre akciğer kanserinde cerrahinin rolü net olarak belirtilmesine rağmen Evre III akciğer kanserinde cerrahi konusunda görüş birliği yoktur.

Mediastinal lenf tutulumuyla (N2) birlikte herhangi bir boyutta tümör, hiler lenfatik tutulumla (N1) birlikte T3 lezyonlar, hiler lenfatik tutulum veya tutulum olmaksızın (N0, N1) T4 lezyonlar bu grup içinde değerlendirilmektedir. Bu evredeki tümör oldukça heterojen olduğundan tedavi birçok yönüyle tartışılmaya devam etmektedir.

Lokal ileri evre hastalık cerrahi için uygunsa ve patolojik evrelemede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa, R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa, bu hastalarda temel yaklaşım, evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur⁽¹⁸⁾.

Lung Intergroup 0139 Çalışması'nda rezeksiyona uygun N2 hastalar; indüksiyon Kemo-RT sonrası cerrahi ve küratif Kemo-RT şeklinde iki ayrı kolla ayrılıp randomize edilmiş, her iki grup arasında total sağkalım farkı bulunmamıştır. Fakat yapılan operasyon lobektomi ise cerrahi grubunda sağkalım sonuçları daha iyi bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Yakın zamanda yapılan iki ayrı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. SAKK çalışması kemo-terapiye eklenen düşük doz RT'nin etkin olmadığını, ESPATUTE çalışmasında ise indüksiyon düşük doz RT ve KT tedavisi sonrası cerrahi sonuçlarının küratif KRT sonuçları benzer olduğunu göstermiştir⁽²⁰⁻²¹⁾.

Yapılan birçok uluslararası çalışmada Evre III akciğer kanseri tedavisinde aşağıda önerilen tedavi modaliteleri benzer bulunmuştur⁽⁷⁻¹⁸⁾.

- Ayrıntılı evrelemeye rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından KT uygulanmalıdır.

- Cerrahi öncesi patolojik tek istasyon N2 tespit edilebilirse, rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon K-RT sonrası cerrahi gibi seçenekler uygulanabilir.

- cT4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon için uygunsa önce rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.

- indüksiyon KT sonrası cerrahi yapılacaksa pnömo-nektomiden kaçınılması önerilmektedir.

R0 rezeksiyon yapılamayacak hastalarda temel tedavi modalitesi kemo-radyoterapidir. Kemo-RT eş zamanlı verilebileceği gibi ardışık olarak da verilebilmektedir.

Ardışık tedavi, indüksiyon tedavisinden sonra 60- 66 Gy radyoterapi dozunun, 30-33 fraksiyonda verildiği, 6-7 hafta süren tedavi modalitesidir. Sağkalım oranlarının daha yüksek olmasından dolayı genel durumu iyi olan, kardiyak ve pulmoner fonksiyonları iyi olan hastalarda eş zamanlı kemo-radyoterapi verilmesi daha uygundur. Yaşlı ve komorbid hastalarda ise ardışık tedavi önerilmektedir⁽⁷⁾.

Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar retrospektif değerlendirilmiş ve hastaların sadece %37'sine yeniden evreleme yapılarak cerrahiye uygun oldukları tespit edilmiştir⁽²²⁾.

Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Cerrahi

Uzak organ metastazı 7.TNM evrelemede M1b olarak kabul edilmiştir. Ancak 8. TNM evrelemesi tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek yeni evrelemede buna yer verilmiştir. Bu şekilde oligometastazı olan hastaların daha iyi değerlendirilebileceği öngörülmüş⁽¹⁶⁻²¹⁾. 8. TNM evrelemede, M1a, karşı akciğerde metastatik nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral efüzyon; M1b, tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz; M1c, bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz olarak değerlendirilmiştir.

Oligometastatik Hastaya Yaklaşım:

Oligometastaz varlığında primer tümörün rezeksiyona uygun olup olmadığı değerlendirilir. Cerrahi için uygunsa sistemik tarama (PET/BT), kranial MR çekilmeli ve invaziv mediastinal lenf nodu taraması yapılmalıdır. Cerrahi için uygunsa primer odak ve akciğer için rezeksiyon yapılması en iyi tedavi seçeneğidir. Multiple akciğer kanseri varlığında her iki tümöre ayrı evreleme yapıp uygunsa cerrahi planlanmalıdır. İzole beyin metastazında uygunsa iki odak için küratif cerrahi ve sonrasında kranial RT önerilmektedir. İzole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evrelemenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik kemoterapi önerilmektedir⁽²³⁻²⁴⁾. Pnömo-nektomi önerilmemektedir.

Akciğer Kanserinde Minimal İnvaziv Cerrahi

Akciğer kanserinde uzun süre standart olarak kullanılan torakotomi son yıllarda yeri minimal invaziv yöntemlere bırakmaktadır. İlk VATS (Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi) lobektomi vakası 1992 yılında Lewis tarafın-

dan, hiler yapılara total stapler konularak yapılmıştır⁽²⁸⁾. Bildiğimiz anlamda hiler yapıların ayrı ayrı diseke edildiği ilk VATS lobektomi vakası ise 1993 yılında Roviario ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir⁽²⁹⁾. Melfi ve ark. 2002 yılında ilk RATS (*Robot Yardımlı Göğüs Cerrahisi*) lobektomi vakasını yapmışlardır⁽³⁰⁾. Minimal invaziv cerrahide kullanılan el aletlerinin ve cerrahi tekniklerin gelişimine bağlı 2000'li yılların başından beri erken evre akciğer kanseri cerrahisinde VATS rutin kullanılır duruma gelmiştir.

Minimal invaziv cerrahi torakotomi ile kıyaslandığında daha az ağrı olması, kozmetik sonuçlarının daha iyi olması, hastanede kalış süresinin kısa olması, morbiditesinin düşük ve daha az postop drenaj olması nedeniyle belirgin avantajlar sağlamaktadır.

Amerikan Cerrahlar Birliği Onkoloji Grubu tarafından yapılan randomize çalışmada (*Z0030*) videotorakoskopik cerrahide bronkoskopi gerektiren atelektazinin daha az olduğu, drenajın daha az olduğu ve hastanede ortalama yatış süresinin belirgin daha kısa olduğu bulunmuştur⁽³¹⁾. VATS'ın sağladığı başka bir avantaj ise solunum fonksiyon kaybının daha az olmasıdır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada VATS uygulanan hastalarda torakotomiye göre 7. ve 14. günlerdeki PaO₂, peak-flow oranlarının, SaO₂'nin, kan oksijenasyonunun, FEV₁ ve FVC'nin, akciğer difüzyon kapasitesinin, 6 dakika yürüme testi sonuçlarının daha iyi olduğu bulunmuştur⁽³²⁾. Bu da bize, solunum kapasitesi sınırdaki ya da yaşlı hastalarda minimal invaziv cerrahinin daha etkin bir şekilde kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Minimal invaziv cerrahideki en önemli soru, yapılan cerrahinin onkolojik prensiplere uygun olup olmadığıdır. Onkolojik prensiplere uygun yapılmayan cerrahilerde lokal ve sistemik nüks oranları artmakta, hastaya uygun evreleme yapılamamaktadır. Yeterli lenf nodu diseksiyonu yapılarak yapılmadığı konusunda Toker ve ark.'nın yaptığı çalışmada, RATS ve VATS ile opere edilen hastalar ile torakotomi ile opere edilen hastalar arasında diseke edilen lenf nodu istasyonu ve lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, RATS ile diseke edilen hiler lenf nodu sayısının VATS ile diseke edilenlerden anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır⁽³³⁾.

Minimal invaziv cerrahi, erken evre akciğer kanserinde lobektomi ve pnömonektomi de yaygınlaşmakla birlikte son zamanlarda segmentektomi, neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi, bronşial sleeve lobektomi ve tamamlayıcı anatomik rezeksiyon gibi çok daha komplike vakalarda kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır⁽³⁴⁾.

Yapılan başka bir çalışmada, cerrahi sonrası natural killer (*NK*) ve T lenfositlerin minimal invaziv cerrahi olan hastalarda daha erken dönem yükselmeye başladığı gösterilmiştir. İmmün sistemin erken dönem aktive olması torakotomiye kıyasla hastaların ortalama yaşam sürelerine katkıda bulunduğu belirtilmiştir⁽³⁵⁾.

Minimal invaziv cerrahide son zamanlarda en çok tartışılan konulardan biri de, uniportal VATS lobektomidir. Dr. Diego Gonzalez Rivas 2011 yılında uniportal alt lobektomi ile ilk vakasını yaptıktan sonra tek port cerrahi her geçen gün daha popüler olmaya başlamıştır⁽³⁶⁾. Daha az ağrı ve konfor düşünülerek başlanılan uniportal VATS konusunda yapılan bir çok çalışmada standart VATS ile kıyaslandığında, uniportal vatsın tercih edilmesi gerektiğini belirten yeterli kanıt bulunmamaktadır⁽³⁷⁾.

Minimal invaziv cerrahideki iki boyutlu görüntüleme, el aletlerinin sınırlı manevra kabiliyeti ve sabit olmayan kamera görüntüsü, bu tarz kısıtlamaları daha minimize eden robotik cerrahiye gittikçe daha popüler konuma getirmektedir. Robotik cerrahi el hareketlerindeki titremeyi ortadan kaldırır ve distal eklemlerinde daha mikrohareketlere olanak sağlar. Bu şekilde iyileştirilmiş ergonomik koşullar daha küçük insizyonla daha komplike göğüs cerrahisi ameliyatlarının yapılmasına olanak sağlar⁽³⁸⁾.

Tek port robotik cerrahi bir çok cerrahi bölümde kullanılmaktadır. Akciğer tümörlerinde tek port kullanımı şimdilik uygun görülmemesine rağmen, bu alandaki gelişmeler yakın zamanda tek port tümör cerrahisine olanak sağlayacaktır⁽³⁹⁾.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavi

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %20'sini nöroendokrin tümörler oluşturur, bu tümör grubunun da yaklaşık %14'ünü küçük hücreli akciğer kanseri oluşturur⁽³⁾. Küçük hücreli akciğer kanserindeki tümör doubling time' in çok kısa olması, erken dönem hematojen metastaz yapması ve hızlı büyüme özelliğine sahip olması kötü prognoza göstermesine neden olur ve hastaların tanı anında yaklaşık 2/3'ü hematojen metastaz yapmış olmaktadır. Sınırlı evre KHAK'de bile standart tedavi kemo-radyoterapidir, erken evre bazı hastalar cerrahi rezeksiyondan yarar görebilir.

Rostad ve ark. yaptıkları çalışmada kemo-radyoterapi alan 2442 KHAK'ni değerlendirip 38 hastaya cerrahi rezeksiyon uygulamışlar. Evre I hastalıkta 5 yıllık sağkalım standart kemo-radyoterapi ile %11.3 iken, cerrahi rezeksiyon uygulananlarda %44.9 saptamışlardır. Evre

IA ve Evre IB hastaların cerrahiye yöntemlerden fayda görebilecekleri belirtilmiştir⁽²⁵⁾.

Anraku ve Waddell yaptıkları derlemede KHAK' de cerrahi tedavinin erken evrede neden alternatif bir seçenek olarak kullanılabileceğini araştırmışlar, yaptıkları derlemede aşağıdaki sonuçlara ulaşmışlardır:

Periferik yerleşimli KHAK olduğu düşünülen küçük nodüllerin, Tipik veya Atipik karsinoid tümörler olabileceği, KHAK olgularının sonuç patolojilerinin yaklaşık %11-15 inin mikst tümör olduğu ve kemo-radyoterapi protokollerine daha kötü yanıt verdiklerinden cerrahinin alternatif bir yöntem olarak kullanılabilceğini, R0 rezeksiyon yapılan hastalarda lokal nüksün daha düşük olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁶⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
- (2) Macia I, Moya J, Escobar I, et al. *Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging. Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 540-545.
- (3) *National Comprehensive Cancer Network guidelines* http://www.nccn.org/professionals/physician_glsf_guidelines.asp (Accessed on, 2018).
- (4) Won Lee J, Kim B, Soo Lee B. *18F-FDG PET-BT in mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. Eur J Nucl Med Mol Imaging* May 2009 36: 1794-1802.
- (5) Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. *Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med* 2009; 361(1): 32-39.
- (6) Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. *Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(4): 334-34.
- (7) Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv1-iv21.
- (8) Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM; *Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of lung cancer: summary of updated NICE guidance. BMJ* 2011 Apr 27; 342: d2110. doi: 10.1136/bmj.d2110.
- (9) Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physician evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2013; 143 (5Suppl): e278S-e313S.
- (10) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-622.
- (11) Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. *Surgery for early stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004699.
- (12) Siene W, Dango S, Kirschbaum A et al. *Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 728-734.
- (13) Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. *Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. Radiother Oncol* 2015; 114: 138-147.
- (14) Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. *Radiation sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer. A multicenter study. J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 769-775.
- (15) Kodama K, Higashiyama M, Takami K et al. *Treatment strategy for patients with small peripheral lung lesion(s): intermediate-term results of pros-*

- pectivestudy. *Eur J CardiothoracSurg* 2009; 34: 1068–1074.
- (16) Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International AssociationfortheStudy of Lung-CancerLungCancerStaging Project: ProposalsfortheRevision of theClinicalandPathologicStaging of Small Cell LungCancer in theForthcoming Eighth Edition of the TNM ClassificationforLungCancer. *J ThoracOncol*. 2016; 11: 300-311.
- (17) Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International AssociationfortheStudy of LungCancerLungCancerStaging Project: ProposalsfortheRevision of the N Descriptors in theForthcoming 8th Edition of the TNM ClassificationforLungCancer. *J ThoracOncol* 2015; 10: 1675-1684.
- (18) Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-smallcelllungcancer: Diagnosisandmanagement of lungcancer, 3rd ed: AmericanCollege of ChestPhysiciansevidence-basedclinicalpracticeguidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): 314-340.
- (19) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapypluschemotherapywithorwithout surgicalresectionforstage III non-small-celllungcancer: a phase III randomisedcontrolledtrial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.
- (20) Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Inductionchemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-celllungcancer: a phase 3 randomisedtrial. *Lancet* 2015; 386: 1049-1056.
- (21) Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of SurgeryVersusDefinitiveConcurrentChemoradiotherapyBoost in PatientsWithResectableStage IIIA(N2) andSelected IIIB Non-Small-Cell LungCancerAfterInductionChemotherapyandConcurrentChemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J ClinOncol* 2015; 33: 4194-4201.
- (22) Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. Thetreatment of patientswithstage IIIA non-smallcelllungcancerfrom N2 disease: whoreturtothesurgical arena andwhosurvives.*AnnThoracSurg* 2008; 86 (3): 912–920, discussion 912–920.
- (23) Deterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC LungCancerStaging Project: Background Data andProposedCriteria to DistinguishSeparatePrimaryLungCancersfromMetastaticFoci in PatientswithTwoLungTumors in theForthcomingEighth Edition of the TNM ClassificationforLungCancer. *J ThoracOncol* 2016; 11: 651-65. 34.
- (24) Kozower BD, Larnar JM, Deterbeck FC, Jones DR. Special treatmentissues in non-smallcelllungcancer: Diagnosisandmanagement of lungcancer, 3rd ed: AmericanCollege of ChestPhysiciansevidence-basedclinicalpracticeguidelines. *Chest* 2013; 143: e369S-399S.
- (25) Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy?Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Scott H, Heyerdahl Strøm E, Norstein J. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Oct; 26(4): 782-6.
- (26) Anraku M, Waddell TK: Surgery for small-cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 18: 211-216.
- (27) Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2092-2099.
- (28) Lewis RJ. Simultaneously stapled lobectomy: a safe technique for video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 619-625.
- (29) Roviato CG, Varoli F, Rebuffat C, et al. Major pulmonary resections: pneumonectomies and lobectomies. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 779-783.
- (30) Melfi FM, Menconi GF, Mariani AM, Angeletti CA. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 864-868.
- (31) Lyscov A, Obukhova T, Ryabova V, Sekhnaidze D, Zuiiev V, Gonzalez-Rivas D. Double-sleeve and carinal resections using the uniportal VATS technique: a single centre experience. *J Thorac Dis* 2016; 8 (Suppl 3): 235-241.
- (32) Nakata M, Saeki H, Yokoyama N, Kurita A, Takiyama W, Takashima S. Pulmonary function after lobectomy: videoassisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 938-941.
- (33) Toker A, Özyurtkan MO, Demirhan Ö, Ayalp K, Kaba E, Uyumaz E. Lymph Node Dissection in Surgery for Lung Cancer: Comparison of Open vs. Video-Assisted vs. Robotic-Assisted Approaches. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 22: 284-290.
- (34) Lyscov A, Obukhova T, Ryabova V, Sekhnaidze D, Zuiiev V, Gonzalez-Rivas D. Double-sleeve and

- carinal resections using the uniportal VATS technique: a single centre experience. J Thorac Dis* 2016; 8 (Suppl 3): 235-241.
- (35) Ng CS, Lee TW, Wan S, et al. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer. *J Invest Surg* 2005; 18: 81-88.
- (36) Gonzalez D, Parabela M, Garcia J, et al. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 514-5.
- (37) Alan D. L. Sihoe. Reasons not to perform uniportal VATS lobectomy. *J Thorac Dis*. 2016 Mar; 8 (Suppl 3): S333-S343.
- (38) Yamashita JI, Kurusu Y, Fujino N. Detection of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a potential hazard for intraoperative hematogenous tumor cell dissemination. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 899-905.
- (39) Kook Nam Han, Hyun Koo Kim, Young Ho Choi. Single site robotic surgery for thoracic diseases. *Surgical Technique on Thoracic Surgery*. 01 August 2018.



AKCİĞER KANSERLERİNDE TIBBİ ONKOLOJİK TEDAVİLER VE İMMUNOTERAPİ

Dr. Zeynep Hande Turna

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)'nin adjuvan tedavisinde ve metastatik hastalığın sistemik tedavisinde platin bazlı sistemik kemoterapi standart tedavi olarak yıllardır kullanılmaktadır. Metastatik hastalıkta histolojik alt tipe göre kemoterapi ajanlarındaki farklılıklar ve idame tedaviler de yıllar içinde gündeme girmiştir. Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) mutasyonları, Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) ve ROS geni yeniden düzenlemeleri ve BRAF mutasyonları olan hastalarda bu moleküler değişikliklere karşı geliştirilen spesifik tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu inhibitörlerin üst jenerasyonları ve direnç geliştiğinde etkili olabilen formları geliştirilmiştir. Son yıllarda ise KHDAK tedavisinde immün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin (anti-PD1 ve PDL1 monoklonal Antikorlar) kullanımı ile metastatik hastalığın sistemik tedavisi ve lokal ileri hastalığın idame tedavisinde belirgin yarar sağlanmıştır.

Abstract

Platin based systemic chemotherapy has been the standart treatment for Non-small Cell Lung Cancer (NSCL) in adjuvant and metastatic setting for years. Differences in chemotherapy agents according to histological subtypes and maintenance treatment strategies have also come into clinical practice in recent years. In patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutations, ALK and ROS gene rearrangements and BRAF mutations, specific tyrosine kinase inhibitors are used. New generation tyrosine kinase inhibitors have been developed and are effective in resistant mutations. In recent years immune check point inhibitors (anti-PD1 and PDL1 monoclonal antibodies) have provided a dramatic benefit in treatment of metastatic and locally advanced NSCLC.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin erken evrelerinde postoperatif uygulanan adjuvan tedavi yaklaşımları standart hale gelirken, metastatik hastalıkta platin bazlı sitotoksik kemoterapilerin sınırlı yararları spesifik moleküler değişiklikler olan tümörlerde hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile belirgin olarak artmış, son yıllarda ise immün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile uzun sağkalım sürelerine ulaşılmaya başlanmıştır.

www.kanservakfi.com

Erken Evre KHDAK'nde (Evre I ve II) Postoperatif Adjuvan Kemoterapi

NCCN kılavuzu günümüzde evre IA opere edilmiş olgularda adjuvan tedavi önermemekte evre I B olguların yüksek riskli olanlarında evre II-III opere edilmiş olgularda aşağıda özetlenen KHDAK'nde adjuvan tedavi için yapılmış çalışmalara dayanarak adjuvan tedavi önermektedir⁽¹⁾.

The Internatioal Adjuvan Lung Cancer Trial (IALT) çalışmasında tam rezeke edilmiş 1867 Evre I-II-III KHDAK olgusu adjuvan olarak cisplatin içeren kombinasyon kemoterapisi veya gözlem koluna randomize

edilmiştir. Ortanca 56 aylık takip sonrasında 5 yıllık hastaliksız (%39'a karşı %34; $p<0.003$) ve genel sağkalım oranları (%45'e karşı %40; $p<0.03$) adjuvant kemoterapi alan grupta istatistiksel olarak üstün bulunmuştur⁽²⁾. Daha uzun süreli takiplerde (7.5 yıl) kemoterapinin yararının azaldığı görülmüş, kemoterapi alan kolda daha fazla ölüm gözlenmiştir ama adjuvan kemoterapinin nüksleri azalttığı gösterilmiştir⁽³⁾.

NCIC CTG JBR. 10 çalışmasında tam rezeke edilmiş Evre IB ve II 482 KHDAK olgusu postoperatif adjuvan cisplatin-vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiş hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda adjuvant kemoterapinin yararı gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları adjuvan kemoterapi alan kolda %69; gözlem kolunda ise %54 olarak saptanmıştır ($p=0.03$)⁽⁴⁾. Sonradan belirlenen 9.5 yıllık takip sonuçlarında ise adjuvant kemoterapi yararının sadece evre II olgularda devam ettiği saptanmıştır (*Ortalama sağkalım kemoterapi alan kolda 6.8 yıl; gözlem kolunda 3.6 yıl*)⁽⁵⁾.

ANITA çalışmasında 840 Evre IB-II-III rezeke edilmiş KHDAK olgusu adjuvan Cisplatin- Vinorelbin veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 76 aylık takip sonrasında ortalama sağkalım adjuvan kemoterapi kolunda 66 ay gözlem kolunda 44 ay olarak saptanmıştır. Adjuvan kemoterapi Evre II-IIIa olgularda 5 yıllık sağkalımı anlamlı ölçüde arttırmıştır (%8.6). Evre I olgularda ise bir yarar göstermediği görülmüştür⁽⁶⁾. Bir çok klinisyen KHDAK'nin adjuvan tedavisinde cisplatin-vinorelbin kombinasyonunu tercih etmektedir⁽⁷⁾.

LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) metaanalizinde 4584 olgunun retrospektif incelenmesinde adjuvan olarak uygulanan Cisplatin'li kombinasyonların (*cisplatin-vinorelbin, cisplatin-eteposid ve diğerleri*) 5 yıllık sağkalımı %5.6 düzeyinde arttırdığı ve tedavi rejimleri arasında bir fark olmadığı ve bu yararın Evre II-IIIa ve iyi performansla sahip hastalarda olduğu saptanmıştır⁽⁸⁾. Son dönemde yapılan bir analiz postoperative adjuvan tedavinin seksen yaşına kadar yararını göstermiştir⁽⁹⁾.

CALGB 9633 çalışmasında Evre IB 344 olgu adjuvant paclitaxel-carboplatin veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Ortalama 54 aylık takip sonrasında 3 yıllık sağkalımda kemoterapi kolunda sağkalım üstünlüğü saptanırken (%79'a karşı %70 $p=0.045$) bu anlamlılık 4.yılda kaybolmuştur⁽¹⁰⁻¹²⁾. Bir alt grup analizinde 4cm'in üstünde tümör çapı olanların daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Bu kombinasyon toksisitesi daha az ve iyi tolere edilen bir kombinasyon olduğu için Cisplatin'i tolere edemeyecek olgularda önerilmektedir. Bu çalışmanın gücünün Evre IB olguları değerlendiremeyecek düzeyde olduğu da vurgulanmaktadır⁽¹³⁾.

NCCN klavuzu günümüzde Evre II-III rezeke edilmiş KHDAK olgularında Cisplatin'li bir kombinasyon (*vinorelbin veya eteposid ile*) ile adjuvan kemoterapi önermektedir. Cisplatin-pemetred, Cisplatin-Dosetaksel veya Cisplatin-Gemcitabin KHDAK'nin adjuvan tedavisinde kullanılabilen diğer kombinasyonlardır. Performansı iyi olmayan ve cisplatin'i tolere edemeyecek olgularda Carboplatin-paklitaksel adjuvan tedavide uygulanabilecek bir rejimdir⁽¹⁾.

Evre IA opere edilmiş olgularda adjuvan tedavi önerilmemekte; evre I B olguların ise yüksek riskli kabul edilen alt grubu için önerilmektedir. Yüksek riskli kabul edilen grup az diferansiye nöroendokrin tümörü olan, 4cm'den büyük, vasküler invazyon veya viseral plevra invazyonu yapmış tümörü olan, wedge' rezeksiyon yapılmış veya mediastinal lenf nodu örneklemesi eksik olan olgulardır⁽¹⁾.

Metastatik Hastalıkta Sistemik Kemoterapi

Performansı iyi olan metastatik evredeki KHDAK olgularının platin bazlı kemoterapi rejimlerinden fayda gördüğü gösterilmiştir^(1, 14). Platinin yeni jenerasyon ajanlar olan paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel, gemcitabin ve pemetred ile olan kombinasyonlarını eski ajanlara göre daha iyi cevap oranları ve genel sağkalım avantajı sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

KHDAK'nin sistemik kemoterapisinde tercih edilen platinin cisplatin mi; carboplatin mi olması konusunda yapılmış olan 2 metaanalizde farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Hotta ve arkadaşlarının 2948 olgu ve 8 çalışmayı içeren metaanalizinde cisplatinli kombinasyonlarla daha iyi cevap oranları elde edildiği ($p<0.001$) ama bu farkın genel sağkalım ($p=0.515$) avantajına yansımadağı saptanmıştır. Tedaviye bağlı mortalite açısından da bir fark saptanmamıştır⁽¹⁷⁾.

İkinci metaanaliz 9 çalışma ve 2968 olguyu içermekte olup yine cisplatin kullanılan kombinasyonlarla cevap oranlarının carboplatinli kombinasyonlardan daha iyi olduğu ve 1 yıllık sağkalım oranlarının da cisplatin içeren kombinasyonlar ile daha üstün olduğu saptanmıştır. (%37 ye karşı %34) Cisplatin kullananlarda bulantı, kusma, carboplatin kullananlarda ise trombositopeni toksisiteleri daha sık saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

Performans statüsü iyi olan hastalarda cisplatin ile daha belirgin bir tümör küçülmesi ve semptom kontrolü sağlanabilirken, birçok komorbiditeleri olabilen KHDAK'li hastalarda carboplatin daha iyi tolere edilmesi nedeniyle tercih edilebilmektedir⁽¹⁹⁾.

Platinin yeni ajanlarla kombinasyonu ile yapılan sistemik kemoterapi metastatik KHDAK'de genel sağka-

lımı 8-12 ay civarına uzatmıştır. Bu kombinasyonların tek başına Platine göre üstün olduğu gösterilirken, ikili kombinasyonlara üçüncü bir ajanın eklenmesinin toksisiteyi arttırmak dışında ek bir yararı gösterilememiştir⁽²⁰⁻²¹⁾.

Platin (*cisplatin ve carboplatin*), taksanlar (*paklitaksel ve dosetaksel*), vinorelbine, gemisitabin ve pemetrexed gibi kemoterapötikler ile kombine edilebilir. Bu ajanlarla yapılan kombinasyonlar %30-40 oranında değişen 1 yıllık sağkalım sağlamak ve monoterapiye üstünlük göstermektedir⁽¹⁾. Bu kombinasyonlar carboplatin-paklitaksel; cisplatin-dosetaksel; cisplatin-gemisitabine; cisplatin-vinorelbin; cisplatin-pemetrexed şeklinde olabilir.

Bir çok faz III çalışmada platinle yapılan kombinasyon kemoterapilerinin birbirlerine benzer cevap oranı ve sağkalım sağladığını göstermiştir⁽²²⁻²⁹⁾. Bu tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir⁽³⁰⁾. Bu kombinasyonların seçiminde ilaçların yan etki profilleri ve hastanın performans statüsü gündeme gelmektedir. Carboplatin-gemcitabine, carboplatin-docetaksel, carboplatin-pemetrexed, gemcitabine-vinorelbine, gemcitabine-docetaksel kombinasyonları uygulanabilecek seçenekler arasındadır⁽¹⁾.

Socinski ve arkadaşlarının çalışmasında albümine bağlı paklitaksel ve carboplatin ile standart paklitaksel-carboplatine göre daha iyi bir cevap oranı sağlanmıştır. (%33'e karşı %25 $p=0.005$) Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından bir fark saptanmaz iken albümine bağlı paklitakselin nöropati toksisitesi daha az olduğu saptanmıştır⁽²⁹⁾. FDA 2012 yılı Ekim ayında KHDAK'nin tedavisinde albümine bağlı paklitaksele onay vermiştir.

Scagliotti ve arkadaşlarının Cisplatin gemisitabin ile Cisplatin-pemetrexed kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmasında skuamöz hücre histolojili hastalarda Cisplatin-Gemisitabin (*genel sağkalım 10.8'e karşı 10.4ay; $p=0.05$*) skuamöz dışı histolojilerde ise Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu daha etkin bulunmuştur. (*genel sağkalım 11.8'e karşı 10.4 ay $p=0.005$*) Bu farklılığın skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde saptanan timidilat sentetaz enziminin aşırı ekspresyonunun pemetrexed duyarlılığını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁽²⁸⁾. Metastatik KHDAK'nin birinci seri tedavisinde pemetrexed kullanımı skuamöz dışı histolojilerde önerilmektedir⁽¹⁾.

Vasküler Endothelial Growth Factor (*VEGF*)'e karşı bir monoklonal antikor olan bevasizumab 2006 yılında rezeke edilemeyen veya metastatik skuamöz dışı KHDAK'de FDA onayı almıştır. ECOG 4599 çalışmasında 878 hasta randomize edilmiş; Paklitaksel-Carbop-

latin'e Bevasizumab eklenmesi ortanca sağkalımı 10.3 aydan 12.3 aya ($p=0.003$) çıkarmıştır. Adenokarsinom histolojisine sahip olgularda sağkalım 14.2 ay olduğu saptanmıştır. ECOG 4599 çalışmasına dayanarak paclitaksel-carboplatin ile birlikte kullanılan bevasizumab hemoptizi yakınması olmayan ve trombositopeni nedeniyle kanama riski olmayan hastalarda önerilmektedir⁽³¹⁾.

Tablo: 1 Sistemik Kemoterapi Rejimlerinin Sağladıkları Cevap Oranları ve Sağkalım Süreleri

Çalışma	Kemoterapi Rejimi	Sayı	Cevap Oranı	Sağkalım (ay)
ECOG 1594 ²⁴	Cisplatin-paklitaksel	288	21	7.8
	Cisplatin-gemisitabin	288	22	8.1
	Cisplatin-dosetaksel	289	17	7.4
	Carboplatin-paklitaksel	290	17	8.1
TAX-326 ²²	Cisplatin-dosetaksel	406	32	11.3
	Cisplatin-vinorelbin	394	25	10.4
	Carboplatin-dosetaksel	404	24	9.4
EORTC ²⁶	Cisplatin-paklitaksel	159	32	8.1
	Cisplatin-gemisitabin	160	25	8.9
	Paclitaksel-gemisitabin	161	24	6.7
ILCP ²³	Cisplatin-gemisitabin	205	30	9.8
	Carboplatin-paklitaksel	204	32	9.9
	Paclitaksel-gemisitabin	203	30	9.5
SWOG ²⁵	Cisplatin-vinorelbin	202	28	8.0
	Carboplatin-paclitaksel	206	25	8.0
FACS ²⁷	Cisplatin-irinotekan	145	31	13.9
	Carboplatin-paklitaksel	145	32	12.3
	Cisplatin-gemisitabin	146	30	14.0
	Cisplatin-vinorelbin	145	33	11.4
Scagliotti ²⁸	Cisplatin-gemisitabin	863	28	10.3
	Cisplatin-pemetrexed	862	31	10.3
Socinski ²⁹	Carboplatin-albumin bağlı paklitaksel	521	33	12.1
	Carboplatin-paklitaksel	531	25	11.2

Sistemik kemoterapi kombinasyonlarının seçilmesinde histolojik alt tipe göre de farklılıklar oluşmuştur⁽¹⁾.

Faz III randomize bir çalışma olan FLEX çalışmasında histolojik tipten bağımsız olarak Cisplatin-Vinorelbine kombinasyonuna Cetuximab (*anti-EGFR1 monoklonal antikor*) eklenmesinin genel sağkalımı az da olsa istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (*10.1 aya karşı 11.3 ay; $p=0.04$*)⁽³²⁾.

İkinci Seri Tedavi

Birinci seri tedavi sırasında ve sonrasında progresyon gösteren ve performans statüsü iyi olan (*PS:0-2*) KHDAK'li olgularda ikinci seri tedavi önerilmektedir. İkinci seride kullanıldığında kemoterapiye yanıt oranı %10 civarında olmakla birlikte NCCN 2013 klavuzu dosetaksel, pemetrexed, erlotinib veya platinli bir kombinasyon ile performansı iyi olan olgularda ikinci seri tedavi önerilmektedir⁽¹⁾. Dosetaksel'in en iyi destek tedavisi, vinorelbin ve ifosfamide göre sağkalımı ve yaşam kalite-

sini arttırdığı gösterilmiştir. Pemetrexed dosetaksel ile karşılaştırıldığında ikinci seri tedavide benzer sağkalım süresi sağlamış ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Pemetrexed skuamöz dışı akciğer kanserinin ikinci seri tedavisinde önerilmektedir. Erlotinib de sağkalım ve yaşam kalitesini artırıcı etkisi ikinci seri kullanımda gösterilmiş bir ajandır ve EGFR mutasyonu pozitif olgularda performans statüsü 3-4 olsa dahi ikinci veya üçüncü seri de kullanımı NCCN tarafından önerilmektedir⁽¹⁾.

İdame Tedavisi

İleri evre akciğer kanserinde 4-6 kür uygulanan ilk seri tedaviye yanıt alınıp progresyon görülmeyen olgularda idame tedavisi gündeme gelmiştir. İdame tedavisi birinci seride kullanılan ajanlardan biriyle veya farklı bir ajana geçilerek yapılabilir. Kemoterapinin yanında kullanılan bevasizumab veya cetuximab gibi hedefe yönelik tedavi molekülleri ile progresyona veya toksisite görülene kadar idame yapılabilir⁽³³⁻³⁴⁾. İdame tedavileri (Tablo 2)'de özetlenmiştir^(30, 35-43).

Tablo:2 KHDAK'nin İdame Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Çalışma	Kemoterapi Rejimi	Sayı (n)	Progresyonsuz Sağkalım (ay)	Genel Sağkalım (ay)
Fidas ³⁵	Carbo-Gem---Dosetaksel	153	5.7	12.3
	Carbo-Gem--- İzlem	156	2.7	9.7
Ciuleanu ³⁶	Kemoterapi-Pemetrexed	441	4.0	13.4
	Kemoterapi-İzlem	222	2.0	10.6
Patel ³⁷	Carbo-Pem-Beva--- Pem-Beva	50	7.8	14.1
ATLAS ³⁸	KemoBeva--- Beva Erlotinib	370	4.8	-
	KemoBeva--- Beva Plasebo	373	4.8	-
Belani ³⁹	Cis Gem---Gem	128	7.4	9.3
	Cis-Gem---İzlem	127	7.7	8.0
Perol ⁴⁰	Cis-Gem---Gem	149	3.8	-
	Cis-Gem---Erlotinib	153	2.9	-
	Cis-Gem--- izlem	152	1.9	-
SATURN ⁴¹	Kemoterapi---Erlotinib	438	3.8	12
	Kemoterapi---Plasebo	447	2.6	11
PARAMOUNT ⁴²	Kemoterapi---Pemetrexed	316	3.9	13.9
	Kemoterapi---Plasebo	156	2.6	11
PointBreak ⁴³	CarboPem-Beva--- Pem-Beva	450	6.0	12.6
	CarboPacBeva---Beva	450	5.6	13.4
PRONOUNCE	CarboPacBeva--- Beva	179	2.9	11.7
	CarboPem --- Pem	182	3.9	10.5

Carbo: Carboplatin, Gem: Gemsitabin, Pem: Pemetrexed, Beva: Bevasizumab, Pac: Pakitaksel

İleri evre KHDAK'li 566 hastayı içeren FazIII bir çalışmada 4 kür Carboplatin-gemsitabin sonrası 398 hasta progresyon göstermemiş ve bu olguların 309'u ilk seri tedavinin hemen bitiminde 6 kür idame dosetaksel veya izlem ve izlem sırasında progresyon saptandığında do-

setaksel koluna randomize edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım hemen dosetaksel idame tedavisi başlanan kolda daha üstün bulunmuştur (5.7 aya karşı 2.7 ay; $p=0.0001$) ama genel sağkalımdaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (12.3 aya karşı 9.3ay; $p=0.0853$) Yaşam kalitesi açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır⁽³⁵⁾.

Ciuleanu ve arkadaşlarının 663 hastayı içeren faz III çalışmasında 4 kür platin bazlı bir kemoterapi sonrası hastalar idame pemetrexed veya izlem koluna randomize edilmiştir. Bu çalışmada izlem kolundaki olguların %33'ü herhangi bir ikinci seri tedavi alamamıştır. İdame pemetrexed verilen kolda hem progresyonsuz sağkalım (4.3 aya karşı 2.6 ay; $p<0.00001$) hem de genel sağkalım (13.4 aya karşı 10.6ay; $p=0.012$) izlem koluna göre üstün bulunmuştur⁽³⁶⁾. Belani ve arkadaşlarının bir alt grup analizinde pemetrexed'in idame tedavisindeki yararı skuamöz hücreli dışı olan tümörlerde daha belirgin olduğu görülmüştür. Pemetrexed bu çalışmayla 4 kür platin bazlı bir kemoterapi ile progresyon göstermeyen olgularda idame tedavisinde kullanımda FDA onayını almıştır⁽³⁰⁾.

Perol ve arkadaşlarının faz III randomize bir çalışmasında birinci seri cisplatin-gemsitabin sonrası gemsitabin veya elotinib ile yapılan idame tedavisinde progresyona kadar geçen sürenin gemsitabin idamesi yapılanlarda 3.8 ay, erlotinib idamesi alanlarda 2.9 ay ve plasebo kullanılanlarda ise 1.9 ay olduğu saptanmıştır⁽⁴⁰⁾. Belani ve arkadaşlarının yaptığı bir başka faz III çalışmada ise birinci seri carboplatin-gemsitabin sonrası gemsitabin idamesinin destek tedavisi ile karşılaştırılmasında progresyona geçen süre açısından gemsitabin alanlarda üstünlük sağlanmıştır⁽³⁹⁾. Belani ve Perol'un bu iki Faz III randomize çalışmalarında idame tedavinin genel sağkalıma katkısı gösterilememiştir^(39, 40).

Patel ve arkadaşlarının 50 hasta içeren FazII çalışmasında 6 kür Carboplatin-pemetrexed-bevasizumab sonrası pemetrexed-bevasizumab ile yapılan idame tedavisinde 7.8 aylık progresyonsuz sağkalım ve 14.1 aylık genel sağkalım sürelerine ulaşılmıştır⁽³⁷⁾.

Faz III randomize bir çalışma olan PARAMOUNT çalışmasında pemetrexed ile yapılan idame tedavisi progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır. (4.1 aya karşı 2.8 ay) Genel sağkalım sonuçları Temmuz 2013'de yayınlanmış ve idame pemetrexed'in genel sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir ($p=0.0195$) (idame pemetrexed kolu 13.9 ay, plasebo 11ay)⁽⁴²⁾.

Faz III randomize bir çalışma olan PointBreak çalışmasında skuamöz dışı KHDAK'li hastalarda Carboplatin-pemetrexed-bevasizumab sonrası idame pemetrexed-bevasizumab ile Carboplatin-paclitaksel-bevasizumab

sonrası idame bevasizumab tedavileri karşılaştırılmış pemetrexed-bevasizumab idame tedavisi progresyonsuz sağkalım açısından (6 aya karşı 5.6ay; $p=0.012$) ufak bir farkla üstün bulunmuştur ama bu fark genel sağkalımda (12.6 aya karşı 13.4ay; $p=0.949$) görülmemiştir⁽⁴³⁾. Birinci seri tedavide carboplatin-pemetrexed-bevasizumab kullanan kolda febril nötropeni, nöropati ve allopezi yan etkileri daha az görülürken, carboplatin-paclitaksel-bevasizumab kolunda anemi, trombositopeni ve yorgunluk daha az saptanmıştır⁽⁴³⁾.

ASCO 2013'de sunulan skuamöz hücreli dışı akciğer kanserlerinde yapılan PRONOUNCE çalışmasında 4 kür Carboplatin-paclitaksel-bevasizumab sonrası idame bevasizumab ile 4 kür Carboplatin-pemetrexed sonrası idame pemetrexed açısından cevap oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır⁽⁴⁴⁾.

Yaşlı Hastalarda Sistemik Kemoterapi

Akciğer kanserinde ortalama teşhis yaşı 68 ve hastaların %40'ı 70 yaşın üzerindedir. Gridelli ve arkadaşları tarafından yapılan geriatrik onkoloji panelinde tedavi öncesi durum detaylı değerlendirilerek performans durumu iyi hastalarda platin bazlı bir kombinasyon kullanılabilirliği önerilmiştir⁽⁴⁵⁾. Bu yaş grubunun klinik çalışmalarda yer almadığı ve bu yaş grubuna spesifik klinik çalışmaların azlığı vurgulanmıştır.

SWOG 0027 ve LUN6 çalışmalarında tek ajan vinorelbin sonrası dozetaksel ve haftalık dozetaksel 80 yaşın üstündeki hastalarda 7 ve 4 aylık sağkalım sağlarken, 70-80 yaş arasında 11 ve 5 aylık sağkalım süreleri sağlamıştır. Performans statüsü iyi olan seçilmiş hastalarda 80 yaşın üstünde monoterapi düşünülebileceği ama sağkalım yararının 70-80 yaş arasındaki grupta daha fazla olabildiği görülmüştür⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾.

Son çalışmalarda Carboplatinli kombinasyonların yaşlı ve performansı düşük hastalarda monoterapiye göre daha üstün olabileceği gösterilmiştir⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Quoix ve arkadaşlarının çalışmasında 70-89 yaşlar arasındaki hastalarda Carboplatin ve haftalık paclitaksel kombinasyonu monoterapi vinorelbin veya gemsitabin ile karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalım (6.1 aya karşı 3 ay) ve genel sağkalım (10.3 aya karşı 6.3 ay; $p=0.00004$) kombinasyon kolunda daha üstün bulunmuştur⁽⁴⁸⁾.

Spesifik Moleküler Değişiklikler Olan KHKDAK'de Sistemik Tedavi

Metastatik KHKDAK'nin ilk seri sistemik tedavisini belirlerken günümüzde bakılması gereken moleküler değişiklikler arasında EGFR (*Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü*) mutasyonları ALK ve ROS gen yeniden düzenlenmeleri ve BRAF mutasyonları ve NTRAK füzyon değişiklikleri yer almaktadır⁽¹⁾.

EGFR gen mutasyonları

En sık KHKDAK'lerinin adenokarsinom alt tipinde görülen Exon 19 ve 21 mutasyonlarıdır. Özellikle sigara içmemiş veya az içmiş kişilerde görülen akciğer kanserlerinden sorumludurlar⁽¹⁾. Bu mutasyonu olan tümörlerde mutasyonların spesifik tirozin kinaz inhibitörlerinin etkinliğini platin bazlı kombinasyon kemoterapilerine üstünlüğünü gösteren Faz III randomize çalışmalar vardır. IPASS çalışmasında Gefitinib mutasyon olan olgularda carboplatin -paclitaksel kemoterapisi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım süresinde %6.7'den %24.9'a; cevap oranlarında ise %47.3'den %72.2'ye varan bir artış sağlamıştır⁽⁴⁹⁾. EUROTAC çalışmasında ise erlotinib sistemik kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımda 5.4aydan 9.7 aya artış sağlamıştır (HR0.37; $p<0.001$)⁽⁵⁰⁾.

İkinci jenerasyon bir tirozin kinaz inhibitörü olan afatinib Cisplatin-pemetrexed ile karşılaştırıldığı çalışmasında PSK yararı göstermiştir⁽⁵¹⁾.

Dacotinib ikinci jenerasyon olan bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve ARCHER çalışması birinci seride erlotinibe üstünlüğünü göstermiştir⁽⁵²⁾.

Üçüncü jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü olan osimertinib EGFR inhibitörleri için bir direnç geni mutasyonu olan T790M mutasyonu olan tümörlerde etkinliğini gösterilmesinden sonra ilk seri tedavide erlotinib/gefitinib ile kıyaslandığı FLAURA çalışmasında 10.2 aya karşılık 18.9 aya varan progresyonsuz sağkalım artışı sağlamıştır⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib ve Dacotinib ilk seride kullanılabilen tirozin kinaz inhibitörleridir. Exon 20 mutasyonu olan tümörler çoğunlukla tirozin kinaz inhibitörlerine dirençlidir⁽¹⁾.

ALK gen yeniden düzenlemesi

Birinci seri tedavide faz III randomize çalışmalarla etkinliği gösterilmiş 4 tirozin kinaz inhibitörü vardır: Alectinib, crizotinib, ceritinib, birigatinib⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾.

ALEX çalışmasında alectinib birinci seri tedavide crizotinib ile karşılaştırıldığında PSK yararı sağlamıştır (HR:0.47; $p<0.001$)⁽⁵⁶⁾

ROS geni yeniden düzenlemesinde önerilen tirozin kinaz inhibitörleri Crizotinib ve Ceritinib dir⁽¹⁾.

BRAF mutasyonu

BRAF mutasyonu olan metastatik KHKDAK'inin sistemik tedavisinde BRAF inhibitörü olan dabrafenib ve Mek inhibitörü olan Tremetinib kombinasyon faz II bir çalışma ile 10.9 aylık progresyonsuz sağkalım ve %64 cevap oranı sağlamıştır⁽⁶¹⁾.

NTRK gen füzyonu

Nadiren bulunan ve bazı tümörler için sürücü mutasyon olan bu füzyon gen değişikliğinde larotrectinib denen tirozin kinaz inhibitörleri etkili olmaktadır⁽⁶²⁾.

KHDAK Tedavisinde İmmunoterapi:

T Hücrelerinin Kontrol Noktaları ve İnhibitörleri

Yıllardır birçok farklı tümörde üstünde çalışılan bir konu olan tümör immunoterapisi konusunda immün sistemin kontrol noktası inhibitörleri ile akciğer kanserinde son dönemde önemli gelişmeler olmuştur. İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörleri metastatik (KHDAK) ikinci ve birinci basamak tedavisinde ve rezeke edilemeyen Evre III KHDAK'nin idame tedavisinde Faz III randomize klinik çalışma sonuçları ile etkinliklerini göstererek NCCN klavuzunda yerini almıştır⁽¹⁾.

Tümöre karşı gelişen immünolojik yanıtta baş rolü sitotoksik CD8+ T hücreleri oynar. CD8+ T hücreleri üstünde bu hücreleri inhibe veya aktive eden reseptörler vardır. Bu moleküller immün sistemin kontrol noktaları olarak da isimlendirilebilir. Günümüzde akciğer kanserinin tedavisinde FazIII randomize çalışmalar ile etkinlikleri gösterilmiş immün sistemin kontrol noktası inhibitörleri fizyolojik fren molekülleri olarak da kabul edilebilecek inhibitör reseptörlere veya bu fren reseptörlerine bağlanan ligandlara karşı geliştirilen monoklonal antikorlardır. Monoklonal antikorlar T hücrelerinin inhibitör reseptörlerine veya ligandlarına bağlanıp; immün sistemin fren sistemini ortadan kaldırarak tümöre karşı oluşmuş immün yanıtın göreceli olarak daha etkin ve uzun süreli olmasını sağlarlar⁽⁶³⁾.

CTLA-4 (*Sitotoksik T Lenfosit Antijeni-4*) Sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu kontrol eden bir moleküldür. T hücrelerinde bulunan CD28, dentritik hücrelerdeki B7 molekülleri ile etkileşime geçerek immün aktivasyon sağlar. Bu aktivasyon belli bir düzeye gelince inhibe edilip otoimmün olayların gelişimi engellenir. Aktive T hücrelerinde aktivasyonun belli bir aşamasından sonra ortaya çıkan CTLA-4 dentritik hücreler veya antijen sunan hücrelerdeki ligandlarına bağlandığında T hücrelerinin aktivasyonu inhibe olur⁽⁶⁴⁾.

Antijen sunan hücrelerde bulunan B7 ligandı T hücreleri üstündeki CD28 molekülüne bağlandığında immün aktivasyonu sağlarken, CTLA-4'e bağlandığı zaman immünolojik yanıtı inhibe eder. CTLA-4 ile bağlandığı B7 ligandı immün sistem için bir çeşit fren görevi görür. CTLA-4'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar CTLA-4'ün ligandına bağlanmasını engelleyerek immün sistemin fren mekanizmasını ortadan kaldırır.

İmmunolojik yanıt duraksamadan devam eder. Artmış immün cevap tümör antijenlerine karşı verilen yanıtı artırır ve anti tümoral etki artar. Bunun yanı sıra immünolojik aktivasyon otoimmün yanıtı da artırılabilir. Bu nedenle CTLA-4'ü hedefleyen monoklonal antikorların klinik kullanımda yan etkileri otoimmün olayların artışı şeklinde görülebilir. Otoimmün gastroenterit, hepatit, endokrinopatiler, tiroid fonksiyon bozuklukları, vitiligo gibi durumlar gelişebilir⁽⁶⁴⁾.

PD1 (*Programlanmış ölüm antijeni-1*) aktive olmuş T hücrelerinde bulunan ve immünolojik aktivasyonu sınırlandıran inhibe eden bir moleküldür. PD1'e bağlanarak bu inhibisyonun gerçekleşmesini sağlayan iki ligandı (*PDL1 vePDL2*) ise sadece antijen sunan hücrelerde değil tümör hücrelerinde de bulunabilmektedir. PD1 ligandı olan tümörler T hücrelerindeki PD1'a bağlanarak kendilerine karşı gelişen immünolojik yanıtı inhibe edebilirler. Anti-PD1 monoklonal antikorları PD1'a bağlanarak ligandların bağlanmasını engelleyip immünolojik aktivasyonun inhibe edilmeden devam etmesini sağlar. Tümör hücrelerinde immunohistokimyasal olarak PDL1 olduğu gösterilen tümörlerde bu monoklonal antikorlarla elde edilen cevap oranının daha yüksek olabildiği gösterilmiştir. Tümörlerdeki PDL1 ekspresyonu bu molekülü hedefleyen tedaviler için prediktif bir biyobelirteçtir⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

CTLA-4 T hücrelerinin antijen tanıma fazında lenf nodlarında fonksiyon gören bir inhibitör reseptör iken, PD-1 tümör mikroçevresinde inhibitör etkisini gösterir. CTLA-4 blokajı daha genel bir immün aktivasyona neden olurken, PD-1'ın bloke edilmesi daha tümör spesifik bir immün aktivasyon sağlar. (Tablo 3) CTLA-4 ve PD-1 moleküllerinin ve bunlara bağlanarak immün duraklatma mekanizmasını başlatan ligandların hangi hücrelerde bulunduğunu göstermektedir⁽⁶³⁻⁶⁷⁾.

Tablo 3: CTLA-4, PD-1 ve ligandlarını ekprese eden hücreler

	CTLA-4	PD-1
Ekspresyon	T Hücreleri	T hücreleri B hücreleri NK hücreleri Dendritik hücreler
Ligandlar	Antijen sunan hücreler B7 ailesi (CD80/86 - B7.1(CD80) - B7.2(CD86)	Hemopoetik hücreler Hemopoetik olmsysn dokular Tümör Hücreleri - PDL1 - PDL2
Tedavide Kullanılan İnhibitörler	Ipilumab Tremelimumab	PD1 inhibitörleri - Nivolumab - Pembrolizumab PDL-1 İnhibitörleri - Atezolizumab - Durvalumab - Avelumab

Birinci Basamak Tedavi

Metastatik KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde Nivolumab'ın platin bazlı bir kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı CheckMate 026 çalışması ($n=541$) negatif sonuçlanmıştır. Bu çalışmaya PDL-1 düzeyi %1 ve üstünde olan hastalar alınmıştır. EGFR ve ALK gen değişikliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. PDL-1 düzeyi %5 üstünde olan 423 olguda medyan progresyonsuz sağkalm süresi Nivolumab kolunda 4.2 ay kemoterapi, kemoterapi kolunda 5.9ay olarak saptanmıştır. ($HR=1.15$; $p=0.25$) Ciddi yan etki oranı nivolumab kolunda %18 , kemoterapi kolunda ise %51 olarak saptanmıştır⁽⁶⁸⁾.

Pembrolizumabın birinci basamak tedavide araştırıcının tercihi olan platin bazlı bir kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı Faz III KEYNOTE-024 çalışmasında PDL-1 düzeyi %50 ve üzerinde olan 305 hasta alınmıştır. Medyan PFS süresi pembrolizumab kolunda 10.3 ay, kemoterapi kolunda 6 ay ($HR=0.50$; $p<0.001$) bulunmuştur. Altı aylık sağkalm oranı pembrolizumab kolunda %80.2 kemoterapi kolunda %72.4 olarak saptanmıştır. ($p=0.005$) Tüm cevap oranı da pembrolizumab kolunda %44.8; kemoterapi kolunda %27.8 olarak bulunmuştur. Grade 3-5 yan etki oranı pembrolizumab kolunda %26.6; kemoterapi kolunda %53.3 olarak saptanmıştır⁽⁶⁹⁾.

Bu çalışma sonrasında PDL-1 ekspresyon oranı %50 ve üstünde olan, EGFR, ALK, ROS genetik değişiklikleri olmayan metastatik KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde Pembrolizumab FDA onayını almıştır.

Birinci seri tedavide FazII KEYNOTE-021 çalışmasında skuamöz dışı KHDAK tedavisinde olgular ($n=123$) Carboplatin-Pemetrexed kombinasyon kemoterapisi ile bu kombinasyona pembrolizumab'ın eklendiği iki kola randomize edilmiştir. Ortalama 10.6 aylık bir takip sonrası cevap oranları pembrolizumabın kemoterapiye eklendiği kolda %55, sadece kemoterapi alan kolda ise %29 olarak bulunmuştur. ($P=0.0016$) PDL-1 düzeyinin %1'den az veya çok olması cevap oranlarını etkilememiştir (%57'ye karşı %54). Progresyonsuz sağkalm süresi pembrolizumabın kemoterapiye eklendiği kolda 13ay, sadece kemoterapi kolunda 8.9 ay olarak saptanmıştır. ($HR=0.53$; $p=0.010$) Bu çalışma sonrası FDA skuamöz dışı KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde PDL-1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak pembrolizumabın kemoterapiye eklenmesine hızlandırılmış onay vermiştir⁽⁷⁰⁾. Aşağıda KHDAK birinci seri tedavisinde kemoterapi ile kemoterapi immunoterapi kombinasyonunu etkinliğin karşılaştıran faz III randomize çalışmalar özetlenmiştir.

• Carboplatin+Pemetrexed /CarboPLATİN+Pemetrexed+Pembrolizumab Keynote -189 (Skuamöz Dışı)

Genel sağkalm ($HR: 0.49$) ve Progresyonsuz sağkalm ($HR: 0.53$) yararı var⁽⁷¹⁾.

• Carboplatin+Paklitaksel/nab-paklitaksel+/-Pembrolizumab

Keynote 407 (Skuamöz Hücreli) Genel sağkalm ($HR:0.64$) ve progresyonsuz sağkalm ($HR: 0.56$) yararı var⁽⁷²⁾.

• Carboplatin+Paklitaksel+Bevasizumab +/- Atezolizumab

Impower 150-Skuamöz olmayan KHDAK ve genel sağkalm yararı ($HR: 0.78$) ve progresyonsuz sağkalm. ($HR: 0.62$) yararı var EGFR, ALK inhibitörü sonrası-Progresyonsuz sağkalm yararı var ($HR:0.59$)⁽⁷³⁾.

• Carboplatin+Nabpaklitaksel +/- Atezolizumab

Impower 130 –Nonskuamöz KHDAK Progresyonsuz sağkalm ($HR:0.64$) ve genel sağkalm ($HR: 0.79$) yararı var⁽⁷⁴⁾.

• Carboplatin+ Nabpaklitaksel +/- Atezolizumab

Impower 131- Skuamöz KHDAK Progresyonsuz sağkalm ($HR: 0.7$) yararı var genel sağkalm yararı yok⁽⁷⁵⁾.

İkinci Basamak Tedavi

Metastatik KHDAK'inde yayınlanmış olan Faz III randomize 4 çalışma ile anti- PD1 monoklonal antikor olan nivolumab ve pembrolizumabın ve antiPD-L1 monoklonal antikor olan Atezolizumab'ın ikinci basamak tedavide standart tedavi kolu olarak belirlenen dosetakselle göre genel sağkalm avantajı gösterilmiştir. Bu üç monoklonal antikor EGFR, ALK ve Ros mutasyonu olmayan metastatik KHDAK kanserinin ikinci basamak tedavisinde NCCN klavuzunda yerini almıştır⁽¹⁾.

Bu çalışmalar (Tablo 4)'te özetlenmiştir.

Tablo 4 İmmün Sistem Kontrol Noktası İnhibitörlerinin KHDAK'nin İkinci Basamak Tedavisindeki FazIII Randomize Çalışmaları

	Tedavi	Hasta Sayısı (n)	Progresyonsuz Sağkalm (PFS)	Genel Sağkalm (GSK)
CheckMate017 (Skuamöz) Brahmer 2015	Nivolumab Dosetaksel	272	3.5ay 2.8ay $p=0.0004$	9.2ay 6ay $HR=0.59$
CheckMate057 (Skuamöz Dışı) Borghael 2015	Nivolumab Dosetaksel	582	4.2ay 2.3ay $HR=0.92$	12.4ay 9.4ay $HR=0.73$
Keynote 10 Herbs 2015	Pembrolizumab 2mg/kg 10mg/kg Dosetaksel	1034	4ay $HR=0.88$ 4ay $HR=0.79$ 3.9ay	10.4ay $HR=0.71$ 12.2ay $HR=0.61$ 8.5ay
OAK Barlesi 2016	Atezolizumab Dosetaksel	1225	4ay 2.8ay $HR=0.95$	13.8ay 9.6ay $HR=0.73$

HR: Hazard Ratio

Nivolumab skuamöz hücreli metastatik akciğer kanserinin ikinci seri tedavisinde FDA onayını alan ilk immün sistem kontrol noktası inhibitörü olmuştur. Check-Mate 017 çalışmasında ikinci basamakta standart tedavi kolu olan dosetaksele göre 6 aya karşın 9.2 aylık bir sağkalım avantajı ve ölüm riskinde %41'lik bir azalma sağlanmıştır. Nivolumabın yararı PDL-1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak görülmüştür⁽⁷⁶⁾.

Skuamöz dışı metastatik KHDAK'inde ise Check-Mate 057 çalışmasında ikinci seri tedavide dosetaksele göre 3 aylık bir sağkalım avantajı ve ölüm riskinde %27'lik bir azalma sağlanmıştır. Skuamöz dışı akciğer kanserinin ikinci basamak tedavisinde nivolumabın yararı tüm grupta PDL-1 ekspresyonundan bağımsız da olsa PDL-1 düzeyi %1-10 arasında olanlarda nivolumab kolunda sağkalım süresi 17-19 ay iken, dosetaksel kolunda 8-9 ay olarak saptanmıştır. PDL-1 ekspresyonu olmayanlarda genel sağkalım süresi açısından dosetaksele göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. 18 aylık takipte sağkalım oranı Nivolumab kolunda %39, dosetaksel kolunda ise %23 olarak bulunmuştur. Medyan Progresyonsuz Sağkalım (PFS) farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (2.3 aya 4.2 ay; $HR=0.92$) Fakat 7 ay sonrası PFS eğrileri ayrılmış ve 1 yıllık PFS oranı Nivolumab kolunda %18 iken Dosetaksel kounda %8 olarak saptanmıştır. PDL ekspresyonu için IHC 28-8 pharmDx test kullanılmıştır. Bu test nivolumabın ikinci basamak endikasyonu için yapılması zorunlu bir test değil tamamlayıcı bir test olarak kabul edilmiştir. Yan etki profili açısından nivolumabın toleransı dosetaksele göre çok daha iyi bulunmuş. Grade 3 veya 4 yan etki oranı Nivolumab kolunda %10, dosetaksel kolunda %54 oranında görülmüştür⁽⁷⁷⁾.

Bu iki çalışma sonrası Nivolumab skuamöz ve skuamöz dışı KHDAK'nin tedavisinde Platin bazlı bir kombinasyon tedavisi sonrası ikinci basamak kullanım için FDA onayı almıştır.

FazII/III KEYNOTE-010 çalışmasında ($n=1034$) metastatik KHDAK'nin platin bazlı bir kemoterapi sonrası ikinci basamak tedavisinde Pembrolizumab yine Dose-taksel ile karşılaştırılmıştır. Tüm hasta popülasyonunda PDL-1 düzeyi %1'den fazlaydı ve Pembrolizumab genel sağkalım avantajı sağlarken PFS avantajı saptanmadı. Pembrolizumab'ın 2mg/kg kullanıldığında GSK süresi 14.9aya karşı 8.2ay ($HR=0.54$, %95 GA 0.38-0.77) ay saptanırken, 10mg/kg dozunda 17.3aya 8.2 ay ($HR=0.50$ (95% GA:0.36-0.70) $p<0.0001$ olarak bulun-

du. Medyan PFS açısından iki dozda da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PDL-1 ekspresyon düzeyi %50'den fazla olanlarda ise hem GSK hem de PFS avantajı saptandı. Grade 3-5 yan etki oranı pembrolizumab kolunda %13-16, dosetaksel kolunda %35 olarak saptandı Bu çalışma sonrasında FDA IHC 22C3 testi ile PDL-1 ekspresyonu %1 den fazla olan olgularda Pembrolizumab'ın platin bazlı bir kemoterapi sonrası ikinci basamakta kullanımına onay verdi⁽⁷⁸⁾.

Faz III OAK çalışmasında ($n=1225$) bir anti_PDL-1 monoklonal antikor olan Atezolizumab yine platin bazlı bir tedavi sonrası ikinci seri tedavide Dosetaksele karşı üstünlüğünü gösterdi. PDL-1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak Atezolizumab kolunda medyan GSK süresi 13.8 ay bulunurken; Dosetaksel kounda 9.6ay olarak saptandı ($HR=0.73$; $p=0.0003$) Alt grup analizlerinde PDL-1 düzeyi yüksek olan olgularda cevap oranları ve PFS yararı daha belirgin görülürken, GSK avantajı PDL-1 düzeyinden bağımsız olarak saptandı. İmmün ilişkili yan etki olarak hepatit, kolit ve tiroid bozuklukları görülürken, hepatit ve pnömonitis oranı %1'in altında gözlemlendi⁽⁷⁹⁾.

İkinci basamakta Faz III çalışmaların alt grup analizlerinde EGFR, ALK, Ros gibi genetik değişiklik olan olgularda anti-PD1 ve anti AntiPDL-1 tedavilerin etkilerinin daha az olduğu görülmüştür. EGFR mutant hastalarda yapılan bir metaanalizde de bu olgularda sağkalım avantajı sağlamadığı bulunmuştur⁽⁸⁰⁾.

Rezeke Edilemeyen Evre III KHDAK

Rezeke edilemeyen Evre III KHDAK tedavisinde eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası anti PDL-1 monoklonal antikor olan durvalumab'ın 12 ay boyunca idame tedavisi olarak plaseboya göre etkinliği Faz III PACIFIC çalışmasında ($n=713$) araştırılmıştır. Kemoradyoterapi sonrası durvalumab uygulanan kolda PFS süresi 16.8ay; placebo kolunda 5.6 ay olarak saptanmıştır. ($HR=0.52$; $p<0.001$) İmmün ilişkili yan etki oranı placebo koluna göre 3 kat fazla görülmele birlikte (%24.2'ye karşı %8.1), kemoradyoterapi sonrası endişe uyandıran bir yan etki olan grade3/4 pnömonitis oranı durvalumab kolunda %3.4, placebo kolunda %2.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda Durvalumab rezeke edilemeyen Evre III KHDAK tedavisinde eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası idame tedavisinde kullanımı için FDA onayı olarak NCCN kılavuzunda yerini almıştır^(1, 81).

KAYNAKLAR

- (1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 5 2019 (www.nccn.com)
- (2) Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin based chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2004; 350:351-360.
- (3) Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international lung cancer adjuvant trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:35-42.
- (4) Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*; 352:2589-2597.
- (5) Butts CA, Ding K, Seymour L et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28:29-34.
- (6) Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)): a randomized control trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719-727.
- (7) Douillard JY, Tribodet H, Aubert H et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine in completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010; 5:220-228
- (8) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552-3559.
- (9) Wisnivesky JP, Smith CP, Packer S et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study *BMJ* 2011; 343: d 4013
- (10) Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA et al. Randomised clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl 14) Abstract 7019
- (11) Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18) Abstract 7007.
- (12) Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer. CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26:5043-5051.
- (13) Katz A, Saad ED. CALGB 9633: an underpowered trial with a methodologically questionable conclusion. *J Clin Oncol* 2009; 27:2300-2301.
- (14) NSCLC Meta Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-small Cell Lung Cancer.: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomised Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-4625.
- (15) Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin vs cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2133-214.
- (16) Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol.*
- (17) Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3852-3859.
- (18) Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- vs carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:847-857.
- (19) Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. Cisplatin vs carboplatin for patients with metastatic non-small-

- cell lung cancer—an old rivalry renewed. J Natl Cancer Inst. 2007; 99:828-829.*
- (20) Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol. 2000; 18:122-130.*
- (21) Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev. 2007; 17:CD004569.*
- (22) Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations vs vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol. 2003; 21:3016-3024.*
- (23) Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol. 2002; 20:4285-4291.*
- (24) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med. 2002; 346:92-98.*
- (25) Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol. 2001; 19:3210-3218.*
- (26) Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. *J Clin Oncol. 2003; 21:3909-3917.*
- (27) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan vs carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol. 2007; 18:317-323.*
- (28) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol. 2008; 26:3543-3551.*
- (29) Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol. 2012; 30:2055-2062.*
- (30) Horn L, Sandler AB. *Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer In Clin Care Options in Practice Last Revised July 2013.*
- (31) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Eng J Med 2006; 355:2542-2550.*
- (32) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet 2009; 373:1525-1531.*
- (33) Nadler E, Yu E, Ravelo A, et al. Bevacizumab treatment to progression after chemotherapy: outcomes from a U.S community practice network. *Oncologist 2011; 16:486-496.*
- (34) Fidias P, Novello S. *Stratejies for prolonged therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28:5116-5123.*
- (35) Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol. 2009; 27:591-598.*
- (36) Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet. 2009; 374:1432-1440.*
- (37) Patel DJ, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol 2009; 27:3284-3289.*
- (38) Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completi-

- on of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 29 - June 2, 2009; Orlando, Florida. Abstract LBA8002.
- (39) Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) vs BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-CG) for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 4-8, 2010; Chicago, Illinois. Abstract 7506.
- (40) Perol M, Chouaid C, Milleron BJ, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl): Abstract 7507.
- (41) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stenakh L, et al; SA-TURN Investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010; 11:521-529.
- (42) Paz-Ares LG, Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; Jul 2013;1-9.
- (43) Patel J, Socinski MA, Garon EB, et al. A randomized, open-label, phase 3, superiority study of pemetrexed (Pem)+carboplatin (Cb)+bevacizumab (B) followed by maintenance Pem+B versus paclitaxel (Pac)+Cb+B followed by maintenance B in patients (pts) with stage IIIB or IV non-squamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC). Program and abstracts from the 2012 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; September 6-8, 2012; Chicago, Illinois. Abstract LBPL1.
- (44) Zinner R, Ross HJ, Weaver R, et al. Randomized, open-label, phase III study of pemetrexed plus carboplatin (PemC) followed by maintenance pemetrexed versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (PCB) followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May31-June 4, 2013; Chicago, Illinois. Abstract LBA8003.
- (45) Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3125-3137.
- (46) Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH, et al. Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients age 70 and older and/or with a performance status of 2: a phase II trial of the Southwest Oncology Group (S0027). *J Thorac Oncol*. 2006; 1:537-544.
- (47) Hesketh PJ, Lilenbaum RC, Chansky K, et al. Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:494-498.
- (48) Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378:1079-1088.
- (49) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-957.
- (50) Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-246.
- (51) Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-3334.
- (52) Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1454-1466.

- (53) Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640.
- (54) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-125.
- (55) Ramalingam SS, Reungwetwattana T, Chewaskul-yong B, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA [abstract]. Presented at the ESMO Congress; Madrid.
- (56) Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:29-39.
- (57) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-2394.
- (58) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-2177.
- (59) Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-886.
- (60) Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018.
- (61) Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1307-1316.
- (62) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378:731-739.
- (63) Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480(7378):480-489.
- (64) Cogdill AP, Andrews MC, Wargo JA. Hallmarks of response to immune checkpoint blockade. *BJCancer* 2017 (117):1-7.
- (65) Ribas A. Tumor immunotherapy Directed at PD-1. *New Engl J Med* 2012; 366(26): 2517-2519.
- (66) Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *New Engl J Med*. 2015; 373:1490-1492.
- (67) Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandalà M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014 Jan; 89(1):140-65.
- (68) Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376:2415-2426.
- (69) Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19):1823-183.
- (70) Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016 Nov; 17(11):1497-1508.
- (71) Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. *N* 2018 31; 378(22):2078-2092.
- (72) L. Paz-Ares, A. Luft, D. Vicente, A. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 31; 379:20140-2051.
- (73) M. A. Socinski, R. M. Jotte, F. Cappuzzo et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018.
- (74) Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M. et al. IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (abstract) ESMO 2018.
- (75) Jotte MR, Capuzzo F, Vynnychenko I et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC (abstract) ASCO 2018.
- (76) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373:123-13.

- (77) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373:1627-1639.
- (78) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY et al. *Lancet.* 2016 Apr 9; 387(10027):1540-50.
- (79) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255-265.
- (80) CK Lee, Johnathan M, S LMatthew, V GebSKI, T Mok, JC-H Yang. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer—A Meta-Analysis *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12 No. 2: 403-407.
- (81) Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20):1919-1929.



AKCİĞER KANSERİNDE RADYOTERAPİ: GÜNCEL VE GELECEKTEKİ ROLÜ

Dr. Esengül Koçak Uzel⁽¹⁾, Dr. Ömer Uzel⁽²⁾

(1) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği
(2) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Akciğer kanseri doğal seyir ve tedavi yaklaşımı açısından iki ana gruba ayrılır küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK). Bu derlemede KHDAK'de erken evrede stereotaksik beden radyoterapisi (SBRT), lokal ileri evrece kemo-radyoterapi, cerrahi uygulanan risk taşıyan hastalarda postoperatif radyoterapi ve metastatik evrede radyoterapinin rolü, KHAK'de ise sınırlı ve yaygın evrede torasik ışınlanmanın yeri ve zamanlaması, profilaktik kranyal ışınlama tartışılacaktır.

Abstract

Lung cancer is divided in to two subgroups in terms of natural history and treatment strategies, non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). In this review for NSCLC role of SBRT in early stage, chemoradiation in locally advanced stage, post-operative radiotherapy for patients with high risk features after surgery and radiotherapy for metastatic disease, for SCLC role and timing of thoracic irradiation and prophylactic cranial irradiation for limited and extensive stage, will be discussed.

Akciğer kanseri en sık tanı konulan mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir kanser türü olarak bilinmektedir. Akciğer Kanseri; Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmak üzere iki gruba ayrılır. Klinik gidişleri açısından 2 farklı hastalık gibi görmek gerekir. Yeni tanı alan akciğer kanserli hastaların %80-85'i KHDAK ve %15-20'si KHAK olarak tanı alır. Türkiye 2017 kanser istatistiklerine göre erkeklerde (52.5/100000) kanser hızı birinci sıradadır. Kadınlarda ise (8.7 /100000) beşinci sıklıkta görülen kanser türüdür.

1- KHDAK'de Radyoterapinin Yeri

Akciğer kanserlerinin büyük kısmını oluşturan küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), skuamoz hücreli kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanserler oluşturmaktadır. Erken evrede eşlik eden ciddi hastalığı olmayan grupta cerrahi rezeksiyon küratif olmakla birlikte, komorbid hastalığı olanlarda radyocerrahi standart tedavi

yaklaşımı olarak yerini almıştır. Fakat bu grup hastaların sadece %30'unu kapsamaktadır⁽¹⁻²⁾. Radyoterapi lokal ve bölgesel ileri hastalıkta cerrahi şansı olmayan grupta definitif, cerrahi olma potansiyeli olan grupta neoadjuvan ve operasyon sonrası bazı risk faktörleri göz önüne alınarak adjuvan olarak uygulanabilmektedir.

Metastatik hastalıkta radyoterapi çoğunlukla palyatif amaçla kullanılır ancak oligometastatik hastalıkta metastazlara radyocerrahi seçenek olabilir.

1A- Erken Evre(I-II)

Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT ya da Akciğer Radyocerrahisi)

1950 yıllarında isveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından hayatımıza kazandırılan radyocerrahi ilk olarak beyin lezyonları tedavisinde kullanılmaya başlandı. Zaman içerisinde teknolojinin gelişmesi ile 1980 yıllarında linak tabanlı cihazlarda da radyocerrahi uygulamaları yapılır hale geldi ve teknolojinin gelişimiyle yük-

sek doz radyoterapi beyin dışı bölgelerde de kullanılmaya başlandı. Akciğerin erken evre tümörleri SBRT ile tedavi edilmeye başlandı. American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) 1-5 fraksiyon Avrupa grubu 1-8 fraksiyon ablatif dozların kullanıldığı tedavileri SBRT olarak kabul etti.

SBRT; üç boyutlu planlama tomografisiyle kopyası alınmış, sınırlı bir hedef volüme hassas bir doğrulukla hazırlanmış, yüksek fraksiyon dozlarının (7.5-34 Gy), tek veya birkaç fraksiyonda (1-5fraksiyon (ABD), 1-8 fraksiyon(Avrupa)), non-invaziv olarak uygulanmasıdır. Yoğunluk ayarlı RT tedavisinden farkı fraksiyon sayısının az, fraksiyon dozunun yüksek, toplam tedavi süresinin kısa olmasıdır. Hastanın immobilizasyonu (sabitlenmesi), solunum hareketleri, tümör hareketinin kontrolü ve takibi, hedefin doğru olarak belirlenmesi, tedavinin her fraksiyonda aynı doğrulukla uygulanması tedavi etkinliği ve normal doku toksisitesi açısından önemlidir.

SBRT’de ablatif yüksek dozlar uygulandığından etkinliği daha fazla, fraksiyon dozu yüksek olduğundan radyobiyolojik olarak daha etkilidir. Erken evre KHDAK’lerinde normal doku doz sınırlamalarına dikkat edilerek iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarının en az 100 Gy’lik biyolojik etkin dozların kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir⁽³⁻⁶⁾. En sık 5 cm’den küçük ve periferik yerleşimli tümörlerde kullanılmaktadır.

İlk olarak 2003 yılında radyocerrahinin öncüsü olarak bilinen Timmerman ve ark tarafından 37 hastanın incelendiği faz 1 toksisite datası yayınlandı. Sadece 2 hastada grade 3 toksisite görüldü. Akabinde RTOG 0236 başlatıldı. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0236 numaralı çalışması erken evre inoperabl KHDAK’li 55 hastanın incelendiği, SBRT için çok kıymetli çok merkezli, prospektif çalışmadır. Üç yıllık hastaliksiz ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48.3 ve %55.8 ve Üç yıllık primer tümör kontrolü ve lokal kontrol oranları sırasıyla %97.6 ve %90.6; olarak verilmiştir^(7,8). Grade 3-4 toksisite oranı %16.3’tür.

Japanese Clinical Oncology Group’un çalışmasında ise (JCOG0403) 100 inoperabl hastada incelenmiş ve üç yıllık lokal kontrol ve sağkalım oranları sırasıyla %87.3 ve %59.9’dur⁽⁹⁾.

Erken evre inoperabl olgularda SBRT, konvansiyonel RT’den daha iyi lokal kontrol ve sağkalım oranlarına sahip olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir⁽¹⁰⁻¹³⁾. Konvansiyonel RT ve SBRT’nin karşılaştırıldığı prospektif faz II “Stereotactic Precision And Conventional Radiotherapy Evaluation (SPACE)” çalışmasında, SBRT uygulanan olgularda daha kötü prognostik faktörler olma-

sına rağmen üç yıllık genel sağkalım (%54 ve %59), progresyonsuz sağkalım (%42 ve %42) ve lokal kontrol (%86.4 ve %85.7) oranlarında fark gözlenmemiş, hem toksisite hem de hastalık progresyonu daha düşük oranda ortaya çıkmıştır⁽¹⁴⁾. Randomize faz III Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 09.02 CHISEL çalışmasında konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında SBRT uygulanan inoperabl olgularda hem genel hem de progresyonsuz sağkalım çok daha iyi bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Ozellikle cerrahi uygulanan yaşlı hastalardaki sonuçlar karşılaştırıldığında SBRT daha az morbiditeyle benzer sonuçlar sağlamaktadır⁽¹⁶⁾. SBRT’de en sık rastlanan başarısızlık uzak metastaz (%10-20) ve bölgesel lenf nodu nüksü (%10-15) olup, lokal nüksler %5-10 oranında görülmektedir⁽¹⁷⁾.

SBRT erken evre KHDAK’lerinde, komorbit hastalıklarından dolayı cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye reddeden olgularda lobektomiye eşdeğer ve 3 boyutlu konformal RT uygulamalarından daha yüksek genel sağkalım ve lokal kontrol oranlarıyla standart tedavi olarak görülmektedir. Lobektomiye tolere edemeyecek cerrahi riski yüksek olgularda sublobar rezeksiyona eşdeğer kansere bağlı sağkalım ve lokal kontrol sonuçlarıyla alternatif tedavi seçeneği olarak sunulabilir^(10, 11, 13, 18-23).

Günümüzdeki en önemli tartışma konularından biri; erken evre medikal operabl hastalarda SBRT’nin, cerrahiye alternatif tedavi seçeneği olup olamayacağıdır. Elimizde henüz tamamlanmış faz 3 randomize çalışma yoktur. Lobektomi ve SBRT serilerinin sonuçlarının retrospektif karşılaştırılması doğru değildir. Çünkü hasta seçim kriterleri farklıdır. Cerrahi uygulanan hastalar genelde daha genç, performansları daha iyi olan hastalardır. Cerrahi uygulanan hastalar patolojik, SBRT uygulananlar radyolojik olarak evrelendiği için sonuçlar sağlıklı karşılaştırılamaz.

Retrospektif ve faz II prospektif çalışma sonuçları operabl evre I olgularda SBRT ile cerrahiye paralel lokal nüks ve sağkalım oranları elde edildiğini bildirmektedir. Onishi ve arkadaşları SBRT uyguladıkları 87 olguda beş yıllık lokal kontrol oranlarını T1 ve T2 tümörlerde sırasıyla %92 ve %73, 5 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %72 ve %62 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁸⁾. Lagerwaard ve ark. SBRT uyguladıkları 177 olguda 3 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol, bölgesel ve uzak başarısızlık oranlarını sırasıyla %85, %93, %9.7 ve %9.7 olarak vermişlerdir⁽²⁴⁾. Nagata ve ark.’nın prospektif faz 2 çalışmasında, 64 operabl olguda 3 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %85.4 ve %76.5’tur⁽⁹⁾. Faz II RTOG 0618 çalışmasında SBRT uygulanan operabl 26 olguda 2 yıllık lokal başarısızlık %19.2, bölgesel

başarısızlık %11.7, progresyonsuz sağkalım %65.4, genel sağkalım %84.4 oranında bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Çalışmalarda grade 4-5 toksisite rapor edilmemiştir.

Erken evre operabl KHDAK'lerinde SBRT ile cerrahi karşılaştıran 3 tane faz III prospektif çalışma başlatılmış (*STARS-NCT00840749*, *ROSEL-NCT00687986* ve *ACOSOG Z4099-NCT01336894*) hasta alımının yavaş ve yetersiz olması nedeniyle erken kapatılmıştır. Chang ve ark tarafından yapılan ortak analizde STARS ve ROSEL çalışmalarının sonuçları yayınlanmıştır: Operabl hastalarda SBRT (31 hasta) ile lobektomi (27 hasta) karşılaştırılmıştır⁽²⁶⁾. STARS çalışmasında KHDAK tanısının histolojik verifikasyon mevcut iken ROSEL çalışmasında böyle bir şart yoktur. STARS çalışmasında periferik ve santral yerleşimli tümörlere sırasıyla 54 Gy/3 fx, 60 Gy/5 fx tanımlanmıştır. Üç yıllık genel sağkalım oranı SBRT lehine anlamlı yüksek bulunmuştur. ROSEL çalışmasına sadece periferik tümörler dahil edilmiş olup fraksiyonasyon şeması;54 Gy/3 fx veya 60 Gy/5 fx olarak belirlenmiştir. Elbette bu çalışmaların erken kapanmış olmaları hasta sayısının az olmasına, istatistiksel gücünün düşmesine sağkalım etkinlik toksisite açısından değerlendirilmesini her iki tedavi kolunda karşılaştırılmasını zayıflatmaktadır. Bununla birlikte SBRT'nin operabl olgularda da cerrahiye alternatif olduğu tezini güçlendirmektedir. Bu çalışmada elde edilen %95'lik üç yıllık sağkalım oranı retrospektif serilere kıyasla yüksektir. Lagerwaard ve ark. 3 yıllık sağkalım oranını %85, Hamaji ve ark. 3 yıllık sağkalım oranını %60.2 olarak bildirmişlerdir Onishi ve ark. SBRT uygulanan 80 olguda 5 yıllık sağkalım oranını Evre Ia tümörlerde %72, Ib tümörlerde %62,^(18, 24,27).

Medikal operabl hastalarda SBRT'nin cerrahiye eşdeğer uzun dönem sonuçları gösterilememiştir. SBRT sonrası beş yıldan uzun sürede geç nüksler bildirilmiştir bu nedenle yakın izlem önemlidir⁽²⁸⁾. Yürütülen Faz 3 randomize çalışmalarda;Çin'de yürütülen randomize POSTILV (*NCT01753414*), İngiltere'de yürütülen SABRtooth (*NCT02629458*), Amerika'da yürütülen randomize VALOR (*NCT02984761*) ve çok merkezli STABLE-MATES (*NCT02468024*), Kanada'da yürütülen RAXSIA (*NCT03431415*) cerrahi ile SBRT'nin sonuçlarının karşılaştırılması planlanmaktadır.

1B- Lokal İleri Evre (II-III)

Kemoradyoterapi (KRT): Metastatik olmayan lokal ileri evre tüm KHDAK'lerinin %35'ini oluşturmaktadır⁽²⁹⁾. Uzun yıllar tek başına radyoterapi inoperabl metastatik olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde

kullanılmış, sistemik tedavideki gelişmeler ile radyoterapi kemoterapi ile kombine verilmeye başlamıştır. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group tarafından 1995 yılında yayınlanan,meta-analizde (*11 randomize çalışmayı irdeleyen, 1780 olgu*), KT'nin RT ye eklenmesi bu hasta grubunda sağkalım avantajı sağlamıştır⁽³⁰⁾. Cochrane meta analizi ise platin bazlı kemoterapi ile radyoterapinin eş zamanlı kullanımı ile ardışık kemoradyoterapiye nazaran sağkalım avantajı olduğunu göstermiştir⁽³¹⁾. Bu sonuçlardan sonra çoğu evre III hastalığa günümüzdeki yaklaşım KRT olmaktadır. Mediastinal tutulumu olmayan T3N1 hastalarda prognoz iyi olduğu için bu hastalarda cerrahi seçeneği de mevcuttur. Rezeksiyona uygun T4N0-1 hastalarda da öncelikle cerrahi önerilmektedir⁽³²⁾.

Cerrahiye uygun olmayan Evre IIIA ve IIIB hastalıkta KRT standart tedavi olmakla birlikte performansı kötü olan ve kombine tedaviyi tolere edemeyecek hastalarda tek başına RT definitif olarak kullanılabilir. Torakal RT'nin tek başına sağ kalım katkısı sınırlı olmakla birlikte, tümöre bağlı semptom kontrolünde, tümör kontrolünde etkin gözükmektedir. RT etkinliği tümör volümü ile ilişkilidir⁽³³⁾.

Kombine KRT'nin lokal ileri KHDAK'de etkinliği ile ilgili bir çok randomize çalışma ve meta-analizin temel vurgusu; sağkalım ve lokal kontrolde tek başına KT ya da RT yeterli değildir. Kombine tedavilerin sağkalım ve lokal başarısıyüksektir⁽³⁰⁻³²⁾. Kemoterapi ile RT'nin zamanlamasına irdeleyen randomize çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri RTOG (*610 hasta*) çalışmasıdır; eş zamanlı KRT ile ardışık KRT katkılarının karşılaştırıldığı çalışmadır. Bu çalışmada hem medyan sağkalımda hem de 4 yıllık sağkalımda eş zamanlı KRT başlanan grup istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (*17 aya 14.6 ay, 4 yıllık sağkalım %21'e %12*)⁽³²⁾. Japan Clinical Oncology Group çalışmasında (*320 olgu*) lokal ileri KHDAK bulunan hastalarda eş zamanlı KRT ile hem medyan ve genel sağkalımda anlamlı artış görülmüştür. Tedaviye yanıt oranı KRT grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (*%84'e %66*)⁽³³⁾. Lokal ileri KHDAK'de eş zamanlı KRT kullanımı, toksisite de bir miktar artış olsa da hastalık kontrolü ve sağkalım katkısı nedeniyle standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir⁽³²⁾. Bu konuda bir diğer görüş ise induksiyon KT sonrası eş zamanlı KRT verilmesini destekler. CALGB 9431 faz II çalışmasında 2 kür induksiyon KT sonrası 3. kür ile eş zamanlı RT ile iyi sonuçlar alınmıştır⁽³⁴⁾. Ancak locally advanced multi-modality protocol (*LAMP*) faz II çalışmasında ardışık, induksiyon KT sonrası eş zamanlı, eş zamanlı sonrası konsolidatif KT karşılaştırılmış ve eşzamanlı KRT/konsolidatif KT kolunun daha

iyi olduğu görülmüştür⁽³⁵⁾. CALGB faz III çalışmada indüksiyon KT ile toksisitenin arttığı ve sağkalım avantajı olmadığı belirtilmiştir⁽³⁶⁾. Günümüzde lokal ileri KHDAK'de önerilen tedavi eş zamanlı KRT ya da eş zamanlı KRT /konsolidatif KT olmaktadır.

İmmünoterapi son yıllarda birçok tümör grubunda olduğu gibi KHDAK'de de incelenmiştir. PACIFIC çalışması evre III KHDAK'de standart kemoradyoterapiye eklenen Durvalumab ile plaseboyu karşılaştırmıştır ve 2 yıllık sağkalım oranı %55.6 ve %66.3 olmak üzere Durvalumab lehine anlamlıdır. Bu bulgulardan sonra immünoterapi de artık standart tedavinin bir parçası olmalıdır⁽³⁷⁾.

Etkin RT dozu ve fraksiyonasyon ile ilgili RTOG grubunun 1970 yılındaki çalışmasına baktığımızda 60 Gy'in hastalık kontrolünde anlamlı iyi olduğu görülmüştür⁽³⁸⁾. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda 60Gy'den daha yüksek doz verilmesinin anlamlı katkısı gösterilememiştir⁽³⁸⁾.

Lokal ileri KHDAK'nin RT'sinde 6-8 haftada uygulanan 60- 66 Gy (1.8-2Gy/fr) günümüzde standart olarak kabul edilmektedir⁽³³⁾.

KHDAK'de Neoadjuvan KemoRadyoterapi: Opere edilebilecek konumda olan evre IIIA hastalıkta mediastinal tutulum önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Mediastinal N2 hastalığı olanlarda sadece cerrahi ya da sadece RT ile 5 yıllık sağkalım %5-10 olmaktadır⁽³⁹⁾. Düşük sağkalım oranları bu hasta grubunda preoperatif ve post-operatif tedavi yaklaşımlarını önemli kılmaktadır. Diğer taraftan definitif KRT alan hastalarda görülen yüksek orandaki lokal başarısızlık bu hastalara cerrahi eklemenin katkı sağlayabileceği görüşünü getirmiştir.

Tümörün rezektabilitesine olan katkısı, mikrometastazların kontrolü, hastaların daha iyi tolereetmesi ve tedavilerin tamamlanabilmesi gibi avantajlar nedeniyle preoperatif tedaviler postoperatif tedavilerden daha çok tercih edilir. Cerrahinin gecikmesi, büyük tümörlerdeki düşük etkinlik ve post-operatif ciddi komplikasyonların gelişebilmesi gibi dezavantajları da olabilmektedir⁽³⁹⁾. Preoperatif tedavide RT, KT ile eş zamanlı olarak çalışmalarda yerini almıştır. Bu konuda yapılan faz II çalışmalarda neoadjuvan KRT ile sağkalım katkısı olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Fakat, Intergroup 0139 faz III randomize çalışmasında sağkalım katkısı gösterilememiştir⁽³⁸⁾. Bu çalışmada rezektabl evre IIIA olgular neoadjuvan KRT-Cerrahi ve KRT kollarına ayrılmıştır. Neoadjuvan KRT-Cerrahi kolunda hastaliksız sağkalımın anlamlı olarak arttığı görülmüş fakat genel sağkalımdaki artış istatistiksel anlamlılık göstermemiştir⁽⁴³⁾. Bu çalışma pnömonektomi yapılan hastalarda mortalitenin

belirgin olarak arttığı görülmüş olup lobektomi yapılacak hastalarda neoadjuvan KRT eklenmesinin katkısı olacağı bildirilmiştir. Preoperatif KRT çalışmalarında 1.8-2Gy fraksiyondan toplam 45 Gy RT ile eş zamanlı KT önerilmektedir.

KHDAK'de Post operatif Radyoterapi (PORT): Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri cerrahi sonrası görülen lokal başarısızlık ve uzak metastaz oranları bu hasta grubunda adjuvan tedavi yaklaşımını gündeme getirmiştir. 1998 yılında yayınlanan meta-analiz sonucunda RT'nin sağ kalıma olumsuz katkısı bir çok merkezde post-operatif RT yaklaşımının azalmasına neden olmuştur⁽³⁸⁾. Fakat alt-grup analizlerine bakıldığında RT, evre I ve II hastalarda sağkalımda kötüleşmeye neden olurken evre III hastalarda durum net değildir. Bir diğer önemli eksiklik ise meta analize dahil edilen çalışmalarda çoğunlukla RT tekniklerinin konvansiyonel olduğu görülmektedir⁽⁴⁴⁾.

Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER) ve ANITA çalışmalarına baktığımızda özellikle N2 hastalıkta RT sağkalım avantajı göstermektedir⁽³⁸⁾. Cerrahi sonrası kötü risk faktörlerinin incelendiği 224 hasta sayısı içeren retrospektif çalışmada; çoklu mediastinal tutulumu ve T3, T4 hastalıkta Posoperatif RT sağkalım katkısı göstermektedir⁽⁴⁰⁾. Cerrahi sınır pozitifliğinde, lokal yineleme riski yüksek olarak beklenildiği için PORT klasik olarak önerilmektedir⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Evre III hastalıkta rezeksiyon sınırının etkinliğinin net olmaması bu hasta grubunda uzak metastazların önde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁽⁴⁷⁾.

Özette, N2 ve cerrahi sınır pozitif olan hastalarda PORT ile katkı sağlanmakta ve bu hastalarda önerilmektedir. RT'nin, 1.8-2Gy fraksiyondan toplam 50-54 Gy olarak adjuvan KT sonrasında verilmesi önerilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği olan ve rezidüel tümör olan hastalarda ise definitif dozlarda ve cerrahi sonrasında uygulanması önerilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Metastatik hastalıkta yaklaşım: Metastatik akciğer kanserinde genellikle ağrı palyasyonu ve fraktür riski için kemiklere yönelik palyatif radyoterapi ve beyin metastazlarına yönelik palyatif ve küratif radyocerrahi yapılmaktadır. Bazı hasta gruplarında daha küratif yüksek doz ablatif tedaviler gündeme gelebilir. Oligo metastatik (1-3 Metastazı olan) hastalıkta veya mutasyonu bilinen adenokarsinomlarda yaşam beklentisi daha fazla olduğu için bu yaklaşım öne çıkar. COMET çalışmasında KHDAK'nin de dahil olduğu farklı primer tümörlerde oligometastatik hastalıkta SBRT'nin katkısı incelenmiştir, özellikle KHDAK de metastazlara yönelik ablatif doz uygulamaları progresyonsuz sağ kalım ve sağkalım avantajı sağlamaktadır⁽⁴⁹⁾.

2- KHAK Radyoterapinin Yeri

Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı metastatik yayılım özelliği ve iyi kemoterapi yanıtıyla diğer histolojik tiplerden farklı bir tedavi algoritmasına sahiptir bu yüzden farklı hastalık olarak değerlendirilir. Olguların 2/3'ü başvuruda metastatik evrededir, beyin metastazlarının sıklığı başlangıçta metastaz saptanmasa bile beyinde tedavi edilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu tümörler toraksa sınırlı evre ve yaygın hastalık olarak evrelendirilirler. Hızlı sistemik yayılım potansiyeli ve kemoterapiye duyarlı bir tümör olması nedeniyle kemoterapi ana tedavi modalitesidir. Bu bölümde radyoterapinin hangi hastalara ne zaman ve hangi dozda verileceği tartışılacaktır.

2A- Sınırlı Evre KHAK

Toraksa sınırlı evre hastalıkta uzun yıllardır radyoterapinin etkinliği bilinmektedir. Bu hastalarda kemoterapi radyoterapi zamanlaması, radyoterapi dozu ve profilaktik kranyal ışınlama randomize çalışmalarla irdelenmiş ve günümüzde standart belirlenmiştir.

Kemoterapi radyoterapi zamanlaması: Radyoterapinin kemoterapi ile eş zamanlı mı yoksa kemoterapi tamamlandıktan sonra mı etkili olduğunu inceleyen faz III randomize çalışmada hastalar 2. kemoterapi turu ile birlikte torasik ışınlama ve 6 turun sonunda torasik ışınlama olmak üzere 308 hasta iki kola randomize edilmiştir. Kemoterapi alterne sisplatin etoposid ve siklofosamid doksorubisin ve vinkristin radyoterapi ise 15 fraksiyonda 40 Gy olacak şekilde verilmiştir, progresyon göstermeyen olgulara 25 Gy profilaktik kranyal ışınlama kemoterapi tamamlandıktan sonra 10 fraksiyonda 25 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. Erken RT kolunda medyan sağkalım 21 ay geç RT kolunda ise 16 aydır 5 yıllık sağkalım oranları ise %20 ve %11'dir. Bu çalışma sonrası standart yaklaşım kemoterapinin 2. Turu ile birlikte torasik radyoterapinin başlaması şeklinde olmuştur⁽⁵¹⁾.

Radyoterapide diğer tartışılan bir konu da verilecek doz olmuştur. Turrisi ve arkadaşlarının 417 hastayı içeren randomize çalışmasında hastalar KT nin 2. Kürüyle birlikte 25 fraksiyonda 45 Gy (5 hafta) (Standart) ve 45 Gy 30 fraksiyonda (3 hafta günde 2 fraksiyon) (BID) torasik radyoterapi alacak şekilde randomize edilmiştir. Her iki kola kemoterapi bitimi profilaktik kranyal radyoterapi uygulanmıştır Medyan sağkalım standart RT grubunda 19 ay akselere kolda ise 23 aydır. 5 yıllık sağkalım oranları ise %16 ve %26 olarak hesaplanmıştır⁽⁵²⁾. Bu sonuçlar akselere radyoterapiyi standart tedavi haline getirmiş olsa da birçok merkez günde 2 fraksiyon tedaviyi rutin olarak uygulayamamıştır ve 60-66 Gy 30-33 fraksiyon RT yeğlenmiştir. Paralel olarak bu pratik du-

rumun doğruluğunu teyit etmek amacıyla randomize çalışmalar yapılmıştır İngiliz CONVERT çalışmasında 8 ülkeden 547 hasta 45 Gy BID ve 66 Gy standart fraksiyonasyon kollarına randomize edilmiş, BID kolunda 30 ay Standart 66 Gy kolunda 25 ay medyan sağkalım elde edilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları ise %34 ve %31 olarak bulunmuştur. Sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte çalışma dizaynı 66 Gy RT nin daha iyi olacağını öngördüğü için araştırmacılar 45 Gy BID RT nin standart olarak kabul edilmesi gerektiğini vurgulamıştır⁽⁵³⁾. CALGB çalışması ise 45 Gy BID 70 Gy standart ve 61.2 Gy (Konkmitan boost (CB) 1.8 Gy/fr 5 hafta) kollarına randomize ederek çalışmayı tasarlamış ancak CB kolu kapatılmıştır. Çalışma hasta alınımına devam etmektedir. (NCT00632853) Bu çalışmaların sonucuna göre imkanlar 45 Gy BID radyoterapi yapmaya uygun ise tercih edilmelidir aksi takdirde 66 Gy RT uygulanmalıdır.

Profilaktik kranyal ışınlama (PCI) KHAK'de sık beyin metastazı görülmesi ve bir çok olguda sistemik kontrol sağlanmasına karşın intrakranyal başarısızlık nedeniyle hastaların kaybedilmesi ile gündeme gelmiş, 1999 yılında Auperin ve arkadaşlarının 7 randomize çalışmadaki 987 bireysel hasta verileriyle gerçekleştirdiği meta-analiz sonucu remisyonunda olan hastalara PCI yapıldığında 3 yıllık sağkalımın PCI yapılan hastalarda mutlak olarak %5.4 (%15.3 ve %20.7) daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur⁽⁵⁴⁾. Aynı çalışmada farklı RT dozlarının sağkalıma etki etmediği ancak daha yüksek dozlarda beyin metastazı gelişme oranının azaldığı gösterilmiştir. Genellikle PCI dozu olarak 10 fraksiyonda 25 Gy kullanılmaktadır. KHAK de iyi evreleme sistemik tedavilerdeki gelişmeler sınırlı evre hastalıkta sağkalım oranlarını arttırmıştır. Hastalısız olarak uzun yaşayan hastalarda profilaktik kranyal ışınlamaya bağlı kognitif etkilenme dikkat çekici olmaya başlamıştır⁽⁵⁵⁾. Tüm beyin ışınlamasında (TBRT) kognitif etkilenmeyi azaltmak için iki yol izlenmiştir ilki hipokampus korumalı kranyal ışınlama ikincisi Memantin ile birlikte radyoterapi. RTOG 0933 numaralı faz II çalışması hipokampal koruma ile hafızanın korunabileceğini göstermiştir⁽⁵⁶⁾. Öte yandan TBRT'ye memantin ve plasebo eklenmesini kıyaslayan çift kör faz III randomize çalışmada memantin eklenmesinin kognitif fonksiyon korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. Her iki yöntemin belli oranda hafıza etkilenmesinin önüne geçtiğinin gösterilmesi her iki yöntemin birlikte kullanımını karşılaştıran bir faz III randomize çalışma düzenlenmesine yol açmıştır. Bu çalışmanın erken sonuçları 2018 yılında ASTRO toplantısında sunulmuştur. 518 beyin metastazlı hastayı 30 Gy TBRT + memantin'e hipokampal koruma eklenip eklen-

memesi karşılaştırılmıştır. Hastalık kontrolü etkilenmek-sizin ve hasta yaşından bağımsız olarak kognitif fonksiyonlarda korumaya katkısı gösterilmiştir. KHAK'de PCI uygulanan hastalarda hipokampus korumasını inceleyen çalışma hasta alımına devam etmektedir. Bu bulgular ışığında PCI kararı alındığında şartlar elveriyor ise hipokampus koruması yapılmalıdır. Memantin'in de kognitif fonksiyon korumada etkili olduğu ve yan etkilerinin placebo farksız olduğu akılda tutulmalıdır.

2B- Yaygın Evre KHAK

Yaygın evre KHAK'de şüphesiz ana tedavi kemoterapidir. Bununla birlikte tedavi süreci içerisinde gerek akciğere gerekse metastazlara yönelik palyatif RT ihtiyacı doğmaktadır. Bu durumlarda yapılacak RT semptom kontrolünde başarılı olmakla birlikte sağkalım üzerine bir etkisi görülmemiştir.

Kemoterapiye iyi yanıt alınan hastalarda torasik radyoterapi, metastazlara yönelik radyoterpi ve PCI'nın sağkalıma katkı sağlayıp sağlamadığı randomize çalışmalarla incelenmiştir. Slotman ve ark. Yaptıkları randomize çalışmada kemoterapiye yanıt veren hastalarda toraksa yönelik 10 fraksiyonda 30 Gy radyoterapinin sağkalım üzerinde olumlu katkı yaptığını göstermiştir. Yaygın evre kemoterapi yanıtı olan hastalarda PCI yapılmasını test eden 2 randomize çalışma mevcut; birincisi Ja-

pon çalışması 163 hastanın randomize edildiği çalışmada PCI ile beyin metastazı olasılığının azaldığı saptanmış ancak sağkalıma yansımamıştır. EORTC çalışmasında ise 286 hasta PCI alıp almamasına göre randomize edilmiştir. 1 yılda beyin metastazı olasılığı azalmış, PCI'nın sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma hastaların semptomatik olmadığı sürece rutin kranyal MR ile değerlendirilmemiş olması açısından eleştirilmektedir. Japon çalışması evreleme ve kemoterapi sonrası hastaları değerlendirmesi bakımından daha doğru bir tasarıma sahip olmakla birlikte örneklem büyüklüğünün sağkalım farkını göstermeye yeterli olmaması bakımından tartışılmaktadır. Sonuçlar çelişkili gibi gözükmesine karşın her iki çalışma PCI ile 1 yılda beyin metastazı gelişme olasılığının azaldığını teyit etmektedir. EORTC çalışmasındaki sağkalım farkı da göz önüne alındığında kemoterapiye iyi yanıt alan hastalarda PCI önerilmelidir.

Yaygın evre KHAK tedavisindeki önemli gelişmelerden bir tanesi de kemoterapiye immünoterapinin eklenmesinin olumlu sonuçlarıdır. Yaygın evre hastalıkta standart kemoterapiye Atezoluzimab eklenmesinin median sağkalımda 2 aylık mutlak artış sağlaması immünoterapinin de tedavinin bir parçası olacağını göstermektedir. Radyoterapi ile entegrasyonunun nasıl olacağı henüz netlik kazanmamıştır.

KAYNAKLAR

- (1) Ihde DC. *Chemotherapy of lung cancer*. N. Engl. J. Med. 327;1434-1441,1992.
- (2) Koçak uzel E, Abacıoğlu U *Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Surgery or Stereotactic Ablative Radiotherapy?* Balkan Med J 32; 8-16, 2015.
- (3) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. *Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: Updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study*. J Thorac Oncol 2; 94-100, 2007.
- (4) Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. *A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early stage non-small-cell lung cancer using Daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy*. J Thorac Oncol 7; 1382-93, 2012.
- (5) Liu F, Tai A, Lee P, et al. *Tumor control probability modeling for stereotactic body radiation therapy of early-stage lung cancer using multiple bio-physical models*. Radither Oncol 122; 286-94, 2017.
- (6) Stephans KL, Woody NM, Reddy CA, et al. *Tumor control and toxicity for common stereotactic body radiation therapy dose-fractionation regimens in stage I non-small cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 100; 462-9, 2108.
- (7) Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. *Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer*. JAMA 303; 1070-6, 2010.
- (8) Timmerman RD, Hu C, Michalski J, et al. *Long-term results of RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer*. Presented at the American Society for Radiation Oncology 56th Annual Meeting; Sep 14-17, San Francisco, CA. Abstr 56, 2014.
- (9) Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. *Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable TINOMO non-*

- small-cell lung cancer. Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0403). Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93; 989-96, 2105.
- (10) Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 27; 3290-6, 2009.
 - (11) Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84; 1060-70, 2012.
 - (12) Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: A population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 28; 5153-9, 2010.
 - (13) Widder J, Postmus D, Ubbels JF, et al. Survival and quality of life after stereotactic or 3-D conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81; 291-7, 2011.
 - (14) Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, et al. SPACE-A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiation Oncol* 121; 1-8, 2016.
 - (15) Ball D, Mai T, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy vs standard radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer (TROG09.02 CHISEL): a phase 3, open label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 20; 493-503, 2019.
 - (16) Brooks ED, Sun B, Zhao L, et al. Stereotactic ablative radiotherapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98; 900-7, 2017.
 - (17) Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 13; 802-9, 2012.
 - (18) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81; 1352-8, 2011.
 - (19) Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 34; 845-54, 2013.
 - (20) Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Network* 12; 1738-61, 2014.
 - (21) Boily G, Fillion E, Rakovich G, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the treatment of early stage non-small-cell lung cancer: CEPO review and recommendations. *J Thorac Oncol* 10; 872-82, 2015.
 - (22) Videtic GM, Donington J, Guiliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7; 295-301, 2017.
 - (23) Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 124; 11-7, 2017.
 - (24) Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83; 348-53, 2012.
 - (25) Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage lung cancer: findings from the NRG oncology RTOG 0618 trial. *JAMA Oncol* 4 (9) 1263-66, 2018.
 - (26) Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16; 630-7, 2015.
 - (27) Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-Assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for Stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 99; 1122-9, 2015.
 - (28) Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y, et al. Preliminary report of late recurrences, at 5 years or more, after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7; 453-6, 2012.
 - (29) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*. 254; 8-29, 2004.
 - (30) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual

- patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 311; 899-909,1995.
- (31) Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small lung cancer. *Cochrane Syst. Rev.* 2004.
- (32) Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 6; 2793-804, 2005.
- (33) Basaki K, Abe Y, Aoki M, Kondo H, Hatayama Y, Nakaji S. Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64; 449-54, 2006.
- (34) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 17; 2692-9, 1999.
- (35) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 17; 2692-9, 1999.
- (36) Akerley W, Herndon JE Jr, Lyss AP, Choy H, Turrisi A, Graziano S, et al. Induction paclitaxel/carboplatin followed by concurrent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a limited-access study--CALGB 9534. *Clin Lung Cancer.* 7; 47-53, 2005.
- (37) Scott JA, Augusto V, Davey D, et al. Overall survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 379; 2342-50, 2018.
- (38) Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 25; 1698704, 2007.
- (39) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 117; 358-64, 2000.
- (40) Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 20; 186-91. 2010.
- (41) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13; 1880-92,1995.
- (42) Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor SG 4th, Kaplan E, Gale M, et al. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung carcinoma: results of treatment and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24; 17-23, 1992.
- (43) Weitberg AB, Liu L, Yashar J, Glicksman AS. Twelve-year follow-up of trimodality therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 20; 335-40, 2001.
- (44) Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374; 379-86, 2009.
- (45) PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 18; 2005.
- (46) Matsuguma H, Nakahara R, Ishikawa Y, Suzuki H, Inoue K, Katano S, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* (4); 573-7, 2008.
- (47) Krupitskaya Y, Loo BW Jr. Post-operative radiation therapy (PORT) in completely resected non-small-cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 9; 343-56. 2008.
- (48) Wind J, Smit EJ, Senan S, Eerenberg JP. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg;* 32; 29- 34.2007.
- (49) Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney R, et al.: Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 6; 228-269. 2008.
- (50) Palma DA, Oslon R, Harrow S, Gaede S, Louie AV et al Stereotactic ablative radiotherapy versus

- su standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers SABR- COMET: a randomised, phase 2 open-label trial. Lancet. 293;2051-58, 2019.*
- (51) Murray N, Coy P, Hodson J, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Trials Group. *J Clin Oncol 11: 336-44, 1993.*
- (52) Turrisi AT, Kim K, Blum R et al twice- daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med 340; 265-71, 1999.*
- (53) Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial *Lancet Oncol 18; 1116-25, 2017.*
- (54) Auperin A, Arrigada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Eng J Med 341; 476-84, 1999.*
- (55) Simo M, Vaquero V, Ripolles P, et al. Longitudinal brain changes associated with prophylactic cranial irradiation in lung cancer. *JThoracic Oncol 11; 475-86, 2016.*
- (56) Gondì V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of hippocampal neural stem cell compartment during whole brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol 32; 3810-6, 2014.*
- (57) Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neuro Oncol 15; 1429-37, 2103.*



MALİGN HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONU OLAN OLGULARA YAKLAŞIM

Dr. Mehmet Akif Özgül

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Cerrahisi Bölümü

Özet

Malignite tanılı hastalarda; santral hava yolları olarak tanımladığımız trakea, sağ ve sol ana bronştaki hava akımının malign bir kitle ya da dış bası nedeni ile engele uğramasına malign hava yolu obstrüksiyonu (MHYO) denir.

Hekimlerinin bu konudaki bilinçlerinin artması ve girişimsel pulmonoljinin her geçen gün gelişmesi gibi nedenlerle son yıllarda daha bilinir hale gelmiş yüksek bir mortalite ve morbidite nedenidir.

Malignite tanılı bir hastada; bronkodilatörlere yanıt vermeyen, nefes darlığı akla MHYO'nu akla getirmeli ve mutlaka bronkoskopik değerlendirme yapılmalıdır.

Girişimsel pulmonoloji, rijid bronkoskop birlikte uygulanabilen mekanik rezeksiyon, soğuk ve sıcak yöntemler ve stentleme gibi modalitelerin kullanılması ile malign hava yolu obstrüksiyonlarında hem tanıda, hem tedavide önemli rol almaktadır.

Abstract

In patients with malignancy; the obstruction of airflow due to a malignant mass or external compression in the trachea, right and left main bronchus, which we define as central airways, is called malignant airway obstruction (MAO).

It is a high mortality and morbidity cause which has become more known in recent years due to the increasing awareness of the physicians on this subject and the development of interventional pulmonology.

In a patient with malignancy; shortness of breath, which does not respond to bronchodilators, should remind MAO, and bronchoscopic evaluation should be performed.

Interventional pulmonology plays an important role in the diagnosis and treatment of MAO by using modalities such as mechanical resection, thermal therapy methods and stenting, which can be applied through rigid bronchoscope.

Tanım

Malign hava yolu obstrüksiyonları (MHYO), santral hava yolları olarak tanımladığımız trakea, sağ ana bronş ve sol ana bronştaki hava akımının malignite nedeni ile engele uğramasıdır. Bu konuyla ilgili hekimlerin bilincinin artması ve özellikle girişimsel pulmonoljinin her geçen gün gelişmesi gibi nedenlerle son yıllarda bu tanıyı alan hastalara daha sık rastlanmaktadır.

www.kanservakfi.com

Malign hava yolu obstrüksiyonları maligniteli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite de artma ve yaşam kalitesinde düşme nedenidir. (Tablo 1)

Santral hava yolu obstrüksiyonları; anatomik olarak intrinsik- ekstrasik- mikst olmak üzere, 3 farklı şekilde gelişebilir. (Şekil 1)

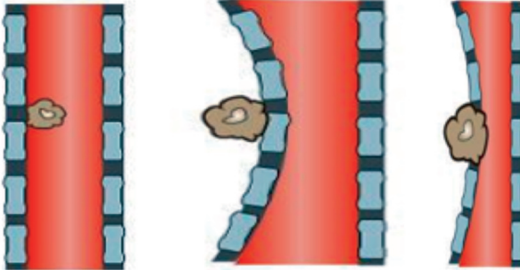
Endoİntraluminal (İntrinsik): Kıkırdak yapı etkilenmeksizin oluşan, hava yolunun lümen-içi bir oluşumla obstrükte olmasıdır.

Ekstralüminal (Ekstrinsik): Santral hava yolu lümeni dışındaki bir oluşumun lümen-içi komponenti olmaksızın, lümeninde obstrüksiyona yol açmasıdır.

Mikst Tip: Lümen dışındaki oluşumun dıştan bası etkisine ek olarak, lümen-içi komponentinin de olmasıdır.

Şekil 1: Malign Hava Yolu Obstrüksiyonu; Anatmik Sınıflama.

Endoluminal SHYO Ekstralüminal SHYO Mikst tip SHYO



Tablo 1: Malign Hava Yolu Obstrüksiyonu Nedenleri:

Primer Akciğer Tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Bronkojenik karsinomlar (Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı) • Karsinoid tümör • Karsinosarkom • Pulmoner sarkom • Adenoid kistik karsinom (ACC) • Mukoepidermoid karsinom
Endobronşial Metastaz Yapan Tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Bronkojenik karsinom • Renal hücreli karsinom • Meme kanseri • Tiroid kanseri • Kolorektal karsinom • Sarkom • Melanom • Over kanseri • Uterus kanseri • Testis kanseri • Nazofarinks kanseri • Adrenal karsinom • Kronik Lenfositik Lösemi
Mediastinal Tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Timik karsinom • Tiroid kanseri • Germ hücreli tümörler (Teratoma, vs...)
Diğer maligniteler	<ul style="list-style-type: none"> • Larinks kanseri • Özofagus kanseri • Lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin) • Diğer tümörlere bağlı lenfadenopatiler

Tanı

1- Klinik ve Anamnez

Hastaların kliniği malignitenin, solunum yollarının hangi bölümünün, ne kadar ve hangi hızda etkilendiğine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak; hastanın asemptomatik bir klinikten, acil girişim gerektirecek kadar akut ve ağır bir kliniğe kadar değişebilecek bir yelpazededir.

Semptomlar ve bulgular, artan solunum işinin kardiyopulmoner rezerv ile karşılanmadığı noktada ortaya çıkar.

Darlık nedeni ile trakea çapı 8 mm'nin altına düştüğünde egzersiz dispnesi, 5mm'nin altına düştüğü zaman ise istirahat dispnesinin başladığı kabul gören bir görüştür.

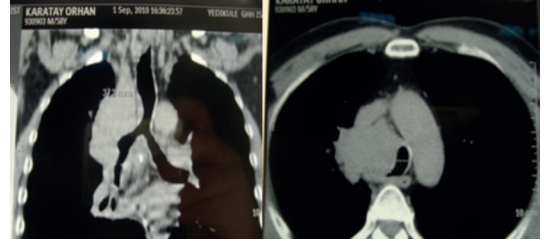
Nefes darlığı (*hava açlığı*), egzersiz dispnesi, pozisyonel hırıltı, öksürük gibi şikayetler en sık görülen semptomlardır.

Stridor, bi/unilateral wheezing büyük hava yollarındaki bir obstrüksiyonun bulgularıdır. Özellikle de bronkodilatörlere yanıt vermeyen, anamnezinde bilinen bir malignite tanısı bulunan kişilerdeki nefes darlığı aklı MHYO'nu aklı getirmelidir.

2- Görüntüleme

Konvansiyonel akciğer grafileri rutin olarak çekilmelidir. Standart bilgisayarlı akciğer tomografileri, konvansiyonel akciğer grafilerine göre daha fazla tanıda faydalıdır. Ancak daha gelişmiş bilgisayar sistemleri ile desteklenerek ortaya çıkarılan multiplanar tomografilere (2 boyutlu, 3 boyutlu ya da virtual bronkoskopik) ait görüntüler hem tanıda, hem de tedavi kararında çok daha güvenle kullanılmaktadır. (Şekil 2)

Şekil 2: 2 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Kesitleri: koronal ve aksial kesitlerde trakeadaki darlık alanı izlenmekte.



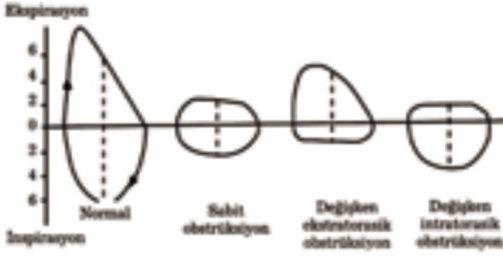
3- Solunum Fonksiyon Testleri

Malign hava yolu obstrüksiyonu şüphesinde, solunum fonksiyon testlerinde sadece FEV1, FVC, FEV1/FVC oranlarına bakmak fikir vermez, akım-volüm eğrisinin şekli de önemlidir. Bu değerler değişmeden çok önce akım-volüm eğrisindeki küntleşme bizi malign hava yolu obstrüksiyonu konusunda uyarabilir. (Figür 2)

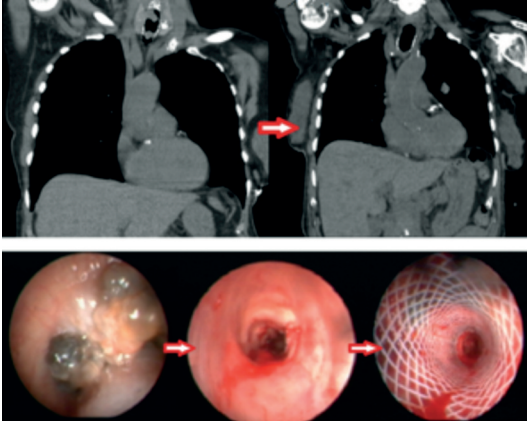
4- Bronkoskopi

Tanıda altın standart, obstrüksiyonun yerini, derecesini, yapısal özelliklerini görmek, biyopsi yaparak tanı koyabilmek ve tedavi planı oluşturabilmek gibi pek çok işleme izin verdiği için fleksibl ya da rijid bronkoskopi- dir. (Şekil 4)

Şekil 3: Solunum Fonksiyon Testleri.



Şekil 4: Malign Hava Yolu Obstrüksiyonu; Girişimsel İşlem Öncesi ve polyflex stent takılması sonrası.



Tedavi

Tedavide ilk amacımız hava yolunun açıklığını sağlamaktır.

Hastanın öncelikle aciliyet durumu değerlendirilmelidir. Durumu instabil olan hasta için endotrakeal entübasyon veya rijit bronkoskopi kararı verilmelidir. Bazen obstrüksiyonun üst solunum yolunda bulunduğu durumlarda trakeostomi gerekir.

Stabil durumda olan olgularda; fleksibl bronkoskopi tedaviden ziyade, sıklıkla rijit bronkoskopi öncesi değerlendirme amaçlı kullanılmaktadır.

Son yıllarda tüm MHYO değerlendirilmesi ve tedavisinde rijit bronkoskopi kullanımı daha çok tercih edilmeye başlanmıştır.

Bu amaçla tercih edilecek metod uygulamayı yapan merkezin imkanlarına ve hekimin deneyimine göre değişmekle beraber girişimsel pulmonolojide kullanılan metodlar üç grupta toplanabilir.

1. Mekanik rezeksiyon ve Dilatasyon (rijid tüpün kendisi, kesi, snare)

Malign endobronşiyal lezyona; rijid tüpün keskin kısmı ile direkt kesi/rezeksiyon uygulanması işlemi

“mekanik rezeksiyon”, “de-bulking” ya da “core-out” olarak adlandırılmaktadır.

Artan çapta rijid tüpler kullanılarak yapılan “mekanik dilatasyon” yöntemi hızlı yanıt alınması, kısa süre içerisinde yapılabilir olması, tekrarlanabilir olması nedeniyle hayat kurtarıcı özelliğiyle de en sık kullanılan, tecrübeli ellerde yapılırsa da oldukça güvenli bir yöntemdir.

Saplı lezyonlarda snare adı verilen özel aparat, rijid tüp içinden geçirilerek lezyon sap kısmından kement şeklinde tutularak, koter yardımıyla eksize edilebilir.

Rijid tüpün kendisi, kanama olan alana tamponad yaparak kanamayı kontrol altına almak amaçlı da kullanılabilir. Yine kanama olan bölgeye, rijid tüp içinden balon ile ulaşılarak kanama kontrolü sağlanabilir.

2. Soğuk yöntemler (kriyoterapi)

Kriyoterapi, nitroz oksit, karbondioksit ve sıvı nitrojen içeren, yapısında sıvı bulunan dokuları -40, -60 dereceye kadar dondurup koagülasyon nekrozuna yol açarak etki eden bir yöntemidir. Etkisi geç ortaya çıkar. İşlem tekrar sıklığını azalttığına dair veriler mevcuttur ve “kriyo-ekstraksiyon” adı verilen, rezeke dokunun ya da yabancı cisimin soğuk etkisi ile proba yapışmasından faydalanılarak rijid tüp içerisinden çekilerek alınmasına yardımcı olur

3. Sıcak yöntemler (argon plazma koagülasyon (APC), laser, elektrokoter)

Tecrübeli ellerde güvenilir olan bu yöntemin başlıcaları şunlardır.

Argon plazma koagülasyon, dokuya direkt temas gerektirmeyen, kullanımı kolay, hızlı etki eden, trakea duvarında derin penetrasyonu olmadığı için düşük komplikasyon ve kanama riskine sahip bir termal tedavi yöntemidir. Malign oluşumlara uygulabildiği gibi, kanamanın kontrolü amacıyla da kullanılabilir.

Elektrokoter, keserek ve koagüle ederek etki gösteren bir diğer termal tedavi yöntemidir. Ancak perforasyon riski yüksek olduğu için çok dikkatli kullanılmalıdır, tüm diğer termal tedavi yöntemlerindeki gibi kanama açısından güvenli bir yöntemdir.

Laser, işlem yapılan alanı koagüle ederek etki eden bu yöntem hızlı etkili olması, düşük kanama riski nedeniyle tercih edilebilir, perforasyon riski nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. Nd-YAG, CO2, Diot olmak üzere farklı tipleri vardır.

Bu metodların birkaçının bir arada kullanıldığı “multimodalite ve multidisipliner yaklaşım”da kısa ve uzun dönem başarı oranı daha yüksektir.

Hava yolu açıklığı sağlandıktan sonra amaç hava yolu açıklığını korumak olmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem hava yolu açıklığını “stent”lerle korumak mümkündür.

Stentler

Özellikle dıştan basının eşlik ettiği maligniteli olgularda tercih edilen bir yöntemdir. Silikon, metal, polifleks gibi farklı stent tipleri solunum yollarında kullanılmaktadır. Hepsinin birbiri ile kıyaslanabilecek avantaj ve dezavantajları vardır. Hızlı etkili bir tedavi yöntemidir. Trakeanın proksimal bölümlerindeki kitlelerde düz stentler tercih edilirken, trakeanın distalindeki, ana karinadaki, sağ ve sol ana bronşlardaki lezyonlarda hava yolu açıklığını sağlamak amaçlı Y-stentler tercih edilmektedir.

MHYO’nda hastanın girişimsel işlem öncesi KT ve /veya RT alması gibi noktalar değerlendirildikten sonra bazen tek seansta bazen ikinci bir seansta stent uygulanabilmektedir. Malign hava yolu obstrüksiyonlarında stentler hayat kurtarıcı olabildiği gibi, henüz onkolojik tedavi almamış hastalarda tedavilerin etkinliği ortaya çı-

kana kadar hastaya zaman kazandırmaktadır. Kür sağlanan olgularda takiplerde stentlerin çıkarılması söz konusudur.

Yine dıştan bası ya da fistül saptanan, endobronşiyal tedaviye rağmen hava yolu açıklığı uzun süre korunamayacak olan olgularda kullanımı gerekebilmektedir.

Ayrıca hücre ölümünü non-termal lazer ile aktive olan ilaçlarla sağlamaya çalışan fotodinamik terapi adı verilen ya da esternal beam radyasyon veya brakiterapi gibi bazı yaklaşımlar da söz konusudur.

Malign Hava Yolu Obstrüksiyonlu Olgularda Takip

MHYO olan olguların takiplerinde, hastanın kliniği-ne hücre tipine, obstrüksiyonun derecesine ve uygulanan girişimsel işlemin cinsine ve boyutuna göre belirlenmiş aralıklarla görüntüleme yöntemleri, solunum fonksiyon testleri ve konvansiyonel ya da rijid bronkoskopik değerlendirme yapılır. Bazı olgularda hastanın kliniği ve radyolojisinin tutarlı olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

İlk işlemde tanısı olmayan hastaların hava yolu açıklığı sağlandıktan sonraki dönemde nüksler, stentlere bağlı granülasyon dokusu oluşumu, migrasyon ve sekresyon retansiyonu gibi komplikasyonlara karşı en güvenilir takip yolu bronkoskopik değerlendirmedir.

KAYNAKLAR

- (1) Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, et al. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169:1278-1297.
- (2) Phillip M. Boiselle, Armin Ernst. *Recent Advances in Central Airway Imaging.* *Chest*, 2002; 121 (5): 1651-1660.
- (3) Stoller JK. *Spirometry: a key diagnostic test in pulmonary medicine.* *Cleve Clin J Med.* 1992; 59 (1): 75-8.
- (4) Lakshmi Mudambi, Russell Miller, George A. Eapen. *Malignant central airway obstruction.* *J Thorac Dis.* 2017; 9: 1087-1110.
- (5) Gorden JAI, Ernst A. *Endoscopic management of central airway obstruction.* *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 21(3): 263-73.
- (6) Sachdeva A, Pickering EM, Lee HJ. *From electrocautery, balloon dilatation, neodymiumdoped: yttrium-aluminumgarnet (Nd: YAG) laser to argon plasma coagulation and cryotherapy.* *J Thorac Dis* 2015; 7: 363-79.



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmaktadır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve Sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayında kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

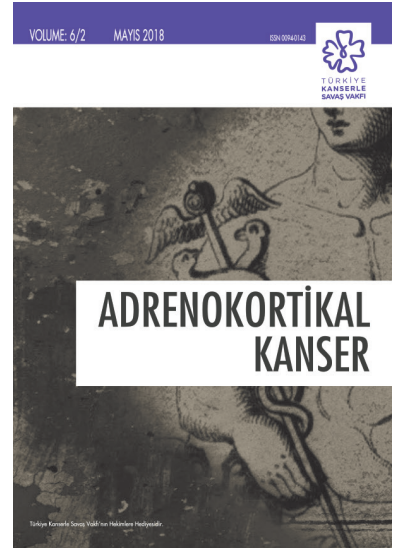
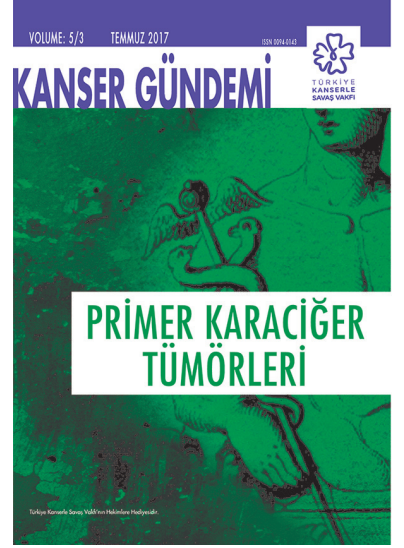
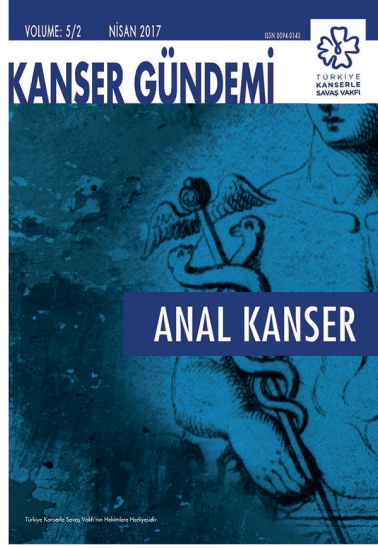
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi