TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

ONKOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIM TOPLANTILARI

KHDAK'de Multipl N2 Hastalığa Yaklaşım

7 Nisan 2011

TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI 1977

İÇİNDEKİLER

N2 Hastalığın Tanı Algoritması 3
Prof. Dr. Mustafa Erelel
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D.

N2 Hastalığın Değerlendirilmesinde PET/CT'nin Yeri ve Prediktif Değeri 13
Uzm. Dr. Okan Falay
MEDICA Tıp Merkezi Nükleer Tıp Bölümü

KHDAK'de Patolojik Yenilikler ve Moleküler Belirteçlerin Kliniğe Yansıması 22
Prof. Dr. Büge ÖZ
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji A.D.

Multipl N2 Hastalıkta Neoadjuvan Tedaviler Sonrası Cerrahi Yaklaşım 31
Prof. Dr. Alper Toker
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A. D.
Neolife Tıp Merkezi

Multipl N2 Hastalıkta Radyoterapinin Rolü Primer vs Neoadjuvan 35
Doç. Dr. Hale Başak Özkök
Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

N2 Hastalıkta Sistemik Tedavi Seçimi (Neoadjuvan, Primer, İdame ve Progresyonda Yeni Belirteçlere Göre Seçim Nasıl Olmalı?) 46
Prof. Dr. Necdet Üskent
Anadolu Sağlık Merkezi Tıbbı Onkoloji Bölümü

Koordinatör : Prof. Dr. Metin Ertem

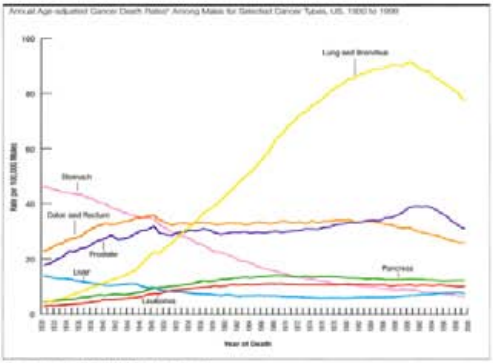
Bilimsel Kurul :
- Prof. Dr. Ufuk Abacıoğlu
- Prof. Dr. Ahmet Öber
- Prof. Dr. Mert Başaran
- Prof. Dr. Esra Sağlam
- Prof. Dr. Sevil Bavbek
- Prof. Dr. Sedat Turkan
- Prof. Dr. Sabri Ergüney
- Prof. Dr. Serdar Turhal
- Prof. Dr. Nil Molinas
- Prof. Dr. Ömer Uzel

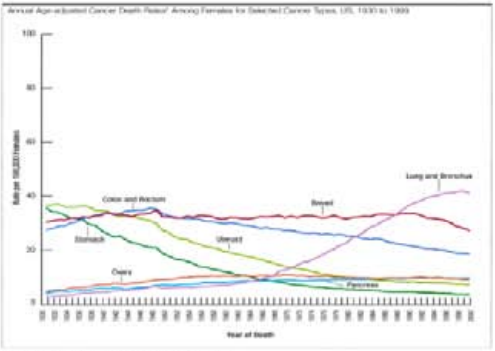
N2 Hastalığın Tanı Algoritması

Prof. Dr.
Mustafa Erelel

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları A.D.

Akciğer kanseri prostat kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturan akciğer kanserinde, hastaların sadece % 15'i tanıdan 5 yıl sonra ve daha fazla yaşamaktadır.





Tanı ve Evreleme – TNM

Evreleme

Akciğer kanserleri olguları tedavi seçimi ve prognoz belirlemesi için evrelenir.

- PA Akciğer Grafisi
- Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi
- MR
- Ultrasonografi
- Kemik Sintigrafisi
- PET-CT
- Balgam Sitolojisi
- Torasentez
- Bronkoskopi
- İAB (Transtorasik ve diğer)
- Torakoskopi
- Mediastinoskopi
- Torakotomi

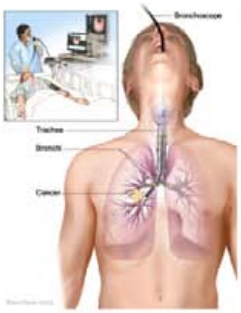








Table 1 Role of commonly used imaging modalities in the diagnosis and staging of patients suitable for radical treatment

Imaging modality	Diagnosis	T stage	N stage	M stage	Comment
Chest x-ray	Often included as part of initial investigation in primary care and useful to differentiate benign from malignant disease	Limited information compared with MDCT	Provides little information	Obvious metastases may be visible (eg, lung or rib)	Now sometimes omitted from investigation pathway if other presenting factors support cancer[a]
MDCT	Often helpful to differentiate benign from malignant disease	Able to measure tumour size accurately. Less reliable for distinguishing T3 from T4; 58% sensitivity, 89% specificity (axial CT)	Significantly enlarged nodes (>10 mm short axial) easily defined. However, about 40% of these are benign and 20% of nodes <10 mm are malignant.[b] Sensitivity 57–81%, specificity 79–82%.[9 11]	May show clear evidence of mediastinal invasion or metastatic disease but histological confirmation or further staging required if any doubt	Provides excellent triage of patients by identifying clear evidence of cancer; no evidence of cancer ± other diagnoses or uncertainty. Guides the next test. May detect other significant coexistent disease
PET-CT	Not currently performed for initial diagnostic purposes	Complements MDCT and can help estimate tumour extent where tumour abuts abnormal tissue (eg, lobar collapse)	More accurate than CT. Sensitivity 84%, specificity 89%. Further mediastinal sampling deemed unnecessary if PET negative and nodes <1 cm.[c] 13% will have occult disease[12]	Sensitivity and specificity to detect distant metastases 93% and 96%, respectively. May detect metastases in up to 15%. Sensitivity for brain metastases only 80%[13–15]	Also useful in radiotherapy planning and may have a role in predicting outcome[16–18]

Guidelines on the radical management of patients with lung cancer

Eric Lim,[1] David Baldwin,[2] Michael Beckles,[3] John Duffy,[2] James Entwisle,[4] Corinne Faivre-Finn,[5] Keith Kerr,[6] Alistair Macfie,[7] Jim McGuigan,[8] Simon Padley,[9] Sanjay Popat,[10] Nicholas Screaton,[11] Michael Snee,[12] David Waller,[13] Chris Warburton,[14] Thida Win,[15] British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland

Patolojik İnceleme

3 ana başlıktadır:

- Akciğer Kanserini Sınıflamak
- İnvazyon Derecesini Belirlemek
- Cerrahi Sınır Durumunu Saptamak

N - Bölgesel Lenf Nodları

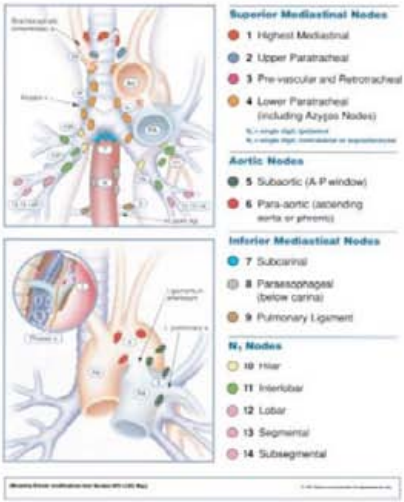
Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilememesi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı, primer tümörün direkt in-vazyonu ile intrapulmoner lenf nodu tutulumu

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

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



Cerrahi Olarak Evrelenen Hastaların Dağılımı

E I	%10
E II	%20
E IIIA	%15
E IIIB	%15
E IV	%40

RT +/- KT ile cerrahi adayı

Sürvi

5 yıllık sağ kalım oranları:

T1 N0	%67
T2 N0	%57
E IIA	%55
E IIB	%38 - 39
E IIIA	%23 - 25
E IIIB	%3 - 7
E IV	%1

TABLE 4. Descriptors, Proposed T and M Categories, and Proposed Stage Groupings

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	**IIA**	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	**IIA**	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	**IIB**	**IIIA**	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		**IIB**	**IIIA**	**IIIA**	IIIB
T4 (extension)	T4	**IIIA**	**IIIA**	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		**IIIA**	**IIIA**	**IIIB**	**IIIB**
T4 (pleural effusion)	M1a	**IV**	**IV**	**IV**	**IV**
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

T1 N0	%67
T2 N0	%57
E IIA	%55
E IIB	%38-39
E IIIA	%23-25
E IIIB	%3-7
E IV	%1

EBUS Probu

Ebus probu 2 çeşittir:

Balon-uçlu miniatürize prob.: Çapı 2.8–3.2 mmlik bronkoskop ile kullanılır. Eski bir yöntemdir. Biyopsi sırasında gerçek görüntü vermez.

Sektörel transducer: 7 - mm fleksible bronkoskopludur. İşlem sırasında gerçek görüntü imkanı sağlamaktadır.



Figure 1



EBUS

- Servikal mediastinoskopiye üstündür (Armin Ernst et al. J Thor Oncol 2008).
- BT, PET-BT ile kıyaslandığında Akciğer kanserinin erken evrelemesinde kullanılmalıdır (Yasufuku et al. Chest 2006)

- Konvansiyonel TBİAB ye göre daha sensitif Mediastinal LAP değerlendirilmesinde minimal invazif yöntemdir (Wallace et al. JAMA 2008).
- BT de LAP olmayan 1/6 olguda gereksiz cerrahiyi dışlamaktadır (%16.6)
  - Sensivite %92.3
  - Spesifite %100 (Hert et al. Eyr Respir J 2006)
- PET (-) ve PET BT (-) 100 olguda %10 LAP malignite +
  - Spesifite %100
  - Sensivite %89 (Hert et al. Chest 2008)
- Gerçek pataloji+ LAP sınıflamasında Mediastinoskopi ile eş değerdedir (Ernst et al.J Thorac Oncol 2008)

Konvansiyonel İAB-EBUS İAB

Tanı başarısı: %58 %84

EBUS TBİA tanı şansını artırır, on-site sitolojik inceleme gerekmez (Herth F; Becker HD; Ernst A Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. Chest 2004 Jan;125(1):322-5).

Prospektif Cohort Çalışma:

105 NSCLC hasta, 163 mediastinal veya hilar lenf bezi

Malignite Tanısı

- Sensitivite % 95
- Spesifite %100
- PPD %100
- NPD % 90
- Tanı Doğruluğu % 96

Sonuç

50 olguda daha invazif örneklemeyi gereksiz kılmış (mediastinoskopi, torakotomi) (%46.7).

(Yasufuku K et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Lung Cancer. 2005 Dec; 50(3):347-54)

EBUS'un Uygulanabilirliği Nedir?

- Başlangıç Eğitim: 40-50 uygulama
- İdame Uygulama: 20 uygulama/yıl

(Hurter T. Thorax 1992. Lam S. Chest surgery clinics of North America(vol 30). Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996. Herth F. Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55:36–44. Shannon JJ et al.Am J Respir Crit Care Med 1996).

Endobronşiyal Ultrasonografi -EBUS-

Ultrasonografi cihazı bronş içinde

Bronş duvarının yapısı

Anatomik yapıların ayırımı

Lenf bezinin yeri ve yapısı

İnvaze lenf bezinin bronş duvar ilişkisi

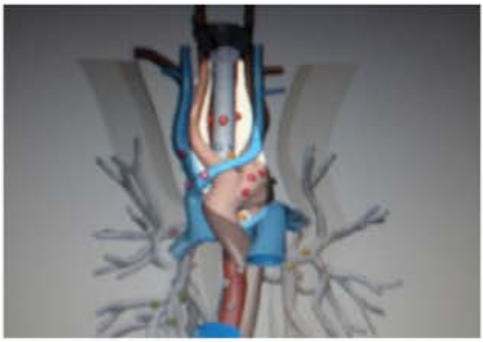
EBUS

- Hasta yatışını gerektirmez.
- Lokal anestezi altında uygulanır.
- Minimal invazif
- Biyopsi işlemi sırasında gerçek görüntü sağlanır.
- Standart bronkoskopiye ek 5-10 dk. sürmektedir.

Çalışma Alanı:

- Mediastinoskopi ile ulaşılan LAP + Hiler LAP

Mediastinoskopi Alanı



EBUS Alanı



EBUS

- Yüksek tanı şansı sağlar.
- Daha invazif işlemleri gereksiz kılar.
- İşleme özel komplikasyon yoktur.
- Küçük LAP örneklenebilir.
- TBİA komplikasyonu azalır.
- Bronkoskopiye ilave kontrendikasyonu yoktur!

Mediastinal Lenf Bezinde Cerrahi

Radikal tedavi için PET BT gereklidir.

Normal büyüklükteki lenf bezinde;

PET negatifse başka incelemeye gerek yoktur.

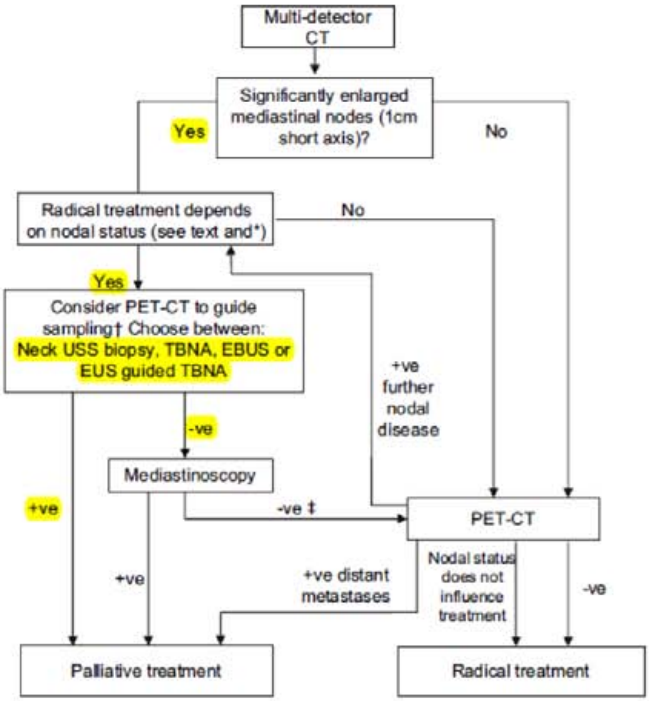
PET pozitifse lenf bezinde örnekleme yapılmalıdır.

Mediastinal Lenf Bezi Örneklemesi

Blind TBNA
EBUS TBNA
EUS TBNA
Mediastinoskopi

Ucuz
2,4 ve 7
%60-70
BT ile beraber kullanım

2,3,4,7,10,11
Sns: %88-93
Sp:%100


Multi-detector CT
Significantly enlarged mediastinal nodes (1cm short axis)?
Yes
No
Radical treatment depends on nodal status (see text and*)
No
Yes
Consider PET-CT to guide sampling† Choose between: Neck USS biopsy, TBNA, EBUS or EUS guided TBNA
+ve further nodal disease
-ve
Mediastinoscopy
+ve
-ve ‡
PET-CT
+ve
+ve distant metastases
Nodal status does not influence treatment
-ve
Palliative treatment
Radical treatment

N2 Hastalığın Değerlendirilmesinde PET/CT'nin Yeri ve Prediktif Değeri

Uzm. Dr.
Okan Falay

MEDICA Tıp Merkezi
Nükleer Tıp Bölümü

I - cN2 Hastalık?

II - PET ile Mediasten Değerlendirmesi - Kişiselleştirilmiş Yorum ? Rehberlik Hizmeti!

- Evreleme
- Yeniden Evreleme Tedavi Monitörizasyonu ?
- Rekürrens ?

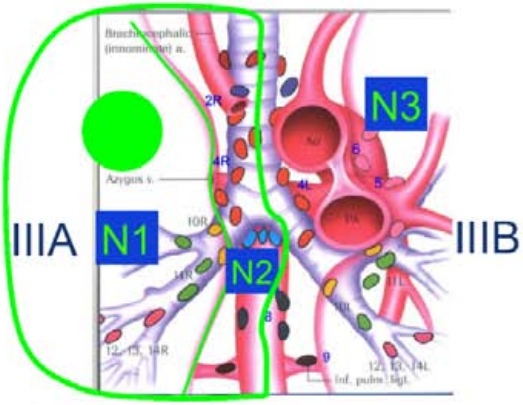
III - Sonuçlar

I - cN2 Hastalık?

Kılavuzlarda akciğer kanserinde cN2 hastalık; CT'de mediastende aksiyel kesitlerde 1 cm, kraniokaudal olarak 1.5 cm'in üstündeki ipsilateral ve/veya subkarinal lenf nodlarının varlığı olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1 - Mediasten lenf nodlarının normal üst sınır çapları[1]

Region	Short-Axis Measurement above which Node is Considered Enlarged (mm)
2R	7
2L	7
4R	10
4L	10
5	9
6	8
7	11
8R	10
8L	7
10R	10
10L	7



Şekil 1 - ATS'nin mediastinal lenf nodu haritası.

Torakotomi yapılan 106 hasta (393 nodal grup); prospektif çalışma [2]
BT 84 (%79); PET/BT 91 (%86) hastada doğru T evreleme (*P* .25)
Mediasten evreleme

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	YP	YN
BT	% 70	% 69	% 69	112	10
PET/BT	% 85	% 84	% 84	58	5
P	0.25	0.001	0.001		

Noninvaziv mediasten evrelemede PET/CT'nin CT'ye üstünlüğü birçok derleme ile kabul edilmiştir. Ayrıca T evrelemeye olan katkısı da anlamlı düzeyde gerçekleşmiştir.

II - FDG PET ile Mediastinal Kişiselleştirilmiş Değerlendirme?

Anatomik boyut
Histopatolojik bilgi
Diferansiasyon
Proliferatif indeks
Primer tm SUVmax, SUVbsa, SUVgluc, SUVort
Parsiyel Volüm Etkisi (< 2cm)
Postobstrüktif Atelektazi ? Pnömoni?, Sekel?
Geçirilmiş Spesifik, Nonspesifik İnfeksiyon?
Kalsifik lenf nodu?
Primer Tümörde Nekroz?

Gupta ve ark. FDG PET'in mediastinal lenf nodu boyutu ile sensitivite, spesifite ve doğruluk oranlarını araştırdıklarında <1 cm, 1-3 cm ve > 3 cm grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır[3].

Tablo 2 - FDG PET'in mediastinal lenfadenopati boyuta göre etkinlik oranları.

Variables	Sensitivity	Specificity	Accuracy
< 1 cm (n = 53)	80%	95%	92%
1–3 cm (n = 107)	100%	91%	95%
> 3 cm (n = 8)	100%	75%	88%

PET invaziv N evrelemenin yerini alamaz % 15-20 YP sonuç olduğundan PET (+) ise mutlak konfirmasyon, % 5-10 ise YN sonuç. FDG afinitesi yüksek tümörlerde erken evre (I-II) periferik tümörlerde PET'de mediasten negatif ise (NPD=%97) mediastinoskopi (Mx) elimine edilebilir (Mx'te %50 azalma). Sonuçta mediastinal evrelemede invaziv yöntemlerin PET/CT'ye üstün olduğu kabul edilmektedir.

Vesselle ve ark.ları KHDAK'de FDG PET'in tutulum düzeyinin tümör histolojisi ve proliferasyon indeksi (Ki-67) ile ilişkisi araştırıldığında FDG tutulumunun Ki-67 ile düz ile diferansiasyon ile ters orantılı olarak gerçeklesmiştir. En yoğun tutulum büyük hücreli tümörlerde, en düşük tutulumunda bronkoalveolar tümörlerde görülmüştür[4].

Tablo 3 - FDG tutulum düzeyinin cinsiyet, Ki-67, tümör histolojisi ve diferansiasyon değiskenlerine göre dağılımı.

	n	maxSUV	PVCmax SUV	Ki-67 (%)	Size (cm)
Sex					
Female	63	10.2 ± 4.8	11.5 ± 4.7	47.3 ± 25.6	3.2 ± 1.4
Male	115	10.8 ± 6.1	12.1 ± 6.4	51.5 ± 26.5	3.5 ± 1.7
Histology					
BAC	8	3.2 ± 1.7	3.5 ± 1.7	4.2 ± 1.75	3.1 ± 1.2
Adenocarcinoma*	65	9.2 ± 5.8	10.8 ± 6.5	40.7 ± 23.8	2.9 ± 1.5
Squamous	50	11.7 ± 4.5	12.9 ± 4.7	56.5 ± 20.7	3.5 ± 1.5
Large Cell	43	12.6 ± 5.5	13.8 ± 5.1	64.2 ± 21.8	3.7 ± 1.7
Mixed	5	11.0 ± 9.0	13.2 ± 8.5	57.0 ± 27.2	4.1 ± 2.0
NSCLC - NOS†	7	12.2 ± 2.8	12.3 ± 2.6	‡	4.5 ± 1.4
Differentiation					
Well	11	3.7 ± 2.1	4.2 ± 2.4	4.7 ± 1.8	2.8 ± 1.1
Moderate	51	9.0 ± 4.4	10.2 ± 4.0	43.4 ± 23.4	3.0 ± 1.5
Poor	102	11.5 ± 5.3	13.1 ± 5.7	58.8 ± 22.2	3.4 ± 1.7
Unknown	14	13.5 ± 6.2	13.5 ± 6.2	‡	4.8 ± 1.2
Total	178	10.6 ± 5.7	11.9 ± 5.8	50.1 ± 26.1	3.4 ± 1.6

Mean ± SD; *Adenocarcinoma category refers only to non-BAC adenocarcinomas; †NSCLC not otherwise specified; ‡No Ki-67 scores available. Analyses for patients in this cohort with respect to cancer stage and T, N, and M descriptors have previously been reported[2] and are not repeated here.

Bryant ve ark.larının 143 KHDAK hastasındaki 1252 N2 lenf nodu araştırıldı. SUVmax > 5.3 olanlarda her istasyon için doğruluk oranı en az %92 olarak hesaplandı[5].

Cerfolio ve ark.larının 239 KHDAK 'deki 335 FDG (+) N2 lenf nodu değerlendirildiğinde;
Lenf nodu (LN) SUVmax / Primer tm SUVmax oranı
Malign LN →ort.0.58 (0.32-1.61)

Benign LN →ort. 0.40 (0.21-1.10) 'dir. Eğer oran > 0.56 ise %94 LN malign[6].

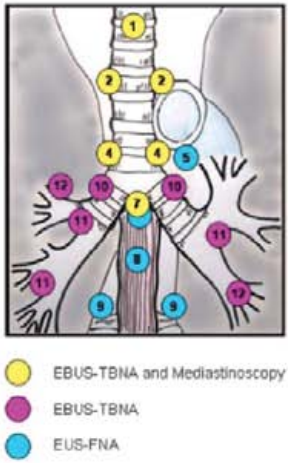
Crippa ve ark.ları 38 hastadaki 56 lenf nodunda FDG PET'in genel olarak duyarlılığı %95 olup

1 cm ↑	-	%100
6 - 10 mm	-	% 83
5 mm	-	% 23

Lenf nodu kapsüler invazyonu (+) veya lenf nodu invazyonu %50'den fazla ise duyarlılığı % 93 olarak bildirilmiştir[7].

Mediastinal Evreleme Yöntemleri;

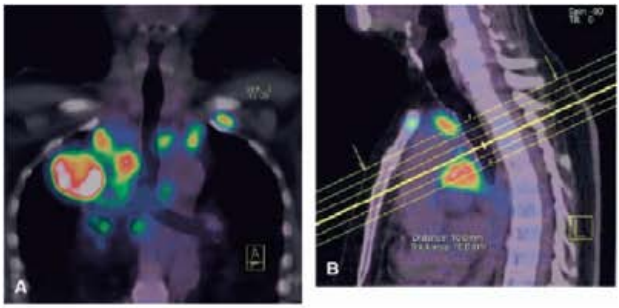
- Non-invazif
  - Toraks BT
  - Pozitron emisyon tomografi (PET)
  - PET/BT
- Minimal İnvazif
  - Konvansiyonel TBİA
  - 2R, 4R, 4L ve 7 (kör örnekleme-duyarlılık az)
  - EBUS-TBİA → 2, 4, 7
  - EUS-İİA → 4L, 5, 7, 8
- İnvazif
  - Mediastinoskopi
  - Servikal Mx → 2, 4, 7(ant)
  - Duyarlılığı %87, Spesifitesi %100
  - Morbidite %1, Mortalite %0.2
  - Genişletilmiş Servikal Mx→ + 5, 6.
  - Mediastinotomi → 5, 6.
  - VATS → 7(post), 8 , 9.

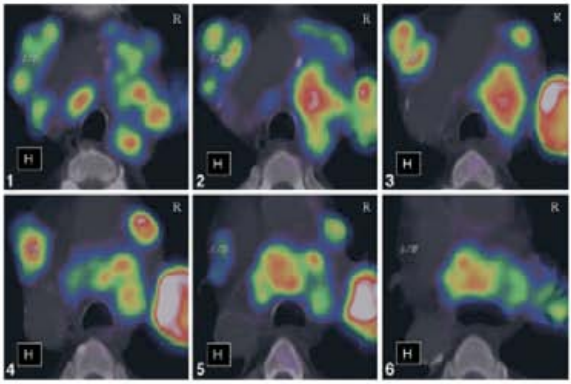


Şekil 2 - İnvaziv mediastinal evreleme yöntemlerinde ulaşılabilen lenfatik istasyonlar.

PET/CT bilgisi ile Mx'te %6 olguda ek mediastinal lenf nodu tutulumu bildirilmiştir[8].

PET/CT'nin rehberlik hizmetinden tüm örneklemelerde faydalanmak amacıyla her türlü postprosesin kullanılmasının klinik katkısını arttıracağı mutlaktır[9].





Şekil 3 -FDG PET/CT ile invaziv mediastinal evreleme yöntemlerinin görüş açısı ile oluşturulmuş multiplanar reformat görüntüler.

WHO Kriterleri:

Tümörün aksiyal planda birbirine dik en uzun iki çapını(bidimensional) ölçerek tümörün boyut değişiklikleri tedavi yanıtını oluşturuyor. Tümör çapında %50 azalma tedavi yanıtı açısından anlamlı.

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor):

Aksiyel planda en uzun çapı (undimensional) ölçerek tümör boyut değişiklikleri değerlendiriliyor.

Tam yanıt : Tüm lezyonların yok olması

Parsiyel yanıt: Lezyon çapında (lezyonların çaplarının ortalamalarında) %30 azalma. Lezyon küresel ise % 50 azalma.

Progresif hastalık : Lezyon çapının (lezyonların çaplarının ortalamalarında) % 20 oranında artma ve yeni (bir veya daha fazla sayıda) lezyonların ortaya çıkması

Stabil hastalık: Tümör çapında değişiklik olmaması veya progresif hastalık kriterlerinin bulunmaması

Fibrosis , effüzyonlar, atelektazi, radyasyon pnömonisi, yapısal değişiklikler, lenf nodlarında boyut ile hastalık arasındaki uyumsuzluk, hücresel ve fonksiyonel yanıt ile yapısal değişiklikler arasındaki zamansal fark gibi sebepler nedeniyle tedavi yanıtı değerlendirme kriterlerinde standardizasyon sorunu mevcuttur ve revizyon gerekmektedir [10,11].

Radyolojik olarak stabil olan hastaların %40'ında torakotomi esnasında rezidüel tümör boyutunda belirgin küçülme olduğu saptanmış ve hastaların %27' sinde ise kısmi cevap olduğu görülmüştür[12].

FDG PET ile Tedavi Sonrası Mediastinal Yeniden Evreleme-Monitörizasyon

PERCIST
Positron
Emission
Response
Criteria in
Solid
Tumors

FDG PET Tedavi Yanıtı - Değerlendirme Kriterleri

Tam metabolik yanıt: Anormal FDG tutulumu yok. SUV değerinde %80 nin üzerinde azalma

Parsiyel metabolik yanıt: FDG tutulumunda kayda değer azalma, SUV değerinde en az %20 oranında azalma

Stabil hastalık : FDG tutulumunda ve SUV değerinde değişiklik yok

Progresif hastalık : FDG tutulumunda belirgin artma, SUV değerinde yükselme ve yeni odakların ortaya çıkması

93 KHDAK'de neoadjuvan kemoradyoterapi (RT ▯ 60 Gy) sonrası FDG PET ile optimum yeniden evrelemenin 1 ay olduğunu bildirilmiştir[13].

Evre III KHDAK 70 hasta, bazal ve neoadjuvan KT-RT sonrası 2. haftada FDG PET uygulanmış. Primer tümördeki rezidüel dokuyu tahmin etme gücü mediastinal lenf noduna gore yüksek olduğu bildirilmiştir[14].

Sonuçta sadece PET/CT'ye dayalı mediastinal yeniden evreleme yalancı negatiflikleri ve pozitifleri nedeniyle tedavi yaklaşımını belirlemede yeterince güvenilir değil.

Yalancı Negatiflik

- Fibrozis ile çevrili mikroskopik tümör
- KT'ye bağlı mikroçevre değişiklikleri

Yalancı Pozitiflik

- Lethal hasarlı tümör hücrelerinde süren glukoz metabolizması
- Tümörde inflamatuar hücre infiltrasyonu
  -RT'ye bağlı inflamasyon

III - Sonuçlar

- Mediastinal evrelemede en başarılı noninvaziv yöntem PET/CT
- SUVmax'ın prognostik ve tedavi takibindeki bilgilerinden faydalanılmalı (SUVmax > 10 ise N2-3 olasılığı ↑)
- Periferik tümörlerde mediasten lenf nodları < 1.5 cm ve histopatolojisi büyük h.li, squamöz hücreli veya indiferansiye adeno ca ise PET/CT bulgularına güvenilebilir.
- Postobstrüktif değişiklikler veya spesifik infeksiyon hikayesi var ise PET (+) N2 verifiye edilmeli.
- Mediasten evrelemede FDG PET/CT ile yönlendirilmiş invaziv yöntemler en doğru bilgiyi veriyor.
- Mediastinal yeniden evrelemede, PET/CT uygun özelliklerde yapıldıysa, SUVmax'ın %80'nin üstünde azalışı veya mediastenin kan havuzu düzeyine düşmüş oluşu Mx ihtiyacını ortadan kaldırabilir

- Kemoradyoterapi sonrası olası uzak metastazların saptanabilmesi açısından özellikle RT'nin içinde olduğu tedavi monitörizasyonunda PET/CT daha fazla bilgi veriyor.

Kaynakça

1- Glazer ve ark. AJR 1985;144:261-265.

2- Shim ve ark. Radiology 2005; 236:1011-1019.

3- Gupta ve ark. Chest 2000;117:773-778.

4- Vesselle ve ark. J Thorac Oncol 2008; 3:971-978.

5- Bryant ve ark. Ann Thorac Surg 2006; 82(2):417-422.

6- Cerfolio ve ark. Ann Thorac Surg 2007; 83(5):1826-1835.

7- Crippa ve ark. J Nuc Med 2000; 41:1491-1495.

8- Kerstine ve ark. Ann Thorac Surg 2002;73:1714-1719.

9- Falay ve ark. Ann Thorac Surg 2008;85:1457.

10- Ratain MJ. Phase II oncology trials : Let's be positive. Clin Cancer Res 2005 11. 5661-5662.

11- Vanskeenkiste J ve ark. Lancet Oncol 5 2004:531-540.

12- Albain ve ark. J Clin Oncol 1995; 13:1880-1892.

13- Cerfolio ve ark. Ann Thorac Surg 2007;84(4):1092-1098.

14- Eschman ve ark. Eur J Nucl Med 2007;34:463-471.

KHDAK'de Patolojik Yenilikler ve Moleküler Belirteçlerin Kliniğe Yansıması

Prof. Dr.
Büge ÖZ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji A.D.

Son yıllarda akciğer karsinomları arasında en sık görülen alt tip adenokarsinom olmuştur. Yine akciğer adenokarsinomları histopatolojik olarak en çeşitli ve karmaşık alt grup özelliğini de korumaktadır. Yakın literatürde morfolojik olarak bu heterogenitenin nedeninin farklı adenokarsinomların farklı prekürsor hücre kaynaklı olduğunu gösteren moleküler çalışmalar dikkati çekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü Akciğer tümörlerinin son histopatolojik sınıflaması 2004 yılında yapılmış olup bu sınıflamada Adenokarsinom başlığının altında **(1) Asiner, (2) Papiller, (3) Bronkioloalveoler a-Nonmüsinöz, b-Müsinöz ve c-Mikst tip ve (4) Müsinöz solid** olmak üzere 4 alt tip yer almaktadır. Bu alt gruplar yanında nadir görülen 5 alt tip de (1- Fötal adenokarsinom, 2- Müsinöz (kolloidal) denokarsinom, 3- Müsinöz kistadenokarsinom, 4- Taşlı yüzük hücreli karsinom ve 5-Berrak hücreli adenokarsinom) Adenokarsinom varyantları olarak sınıflamada mevcuttur. Akciğer rezeksiyon materyallerinde saptanan adenokarsinomların büyük çoğunluğunun birden fazla alt tipi içeredikleri; Mikst adenokarsinom olduğu bilinmektedir.

Son yıllarda akciğer adenokarsinomların popülaritesi artmış ve akademik çalışmaların odağı olmuştur. Literatür incelendiğinde bunun bir kaç nedeni ortaya çıkmaktadır.

İlk olarak bir çok ülkede kadınlarda ve erkeklerde akciğer adenokarsinomlarının alt tipleri değişmektedir

ve sigara içen ve içmeyen popülasyonda da adenokarsinom en sık görülen akciğer karsinomu alt grubu olmuştur.

İkinci olarak hedefe yönelik tedavilerde, EGFR'ın fonksiyonel aktivitesine karşı geliştirilen ilaçlar akciğer karsinomlarında da yarar sağlamıştır ve akciğerde EGFR mutasyonu karsinomları arasında en sık adenokarsinomlarda saptanmış ve tedavidebu mutasyonun saptanması etkili olmuştur.

Nedenlerin **üçüncüsü** epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkmıştır; sigara içen ile içmeyen hastalar karşılaştırıldığında bu iki grup hastanın akciğer karsinomlarının farklı klinik ve moleküler karakteristikleri olduğu ortaya çıkmıştır.

Son olarak erken tanı için radyolojik yöntemlerin gelişmesi periferik yerleşimli karsinomların daha yüksek oranda cerrahi tedavi edilebilmesini sağlamış ve bu durum da adenokarsinomların daha detaylı araştırılabilmesine yol açmıştır. Yeni araştırmalar ve gözlemler literatürde yerini aldıkça 2004 DSÖ Akciğer karsinomları arasında Adenokarsinom sup-gruplarının yeniden sınıflanması gerekliliği gündeme gelmiştir.

Bu değişikliğin gerekliliğini gösteren nedenler arasında ilk dikkati çeken sınıflamada kötü prognozlu birçok alt tipler yanı sıra 5 yıllık yaşam olasılığı %100 olan Bronkioloalveoler Karsinomların (BAK) 5 yıllık yaşam beklentisi ancak %5-20 olan diğer adenokarsinomlarla birlikte yer almasının yanlış olduğudur.

Yeni sınıflamada adenokarsinomların klinik/radyolojik/patolojik/moleküler verilerinin hepsini kavrayan biçimde sup-tiplerini saptamak, birbirlerine, klinik ve morfolojik özellikleri ile benzeşenleri içeren gruplar oluşturmak amacıyla yola çıkılmıştır. Bunu gerçekleştirirken de net kriterlerin kullanıldığı, uygulanabilirliği yüksek olan bir histolojik sınıflama yaratmak amaçlanmaktadır.

Özetlemeye çalıştığım tüm bu gelişmeler ışığında Pulmoner patologların önemli bir grubu 12 - 16 Mart 2009 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri New-York Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinde toplanarak görüşlerini bildirmişler ve geçtiğimiz yıl San-Francisco'da yapılan 13. Dünya Akciğer Kanseri Kongresinde bu yeni öneri sınıflamayı deklere

etmişlerdir. Nihayet 2011 başında Journal of Torasik Onkoloji Dergisinde yeni sınıflama yayınlanmıştır.

Tablo: I Akciğer Adenokarsinomlarının Yeni Sınıflaması

1- Preinvazif Lezyonlar

- Atipik adenomatöz hiperplazi
- İn-situ adenoKa (d3mm ,=eski BAK)
- Müsinöz
- Non-müsinöz
- Mikst müsinöz/nonmüsinöz
- Minimal invazif adenoKa (d3 cm lepidik patternli, d 5mm invazyonlu)
- Müsinöz
- Non-müsinöz
- Mikst müsinöz/nonmüsinöz

2- İnvazif Adenokarsinomlar

- Lepidik baskın (Eski non-müsinöz BAK) adenokarsinom
- Asiner baskın adenokarsinom
- Papiller baskın adenokarsinom
- Mikro-papiller baskın adenokarsinom
- Solid baskın adenokarsinom

3-Varyantlar

- Lepidik paternli müsinöz adenokarsinom (= Eski müsinöz BAK)
- Kolloidal karsinom
- Fötal (Düşük-yüksek grade) adenokarsinom
- Enterik tip adenokarsinom

Yeni sınıflamadaki temel değişiklikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

1- Tek bir Bronkiolo alveoler Karsinom tanısına son veriliyor: BAK yeni sınıflamada 3 farklı kategoriye bölünmüş durumda.

A) İn-situ adenokarsinom (İSA) (bunların çoğu non-müsünöz tipte sadece küçük bir bölümü müsinöz tipte oluyor).

B) Minimal invazif adenokarsinom.

C) Lepidik patternli İnvazif adenokarsinom. İn-situ adenokarsinom tanısı verilirken lezyon boyutu çok önemli 2cm'den büyük boyutlu lezyonlarda lezyonun hemen tamamı örneklenmeli stromal invazyon olmadığı kesinleştirilmeli ve İSA tanısı verilirken çok dikkatli olunmalı.

2- Sınıflamaya Minimal invazif adenokarsinomun (MİA) tamamen yeni bir alt grup olarak sınıflamaya eklenmesi. Öneri hazırlanırken MİA tanımının net sınırları tamamlanmamış olmakla birlikte ortak kanı, bu isim d 3cm'den küçük boyutlarında lepidik patternli tümörde 5 mm'den daha az stromal invazyon içeren tümörlere verilmelidir. Bu grubun eklenmesini gerekli kılan yayınlarda MİA'lı olan olguların 5 yıllık yaşam beklentisi de %100'dür.

3- İnvazif adenokarsinomlarda mikst alt grup kaldırılıyor. 2004 DSÖ sınıflamasında yer alan özellikler ile sınıflandırıldığında tüm akciğer adenokarsinomlarının %80-90'ı bu gruba girmekte. Yeni sınıflamada tümörlerin en baskın olan patterne göre isimlendirilmesi ve eğer diğer paternlerde alanlar mevcut ise semikantitiatif olarak diğer paternlerin % verilerek rapora eklenmesi önerilmiştir. Bu şekilde raporlandığında olgunun pür tiptemi mikst mi olduğu kolayca anlaşılacaktır. Ortasında fibrovasküler kor bulunmayan mikropapiller yapılar ile karakterize olan Mikropapiller tip adenokarsinomun kötü prognoz gösteren tip olduğu vurgulanmaktadır.

4- Müsinöz tip BAK ise iki grup olarak ayrılmış durumdadır:

A) Çok nadir olan noninvazif tümörlerden müsinöz tip İSA

B) Varyantlar arasına yerleştirilen lepidik patternde yayılım gösteren Müsinöz tip BAK. Varyant kategorisinde ayrıca bazı olgularda

örtüşmenin görüldüğü Müsinöz kistadenokarsinom ve Kolloidal karsinomda yer almıştır. Lepidik büyüme patterni gösteren müsinöz tümörler K-Ras mutasyonu gösteren ve daha sık multisentirik olabilen tümörlerdir. Bu tümörler içni daha kapsamlı alt tipleme önerileri de mevcuttur.

5- Berrak hücreli adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom sınıflamadan çıkarılmıştır. Neden olarak da bu tür histomorfolojik değişikliklerin bir çok tip adenokarsinomda (asiner, papiller ve solid tip) fokal olarak görülebilmesi ve bu morfolojik özelliğin pür olduğu adenokarsinomların son derece nadir oluşu gösterilmektedir. Ancak fokal de olsa bu yapı değişikliğin saptandığı tümörlerde bu özelliğin raporda belirtilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

6- Morfolojik ve fenotitik genomik (CK20 +, CDX2 +, TTF1 -) olarak kolonik adenokarsinomlarla aynı özelliklere sahip adenokarsinomlar Enterik tip adenokarsinom olarak sınıflamaya eklenmiştir. Bu tür karsinom nadir bir tiptir. Bu tip karsinom tanısı verilirken Kolonda adenokarsinom bulunmadığı ve saptanan karsinomun metastaz olmadığının verifiye edilmesi gerekmektedir.

7- Lepidik pattern ise eski bronkioloalveoler adenokarsinomun üreyiş patterni olarak bildiğimiz Tip II pnomosit yada Klara hücre tipindeki tümöral epitel hücrelerinin alveol duvarlarını döşer tarzda yayılmasıdır.

Moleküler Gelişmeler ve Tedaviye Yansımaları:

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %30-50'sinde saptanan EGFR ve K-ras mutasyonu yanı sıra küçük yüzdelerde olmakla birlikte ayrıca HER2, PIK3CA, BRAF, EML4-ALK mutasyon - amplifikasyonları ortaya konmuştur. Ancak hala Adenokarsinomlarına %40-45'nin temelinde yatan genetik değişikliği ve tedavi ilişkisini bilmemekteyiz. Şekil I'de saptanan moleküler değişiklikler, rastlanma oranları ve etkin olabilecek tedavi seçeneklerinin kodları verilmiştir.

EGFR ve KRAS mutasyonu akciğer adenokarsinomlarında en sık saptanan moleküler değişikliktir. EGFR mutasyonu kadın, Asya etnik kökenli, sigara içmemiş hastalarda daha fazla izlenirken KRAS mutasyonu

sigara içenlerde daha sık görülmektedir. Bu mutasyonları bu klinik özellikleri yanı sıra bazı histolojik alt tiplerda saptanma sıklığı arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

Lepidik patternli karsinomlarda; Nonmüsinöz olan eski BAK'larda EGFR mutasyonu %45, KRAS mutasyonu %13 müsinöz Adenokarsinomlarda (eski müsinöz BAK) ise tersine Kras mutasyonu %75, EGFR mutasyonu ise %5'in altındadır.

Asiner adenokarsinomlarda hastanın sigara içici olup olmayısıyla ilişkili olarak KRAS ve EGFR mutasyonu bakılabilir.

Papiller patternde özellikle mikropapilleri ise en sık EGFR mutasyonu ve BRAF mutasyonu (E %30) görülmektedir.

Solid patternli olanlarda ise KRAS mutasyonu daha sık iken yine sigara içmemiş hastalarda EGFR mutasyonuna daha sık raslanılabilir.

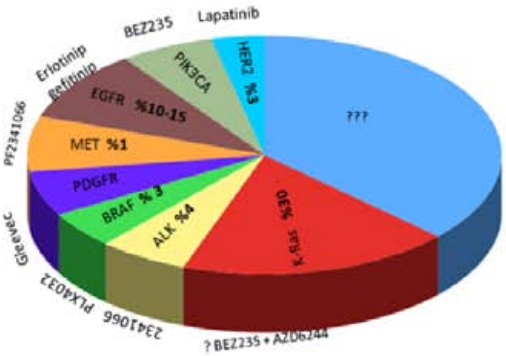
Asiner tipte ve solid patternde daha sık rastlanan bir diğer genetik değişiklik son yıllarda saptanan EML4/ALK translokasyonu (E %5) dur.

EGFR mutasyonun en sağlıklı şekilde moleküler genetik ya da yeni çıkan en sık görülen iki tip mutasyonu (Ekson 19 ve 21'deki) saptayan mutasyon spesifik immunhistokimya ile değerlendirilmesi, KRAS mutasyonunun moleküler genetik yöntemlerle araştırılması önerilmektedir. EGFR amplifikasyonuna bakılması ya da proein ekspresyonunu gösteren immunhistokimyasal inceleme yapılması önerilmemektedir.

Ayrıca EML4/ALK translokasyonu, BRAF mutasyonu ve MET anplifikasyonu FİSH yöntemi ile araştırılabilir.

Bu araştırmalar biyopsiler, rezeksiyon materyalleri, hücre bloğu yapılabilmiş İAB materyallerinden ve sıvılardan elde edilen yeterli hücre içeren taze dokulardan ve parafin bloklardan çalışılabilmektedir.

ŞEKİL 1:Akciğer adenokarsinomlarındaki moleküler deişiklikler



Akciğer Adenokarsinomlarında saptanan EGFR mutasyonları en sık Ekson 19 üzerindeki E746-A750 in Frame delesyon ve Ekson 21 üzerindeki L858R nokta mutasyonudur. Bu iki mutasyon tipi EGFR mutasyonlarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır.

Mutasyon pozitik hastalarda birinci basamak tedavide Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKI) olan Erlotinib- Gefitinip tedavisi etkindir. Ancak bir grup hastada primer yada sekonder anti-TK direnci görülebilmektedir. Bu durum primer ya da tedavi esnasında önce etkin iken direncin geliştiği durumlarda sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Primer dirençli hastalarda Kras mutasyonu, farklı EGFR mutasyon tipi (öz. Exon 20 de insersiyontipi mutasyon), BRAF mutasyonu primer dirence yol açabilmektedir.

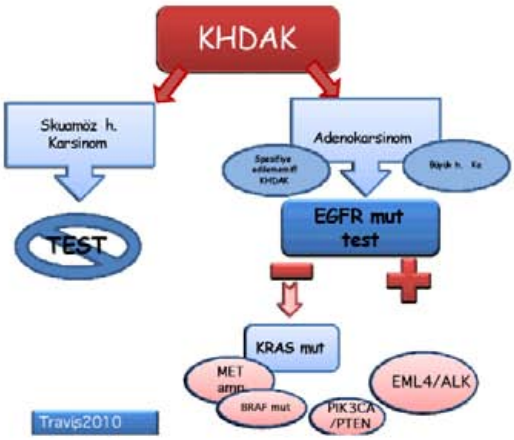
Yine sekonder dirençte İkincil EGFR mutasyonları (Ekson 18'de T790M) ya da MET amplifikasyonları saptandığı bildirilmektedir.

2007 yılında ilk olarak tedavi ilişkli KHDAK'larında EML4/ALK translokasyonu saptandığı yayınlanmıştır. Bu translokasyon yaklaşık E%4 KHDAK'lu hastada saptanmış olup, genc, sigara içmemiş erkek hastalarda biraz daha sıktır. Histopatolojik olarak ise en sık solid büyüme patternli, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz hücreli Adenokarsinomda pozitiftir. EML4/ALK translokasyonu varlığı hastalığın klinikte Crizotinip'e

duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Sınıflamanın literatürde yer aldığı yayın ve bazı araştırıcılara göre Akciğer karsinomları için yapılacak moluküler araştırmaların algoritması Şekil 2'de özetlenmektedir.

ŞEKİL2: Önerilen Moleküler Araştırma Algoritması



Kaynakça

1- Travis WD, Brambilla E,Muller-Hermelink HK, et al Pathology & Genetics. Classification of Tumours of the lung, pleura thymus and heart. Lyon, France: IARC Press,2004.

2- Travis WD, Brambilla E, et al. State of Art: concise rewiew. International Association for the study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidiciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Jour Thorac Oncol. 2011;6(2):244-285.

4- Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting Histopathology. 2009;54, 12-27.

5- Chilosi M, Murer B. Mixed Adenocarcinomas of the Lung. Arch Pathol Lab Med 2010: 134, 55-63.

6- Dacic S, Shuai Y, et al. Cliniopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. Modern Pathology 2010 23,159-168.

7-Noguchi M, Morikawa A. ,et al. Small Adenocarcinoma of the Lung. Cancer 1995;75(2),2844-52.

8-Hirsh F, Spreafico A, et al. Prognostic and predictive role of histology in advenced Non-small cell Lung Carceri A literature Review. J Thoracic Oncology. 2008; 3(12),1468-81.

9- 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 64 (2009) 148-154.

10- Motoi N, Janos Szoke W, et al. Lung Adenocarcinoma: Modification of the 2004 WHO. Mixed Subtype to Include the Major Histologic Subtype Suggests Correlations Between Papillary and Micropapillary Adenocarcinoma Subtypes, EGFR Mutations and Gene Expression Analysis. Am J Surg Pathol 2008;32:810-827.

11-Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung Cancer: Correlation with clinical response to Gefitinip therapy. Science 2004;304:

12- Sukuma Y,MatsukumaS,Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous suptypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: conformation of the correlation with histologic suptypes and gene mutations. Am J Clin Pathol.2007128:100-108.

13-Brevet M,Arcila M,Ladanyi M. Assessment of EGFR mutation in lung adenocarcinoma by immunhistochemistry using antibodies specific to the two major forms of mutant EGFR. J Mol Diagn 2010;12:169-176.

14- Soda M,Choi YI, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4/ALK fusion gene in non-small cell lung cancers. Nature 2007_448:561-566.

15-Mc Dermott U,Pusapati RV, Chiristensen JG, et al. Acquired resistance of non-small cell Lung cancer cels to MET kinase inhibition is mediated by a switch to epidermal growth factor receptor dependency. Cancer Res 2010; 70:1625-1634.

Multipl N2 Hastalıkta Neoadjuvan Tedaviler Sonrası Cerrahi Yaklaşım

Prof. Dr.
Alper Toker

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A. D.
Neolife Tıp Merkezi

Özet

Bu çalışmada mediastinumda preoperatif olarak multilevel N2 lenf nodu tespit edilen hastalara uygulanan neoadjuvant tedavi sonrasında cerrahi tedavi nin yeri sorgulanmaktadır. Tek seviye N2 de uygulanan neoadjuvant tedavi sonrasında cerrahi standart bir tedavi yöntemi iken, multilevel hastalıkta tedavi standart olarak kabul edilmemekte ve önerilmemektedir.

Giriş

Neoadjuvant Tedavi Neden Uygulanmaktadır?

Primer akciğer kanserinde operable bir kitlede uzak metastaz yok ise, prognozu belirleyen en önemli faktör mediastinal lenf bezlerinin durumudur. Kanser mediastinal lenf bezlerine geçmiş ise beklenen sağkalım süresi ciddi derecede kısalmaktadır. Bir çok ekol, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının yeterli olabileceğini, cerrahinin tedaviye ek faydası olmayacağını belirtmektedirler. Yapılan çalışmalarda her mediastinal lenf bezi tutulumu yapmış hastalığın aynı kategoriye konulamayacağı, beklenen sağkalım sürelerinin gerçekten uzun ve farklı olabileceği subgruplar gösterilmiştir (1-2). Neoadjuvant tedavi genel olarak bugün ilk önerilen endikasyonlarının dışına çıkmış olsa da sınırda

unrezektable olguları rezektable hale getirmek, bulk tümörü küçültmek ya da yapılması planlanan rezeksiyonu daha küçük bir rezeksiyon haline getirmek, örneğin karinal pnömomektomi ameliyatını sleeve lobektomi operasyonuna dönüştürebilmek ya da sağ pnömonektomi operasyonunu sağ üst lobektomi operasyonu haline getirebilmek ve lokal invazyon nedeniyle ortaya çıkmış en yakın lenf nodlarını steril hale getirmek amacını taşır. Bu arada primer akciğer tümörlerinde kemoterapiye rezistan klonların oluşmasına fırsat vermemek ve aynı anda onkoloji uzmanına tümörün kemoterapiye yanıtı hakkında fikir verebilmek gibi faydalar da taşır. Cerrahi öncesinde hastanın ful doz kemoterapiyi henüz sağlıklı iken alabilmesi ve hastanın fiziksel durumunun kemoterapiye daha dayanıklı olabilmesi ve onkolojik tedaviye uymu arttırmayı sağlamak olabilir.

Neoadjuvant tedavi öncesinde N2 lenf nodunu tespit etmek prognozun belirlenmesinde önem kazanır. Neoadjuvant tedavi uygulanan hastalar bu tedaviye alınırken, yapılacak olan rezeksiyon örneğin: sağ pnömonektomi operasyonu, lenf nodu tutulumu olan istasyon sayısı ve lokalizasyonu önemli kriter olarak alınır. Hemen hemen yapılan bütün araştırmalar N2 lenf nodu tutulumunun tek seviyeden yüksek olduğu durumlarda sağkalım oranlarının kötü olduğunu göstermektedir. Üçüncü olarak operasyondan kaçınılması önerilen grup ise en üst seviye lenf nodu tutulumu olan hastalardır; (Örneğin 2. istasyon gibi). Yine de bu grup içinde bazı hastalar neoadjuvant tedaviden fayda görebilirler. Kaçınılması gereken durum pnömonektomi operasyonu gerekliğinde hastada preoperatif olarak multilevel N2 varlığıdır. Pnömonektomi operasyonu da tıpkı multilevel N2 varlığı gibi kötü prognostik faktör olarak sunulmaktadır. Mediastinal lenf nodları yapılan operasyon ile steril olarak bulunsa da neoadjuvant öncesi lenf nodu tutulumunun multilevel olduğu durumlarda prognoz kötüdür. Mediastinum diseksiyonu sonrasında lenf bezlerinde lenf nodu tutulumu kalmadığı durumlarda 5 yıllık yaşam süresini % 45 lere ulaşabildiğini bildiren yazarlar vardır (3).

Neoadjuvant tedavi sonrası akciğer rezeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite riski ile yapılırlar. Pnömonektomi operasyonlarının yüksek riskle yapıldığı, lobektomi operasyonlarının ise konvansiyonel lobektomiye göre 2 kat daha riskli olduğu bu operasyon grubunda sağlanacak faydanın yüksek olması beklenmelidir. Bu yüzden hastaların mediastenin

temizlendiğini ispatladıktan sonra operasyona alınması önerilmektedir. Mediastinumun temizliği için yazarlar farklı stratejiler geliştirmiş ve yayınlamışlardır. Bu yöntemlerden bahsedecek olursak, endobronşial ultrasonografi guided biopsi (EBUS), endoözefageal ultrasonografi (EUS), mediastinoskopi, videotorakoskopik biyopsi, bilgisayarlı tomografi ve PET-CT en başarılı yöntemlerdir. Yapılan incelemelerde tedavi sonrası N2 bulunan hastaların operasyona alınması önerilmez. Eğer bu incelemelerde lenf nodu pozitifliği saptanmamış ise operasyondan fayda beklenebilir.

Yazarın kişisel tecrübelerini de göz önüne alarak yaptığı 150 olguluk hasta serisinden son 2 yıllık takipleri tamamlanmış 90 hastanın araştırılmasında da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada çıkan en önemli sonuç, operasyon öncesi mediastinumun tam olarak değerlendirilmesi gerekliğidir. Yine çalışmamızda çıkan bir başka sonuç ise tek seviye lenf nodu tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalım süresi daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak anlam kazanamadığıdır.

Yazar yaptığı araştırmaların sonucunda; kötü bir kaç prognostik faktörün birarada olduğu durumlarda neoadjuvant tedavi sonrasında operasyonun iyi bir seçenek olmayabileceği kanaatine ulaşmıştır. Örneğin multiseviye hastalık, pnömonektomi operasyonu gerekliliği, inkomplet olabilecek bir rezeksiyon, (cerrahi sınırlarda tümör varlığı veya en uzak lenf nod istasyonun halen pozitif olduğu diseksiyonlar), ya da hücre tipinin adeno karsinoma veya büyük hücreli tümör olduğu durumlara ek olarak T3 ve T4 tümörlerde sayılabilir. İki faktörün biraraya gelmesi yazar için operasyondan uzaklaşma kararını vermesine yardımcı olabilir. Bunun dışında düşkün hasta, solunum fonksiyonlarında kısıtlılık veya kardiyak ciddi komorbidite yüksek operasyon riski taşıyan durumlarda da operasyon yapılmayabilir.

Kaynakça

1-Weder W, Collaud S, Eberhardt WEE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2010; 139(6): 1424-30.

2- Kathy S Albain, R Suzanne Swann, Valerie W Rusch, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III. randomised controlled trial. The Lancer 2009;374:279-384.

3- Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS, The treatment of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. Ann Thorac Surg. 2008 Sep;86(3):912-20.

Multipl N2 Hastalıkta Radyoterapinin Rolü - Primer vs Neoadjuvan

Doç. Dr.
Hale Başak Özkök

Acıbadem Maslak Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Basitçe tanımlamak gerekirse, küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) N2 hastalık ipsilateral mediastinal hastalık varlığıdır. Bu grup oldukça heterojen ve karmaşık bir hasta populasyonudur. Her durumda N2 hastalık varlığı kötü bir prognostik göstergedir ve O ortalama 5 yıllık sağ kalımlar %16 civarındadır (1). Bu hasta grubunun bu kadar heterojen olmasının nedenleri arasında tutulmuş olan lenf nodunun kendi özellikleri (lokalizasyon, sayı, boyut, rezektabilite), N2 hastalık tanısı konulma zamanı (rezeksiyon öncesi veya klinik vs patolojik) ve mediastinal evrelemenin tam olması (intraoperatif örnekleme vs diseksiyon) sayılabilir. Yapılan kapsamlı çalışmalara rağmen bu durum halen varlığını sürdürmektedir. Bazı araştırıcılar N2 hastalığı kendi arasında klasifiye etme yoluna gitmişlerdir.

Yapılan birçok çalışmada prerezeksiyon saptanan N2 hastalık ile postrezeksiyon saptanan arasında belirgin sağ kalım farkları gösterilmiştir ve 5 yıllık oranlar ortalama sırasıyla %30 ve %10 civarındadır (2). Bu çalışmalar sonucunda klinik ve patolojik N2'nin farklı iki kavramlar olduğu ve ayrılması gerektiği ileri sürülmüştür.

N2 hastalık varlığı olumsuz bir prognostik gösterge olmasına rağmen favorabl ve unfavorabl alt gruplar belirlenmektedir. Sık olarak bildirilen olumsuz prognostik faktörler arasında multiistasyon hastalığın varlığı, multipl nod tutulumu, ekstrakapsüler tutulum varlığı, 4L veya

9 numaralı istasyonun tutulu olması, bulky hastalık varlığı, mediastene invaze tümör mevcudiyeti ve skip metastaz olması sayılabilir.

Klinik veya histolojik olarak konfirme edilmiş N2 hastalığı olan ve genel durumu iyi hastalarda tedavi eğilimi küratif olmalıdır. Bu hasta grubunda standart tedavi kemoradyoterapidir (3, 4). Bu tedaviye iyi bir alternatif bimodalite tedaviyi (kemoradyoterapi) daha saldırgan uygulamak (daha yüksek radyoterapi dozu, yeni kemoterapi rejimleri, biyolojik ajanlar eklenmesi) veya trimodalite tedavi yaklaşımı (kemoradyoterapiye cerrahi eklenmesi) olabilir. Ancak bu uygulamalar klinik çalışma şeklinde uygulanmalıdır henüz standart uygulamalar değildir. Evre IIIA (N2) hastalığın tedavisi ile ilgili belirsizlikler çoktur ve bunun en önemli nedenleri görüntüleme tekniklerindeki tecrübe farklılıkları, invaziv evreleme yöntemlerindeki farklılıklar radyoterapi ve kemoterapi tecrübesi, klinikte varolan teknolojik donanım farklılıklarıdır. Her grup kendi lokal tedavi standartlarını multidisipliner bir yaklaşımla belirlemeli ve benzer şekilde tedavi uygulamalıdır.

Neoadjuvan Tedaviler:

Neoadjuvan Kemoterapi:

Literatürde indüksiyon kemoterapiyi takiben cerrahinin uygulandığı birçok faz II çalışma mevcuttur. Özetle, seçilmiş bazı hasta grubunda kemoterapiyi takiben cerrahinin (± postoperatif radyoterapi) sadece cerrahiye oranla rezektabilite oranlarını ve bazen sağ kalımları artırdığını söyleyebiliriz (5). Bu çalışmalarda medias sağ kalımlar 20 aylar civarındadır.

Sadece cerrahi ile indüksiyon kemoterapiyi takiben cerrahiyi araştıran faz III çalışmalar 1990'lara dayanmaktadır. Bu çalışmalar genellikle az hasta sayılı ve heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır ve bir kısmında sağ kalım avantajı görülmektedir. Ancak bu çalışmaların kontrol kolunun sadece cerrahi olduğu, bu hastalıkta standart tedavi olan kemoradyoterapinin bulunmadığını hatırlamakta fayda vardır. Çalışmaların çoğunda inkomplet rezeksiyon varlığında postoperatif radyoterapi uygulanmıştır.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi:

Definitif tedavi uygulamalarında konkomitan tedavinin ardışık tedaviye göre daha iyi sonuçlar vermesi sonrasında potansiyel rezektabl hastalarda cerrahi öncesi uygulanması konusu gündeme gelmiştir.

Bu konu ile ilgili ilk faz II çalışma SWOG 8805 çalışması olup, başlangıçta unrezektabl olan evre IIIA ve IIIB KHDAK tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalara 45Gy torasik RT ile beraber 2 kür cisplatin + etoposide kemoterapisi uygulanmış ve progresyon olmayan hastalar torakotomi ve cerrahi rezeksiyona yollanmıştır. Komplet rezeksiyon olan, mediastinal metastazı olmayan ve negatif cerrahi sınırlar elde edilen hastalarda ilave tedavi uygulanmazken, unrezektabl hastalar, inkomplet rezeksiyon varlığı ve mediastinal hastalık varlığında ilave 2 kür daha cisplatin + etoposide kemoterapisi ile eş zamanlı torasik RT uygulanıp toplam 59 Gy'e tamamlanmıştır. Bu çalışmada toplam 126 hasta tedaviye alınmıştır. Hastaların %85'i indüksiyon tedavisi sonrası torakotomi için uygun olarak bulunmuştur. Tedaviye bağlı mortalite %10 olarak bildirilmiştir. Tüm hasta grubunda 3 yıllık tüm sağ kalım %27, medyan sağ kalım 13 ve 17 aydır. Bu çalışmada ilk olarak N2 hastalığın N0 olmasının prognostik önemi gösterilmiş ve bu grup hastada 30 aylık tüm sağ kalım görülmüştür (6).

SWOG çalışmasından alınan bu sonuçlar doğrultusunda Kuzey Amerika Intergroup 0139 faz III çalışması organize edildi. Bu çalışmaya toplam 396 evre IIIA (N2 hastalık nedeniyle) KHDAK hastası dahil edildi ve eş zamanlı kemoradyoterapi (2 kür cisplatin+etoposide ve 61 Gy RT) ile SWOG çalışmasının şeması karşılaştırıldı. Bütün hastalara 2 kür konsolidasyon cisplatin + etoposide kemoterapisi uygulandı. Primer sonlanım noktası tüm sağ kalım olan çalışmada bu oran trimodalite grupta 23.6 ay ilen, bimodalite grupta 22.2 ay olarak bildirildi (p=0.24). 5 yıl sonunda ilk grupta hastaların %27'si hayatta iken 2. grupta bu değer %20 idi (p=0.10). Torakotomi sırasında N0 olan hastalarda medyan sağkalı 34.4 ay olarak hesaplandı ki bu da SWOG çalışmasında varılan sonucu doğrulamaktaydı. Trimodalite grubunda progresyonsuz sağ kalım anlamlı olarak daha fazla idi (12.8 ay vs 10.5 ay, p=0.017). En sık görülen grade 3 ve 4 toksisiteler nötropeni ve özofajit idi ve sırasıyla ilk grupta %38 ve %10 oranında, ikinci grupta %41 ve %23 oranında bildirildi. Tedaviye bağlı ölüm trimodalite tedavi grubunda %8,

diğer grupta %2 görüldü. Ölümlerin çoğu pnömonektomi sonrası idi. Bu çalışma sonucunda trimodalite ile tüm sağ kalım avantajı sadece lobektomi yapılan alt grupta gözlenmişti.

Bu sonuçlarla lokal ileri evre KHDAK nedeniyle neoadjuvan KRT uygulanan hastalarda pnömonektomi rölatif kontrendikasyon olarak değerlendirilmeye başlandı. Bu konu ile ilgili yapılan birkaç retrospektif analizde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Uy ve ark yapmış olduğu tek merkezden çıkan 40 hastanın retrospektif analizinde Intergroup çalışmasına benzer sonuçlar alınmış lobektomi yapılan 29 hastanın postoperatif mortalite oranı %0 iken bu oran pnömonektomi sonrası %27 olmuştur (8). Doddoli ve ark yapmış olduğu 100 pnömonektomi sonrasında 30 ve 90 günlük mortaliteler %12 ve %21 olarak bildirilmiştir. Ölümler 60 yaş üstü ve ek transüzyon gereksinimi olan hastalarda daha fazla idi. Buna karşıt olarak Allen ve ark yaptığı çalışmada ise 30 ve 90 günlük mortaliteler %6 ve%10 idi ve bu sonuçlarla yüksek volümlü hastanelerde uygulandığında pnömonektomin ek bir risk getirmediği öne sürüldü. Tek merkezli çalışmalarda ve faz III çalışmada gösterildiği gibi neoadjuvan KRT sonrası pnömonektomi yüksek postoperatif mortaliteye neden olmaktadır.

Bu çalışmalar ışığında indüksiyon kemoradyoterapiyi takiben cerrahi uygulaması uygun bir tedavi yöntemi olabilir, ancak hala neoadjuvan kemoterapi vs kemoradyoterapi karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bu tedavideki ideal KT ve RT kombinasyonu araştırma konusudur.

Küratif Kemoterapi

Bu grupta konvansiyonel RT ile medyan sağ kalım süreleri 10 ay ve 5 yıllık sağ kalım oranı %5'dir. Bu tedavinin sonuçlarını iyileştirmek için RT'e KT eklenmiştir. KHDAK'de RT'e KT'nin eklenmesinin sağ kalım avantajı olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. KT ile RT ardışık veya eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Ardışık Kemoradyoterapi:

CALGB tarafından yapılmış ve en bilinen çalışmada (11) 60 Gy standart RT ile birlikte 2 kür cisplatin/vinblastin KT'si ile aynı RT karşılaştırılmıştır. Medyan ve 5 yıllık sağ kalımlar KRT kolunda daha fazladır (13.8 ay vs 9.7 ay ve %19 vs %7). Bu sonuçlar üzerine RTOG 3 kollu bir çalışma başlatarak, standart RT, ardışık KRT (CALGB rejimi) ve 69.6 hiperfraksiyone RT'i karşılaştırdı (12, 13). Ardışık KRT kolu diğer iki kola göre istatistik olarak daha iyi sonuçlara sahip idi. Bu çalışmaların hepsinde 2 boyutlu RT uygulanmıştı.

Eş zamanlı Kemoradyoterapi:

Hem lokal kontrolü artırıp hem de uzak metastazı azaltmak için araştırmacılar; cisplatinli KT ve RT, hiperfraksiyone RT ve KT kombinasyonu ve daha yeni KT ajanlarının RT ile kombine edilmesi dahil bir çok değişik strateji geliştirdiler. Bunlardan birinde Schaake-Koning ve arkadaşları tek başına RT ile buna haftalık veya günlük cisplatin eklenmesini karşılaştırdı (14). Uzak metastaz açısından bu iki grup arasında fark saptanmadı, ancak cisplatin eklenen grupta 1,2 ve 3 yıllık sağ kalım oranları %54, %26 ve %16 iken sadece RT kolunda %46, %13 ve %2 olarak bulundu (p=.009). Bu çalışmada lokal tümör kontrolünün sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiş oldu.

Bir başka çalışmada Furuse ve arkadaşları (15) mitomisin + vindesin + cisplatin (MVP) KT'si ile split course RT (toplam 56 Gy) ile ara vermeksizin RT (toplam 56 Gy) karşılaştırdı ve eş zamanlı kolda daha iyi sağ kalım oranları gözlendi (5 yılda %15,8). Buradaki sağ kalım avantajı da intratorasik tümör kontrolü sayesinde gözlenmişti (16). Ancak bu çalışma split course RT ve düşük RT dozları nedeniyle elestirilmektedir.

Bunun üzerine RTOG 3 kollu bir çalışma tasarlayarak (RTOG 9410) lokal ileri, unrezektabl evre II-III KHDAK hastalarında torasik RT ile cisplatinli KT'nin eş zamanlı uygulanmasının, ardışık uygulanmasına göre sağ kalımı artırıp artırmadığını araştırdı (17). İlk kolda cisplatin+vinblastin KT'si 60 Gy RT ile ardışık, 2. kolda eş zamanlı olarak uygulandı. Çalışmanın 3. kolunda ise eşzamanlı cisplatin+oral etoposid ile 69.6 Gy hiperfraksiyone RT bulunmaktaydı. Toplam 595 hasta çalışmaya dahil edilmişti ve akut grade 3-5 nonhematolojik toksisite oranları eşzamanlı

tedavi uygulanan kolda daha fazla gözlenmesine rağmen geç toksisite oranları arasında fark bulunmamaktaydı. Minimum 4, medyan 6 yıllık takiplerde, medyan sağ kalım ve 4 yıllık sağ kalım oranları 14.6 ay ve %12 (ardışık kol), 17 ay ve %21 (eşzamanlı kol), 15.2 ay ve %17 (eşzamanlı, hiperfraksiyone kol) olarak bildirildi. Eşzamanlı tedavi ile sağ kalım oranları daha iyi idi (p=.046). Hiperfraksiyone uygulama ile daha iyi sağ kalım oranları görülmemesi daha fazla toksisiteye bağlı ölüm olmasıyla açıklanabilir. Bu çalışmada da 2 boyutlu RT planlama yapılmıştı.

Eş zamanlı ve ardışık KRT uygulamasını karşılaştıran bir Fransız faz III randomize çalışmada ise 205 hasta 2 kür cisplatin+vinorelbine KT'sini takiben 66Gy RT ile eş zamanlı cisplatin+etoposide KT'si ile beraber 66Gy RT ve konsolidasyon KT'si karşılaştırıldı (18). Lokal kontrol oranları eş zamanlı tedavi ile daha iyiydi (%40 vs %24). Medyan sağ kalım süresi ve 4 yıllık sağ kalım oranları rakamsal olarak (istatistiksel değil) eş zamanlı kolda daha üstün olarak gözlendi (14.5 ay ve %14 vs 16.3 ay ve %21). Ancak grad 3 özofajit oranları eş zamanlı kolda çok daha fazla gözlenmişti (%32 vs %3) ve toksik ölümler her 2 kolda da fazlaydı (%9.5 vs %5.6). Bu yapılmış olan çalışmaların hepsinde eş zamanlı KRT ile daha uzun sağ kalım oranları saptandı ve bu çalışmalar sonucunda 2001'den itibaren bu tedavi standart olarak uygulanmaya başlandı.

RT doz eskalasyonu: RTOG 9410 çalışmasında, eş zamanlı KRT sonrasında lokorejyonel başarısızlık oranları hala %34-43 arasındaydı. Lokal kontrol oranlarını artırmak amacıyla 3 ayrı çalışma grubu (RTOG, NCCTG ve North Carolina Üniversitesi) birbirinden bağımsız olarak doz eskalasyon çalışması düzenleyerek, 74 Gy'in güvenilir olduğunu bildirdiler (19-21). Lee ve arkadaşları ile Socinski ve arkadaşlarının düzenlemiş olduğu faz I/II doz eskalasyon çalışmasında inoperabl evre IIIA/IIIB KHDAK hastalarına indüksiyon KT sonrasında eş zamanlı KRT uygulanmış ve RT 3 boyutlu konformal RT (60-74 Gy) ile verilmiştir (22, 23). 3 yıllık sağ kalım %36, lokorejyonel relaps oranları ise %13 olarak bildirilmiştir. Grad 3 ve üzeri akciğer toksisitesine rastlanmamıştır, %8 hastada grad 3/4 özofagus

toksisitesi görülmüştür. Aynı grubun yapmış olduğu bir başka çalışmada 90Gy RT dozları ile tedavi uygulanmış, insidansı düşük olmasına rağmen bu dozlarda bronkoözofagial fistül, bronşial stenoz ve fatal pulmoner hemoptizi gözlenmiştir. Bu çalışmaya 112 hasta alınmış, medyan 4.9 yıl takiple medyan sağ kalım süresi 24 ay, 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları ise %69, %36 ve %24 olarak bildirilmiştir. Geç komplikasyonlar (RT bitiminden 90 gün sonra görülen grad 3 ve üzeri toksisite) %22 oranında saptanmıştır ve en sık olarak bronşial stenoz, fatal hemoptizi, trakeaözofagial fistül, özofagial striktür, myokard infarktüsü, perikardial hastalık ve kemik kırıklarıdır. Major başarısızlık uzak metastazdır. Üç boyutlu konformal teknik ile 74Gy RT ve eş zamanlı KT uygulamasının lokal kontrol ve sağ kalım sonuçlarının kabul edilebilir toksisiteyle beraber olduğunun görülmesi üzerine RTOG tarafından bunu araştıran bir faz III randomize çalışma başlatıldı. Bu çalışmada 60 Gy konvansiyonel teknik ve 74 Gy 3 boyutlu planlama tekniği benzer eş zamanlı KT rejimleriyle uygulanmaktadır, çalışmaya hasta alımı devam etmektedir.

Yeni kemoradyoterapi rejimleri: En sık kullanılan KRT kombinasyonları arasında karboplatin+paklitaksel bulunmaktadır. Seçilmiş faz II çalışmalarda ümit verici sonuçlar alınmıştır (24-26). RT ile eş zamanlı uygulamalarda Grad 3 ve 4 özofagial toksisite %26 ve %46, pnömonitis oranları %17 ve %22 olarak bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda etkinliği araştırılmış diğer sistemik tedavi ajanları arasında dosetaksel, vinorelbin, gemsitabin ve irinotekan bulunmaktadır. 2001 senesinde CALGB üç kollu bir faz II çalışmada gemsitabin+cisplatin, paklitaksel+cisplatin ve vinorelbin+cisplatin kombinasyonlarını eş zamanlı 66Gy RT ile beraber uygulamıştır (27). Bu çalışma sonucunda bu yeni ajanların da bu amaçla güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Radyosensitizan etkilerinden dolayı gemsitabin ile eş zamanlı RT uygulaması konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Calliet ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RT ile eş zamanlı 1000mg/m2 gemsitabin uygulanması ile, çalışmaya alınan 8 hastanın 3'ünde tedaviye bağlı ölüm gözlenmiştir.

İndüksiyon / konsolidasyon kemoterapisi: Konkomitan KRT uygulaması sonucunda, eş zamanlı uygulama sırasında kullanılan rejimden daha farklı bir KT ajanıyla konsolidasyon tedavisi uygulaması yakın zamanda

bir SWOG çalışması ile test edildi. Bu çok merkezli faz II çalışmada, 71 unrezektabl evre IIIB KHDAK hastasına torasik RT ile eş zamanlı cisplatin+etoposid KT'si ve KRT bitiminde ise 3 kür dosetaksel konsolidasyon KT'si uygulandı (28). Medyan sağ kalım süresi 27 ay, 3 yıllık sağ kalım oranı %47 olarak bildirildi. Bu sonuçlardan sonra SWOG benzer rejimle beraber bir spesifik EGFR inhibitörü olan gefitinib ile idame tedavisi çalışması başlattı (29). Bu çalışmanın sonucunda idame gefitinib ile sağ kalım avantajı gösterilemedi.

Bir başka faz III randomize çalışmada ise evre III KHDAK hastalarında standart tedavi olan eş zamanlı KRT sonrasında idame dosetaksel KT'sinin etkinliği araştırıldı. Yakın zamanda yayınlanan sonuçlara göre medyan sağ kalım süreleri arasında bir fark saptanmazken (21.2 ay vs 23.2 ay, p=.883), toksisite idame tedavi ile daha fazla rapor edildi (29). Bu çalışmaların sonucunda konsolidasyon KT'si standart tedavi olarak uygulanmamaktadır.

Sonuç olarak indüksiyon ve eş zamanlı KRT veya eş zamanlı KRT ve konsolidasyon KT'sinin rolü net değildir ve bu şemalar halen araştırma konusudur.

Kaynakça

1. Mountain CF. Revisions in the international systemfor staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.

2. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18:2981-9.

3. Jett JR, Schild S, Keith R, et al. Treatment of nonsmall cell lung cancer-stage IIIB: ACCP evidencedbased clinical practice guidelines. Chest 2007;132 (3 Suppl):266S-276.

4. Robinson L, Ruckdeschel J, Wagner HJ, et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl):243S-65S.

5. Meko J, Rusch VW. Neoadjuvant therapy and surgical resection for locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Radiat Oncol 2000;10:324-32.

6. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, 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 1995;13:1880-92.

7. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):379-86.

8. Uy KL, Darling G, Xu W, et al. Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 nonsmall cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134:188-93.

9. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:416-25.

10. Allen AM, Mentzer SJ, Yeap BY, et al. Pneumonectomy after chemoradiation: the Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital experience. Cancer 2008;112:1106-13.

11. Dillman R, Seagren S, Propert K, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1990;323:940-945.

12. Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, 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 2000;117:358-364.

13. Sause W, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1995;87:198-205.

14. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O F, J, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992;326:524-530.

15. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:2692-2699.

16. Furuse K, Hosoe S, Masuda T, et al. Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy (TRT) and chemotherapy (CT). Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:1893(abstr).

17. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Long term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresectable NSCLC:RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;61(abstr).

18. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized Phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol 2005;23:5910-5917.

19. Bradley J, Graham M, Suzanne S, et al. Phase I results of RTOG L-0117; a Phase I/II dose intensification study using 3DCRT and concurrent chemotherapy for patients with inoperable NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:16S(abstr).

20. Schild S, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a phase i trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:S44(abstr 73).

21. Socinski M, Rosenman J, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 2001;92:1213-1223.

22. Lee C, Socinski M, Lin L, et al. High-dose 3D chemoradiotherapy trials in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) at the University of North Carolina: long-term follow up and late complications. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:18S(abstr7145).

23. Belani C, Aisner J, Day R. Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): three year follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol of the American Society of Clinical Oncology 1997;16:1608(abstr).

24. Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1998;16:3316-3322.

25. Lau D, Leigh B, Gandara D, et al. Twice-weekly paclitaxel and weekly carboplatin with concurrent thoracic radiation Followed by carboplatin/paclitaxel consolidation for stage III non-small-cell lung cancer: a California cancer consortium phase II trial. J Clin Oncol 2001;19:442-447.

26. Vokes E, Herndon J-I, Crawford J, et al. Randomized phase ii study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage iiib non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. J Clin Oncol 2002;20:4191-4198.

27. Laurie G, Chansky J, Albain K, et al. Consolidation dcetaxel following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) (SWOG9504): patterns of failure and updated survival. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;1225(abstr).

28. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small cell lung cancer: SWOG S0023. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2450-6

29. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C,et al. Phase III study of cisplatin, etoposde, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5755-60.

N2 Hastalıkta Sistemik Tedavi Seçimi (Neoadjuvan, Primer, İdame ve Progresyonda Yeni Belirteçlere Göre Seçim Nasıl Olmalı?)

Prof. Dr.
Necdet Üskent

Anadolu Sağlık Merkezi
Tıbbı Onkoloji Bölümü

Evre III A, N2 pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi kendine özgü özellikler taşır. Potansiyel olarak rezektabl olan bu evrede N2 tutulumu prognozu olumsuz etkiler. Süperior ve inferior mediastinal lenf nodlarıyla aortik lenf nodlarından oluşan N2 lenf nodları (1-9 arası numaralandırılır) , preoperatif olarak invaze ise 5-yıllık sağkalım %10'un altındadır. Özellikle birden fazla lenf nodu istasyonu tutulumu, tek istasyon fakat multiple lenf nodu tutulumu, konglomere kitle oluşturan 'Bulky' N2 hastalık ve kapsül invazyonunda cerrahi sonrası prognoz son derece kötüdür. Uzak metastaz olasılığı bu evrede %60'a çıkmaktadır. Ancak perioperatif saptanan mikroskopik lenf nodu tutulumunda ya da preoperatif radyolojik yöntemlerle gösterilemiyen, medistinoskopide saptanan mikroinvazyonda, neo-adjuvan kemoterapi sonrası, R0 rezeksiyon ile 5 yıllık sağ kalım %30'lara ulaşmaktadır. Bu nedenlerle Evre IIIA hastalığın tek bir evre olmadığı ve N2 özelliklerine göre aslında 4 subgruba ayrılması gereği önerilmektedir. Evre IIIA-0'da N2 tutulumu yoktur, IIIA-1'de Preoperatif saptanamayan ancak intraoperatif insidental saptanan mikrometastaz N2 sözkonusudur. IIIA-2'de intraoperatif saptanan tek istasyon veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak mediastinoskopide saptanan tek istasyon mikroskopik metastaz tanımlanır. Evre III-3'de

preoperatif olarak PET-CT ve diğer radyolojik yöntemler ile saptanan N2, Evre III-4'de ise ' Bulky ', konglemere veya çok istasyon N2 tarif edilmektedir. Bazı araştırıcılar ise tek veya çok istasyon (bölge) lenf tutulumuna göre N2'yi N2a ve N2b diye iki subgruba ayırmaktadır. Retrospektif bir çalışmada 1021 N2 pozitif hastanın 1 ve 5 yıllık sağkalımlarına bakıldığında, N2a subgrubunda %83 ve %34 olan sağkalım, N2b subgrubunda %71 ve %20'ye düşmektedir (HR:1.65 p<000.1).

Evre IIIA 1-2'de Tedavi:

İntraoperatif olarak saptanan insidental tek istasyon N2'de operasyona devam edilip mümkünse R0 rezeksiyon+radikal mediastinal diseksiyon yapılır (Öneri Düzeyi 2C).

"Evre IIIA 1-2'de operasyon sonrası adjuvan tedavi gerekli midir?" sorusuna yanıt aramak için bu evrede yapılan randomize çalışmalara ve metaanalizlere bakmak gerekir. ANİTA çalışmasında Evre IB-IIIA 840 hasta randomize edilmiş ve adjuvan kemoterapinin (Cisplatin+Vinoralbin) sağ kalım avantajı gösterilmiştir. IALT çalışmasında da Evre IA-IIIA 1867 olgu randomize edilmiş ve bu çalışmada da adjuvan kemoterapinin (Cisplatin+Vinoralbin ve Cisplatin+Etoposid) sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın ALPI ve BLT çalışmalarında adjuvan kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Sadece Evre IIIA'ları toplayan LACE metaanalizine göre kemoterapi koluna randomize edilen 1247 olguda ölüm riski %17 azalmıştır (HR: 0.87(0.73-0.95). 5 Yıllık sağkalım ise %13-15 artmıştır. Ancak bütün bu çalışmaların subgrup analizlerine bakıldığında Evre IIIA olarak randomize edilen olguların büyük çoğunluğunun N1 olgular olduğu, N2 olgu sayısının çok az olduğu görülmektedir. Sadece N2 olguları alan bir adjuvan çalışma yoktur. Bu nedenle insidendal olarak operasyon sırasında N2 saptanıp tam rezeksiyon yapılan olgularda adjuvan kemoterapinin yararını gösteren bir data mevcut değildir. Bu evredeki adjuvan radyoterapinin yararını araştıran PORT metaanalizi, 1966-1994 yılları arasında postoperatif radyoterapi gören 2128 olguyu incelemiştir. Olguların üçte ikisi Evre II, ancak üçte biri Evre III olmaktadır. Lung Cancer Study Group- Akciğer Kanseri Çalışma Grubu' nun bu çalışmasında postoperatif radyoterapi

yapılan olgularda 2 yıllık sağkalımda %7 azalma saptanmıştır. Sonuç olarak rezeke edilmiş N2 hastalıkta adjuvan radyoterapinin etkin olduğunu gösteren bir data mevcut değildir.

Evre IIIA 3-4'de Tedavi;

N2 hastalıkta tercih edilen tedavi neoadjuvan kemoradyoterapidir. Amaç tümör volümünü küçülterek tam rezeksiyona olanak sağlamak ve mikrometastazların erken tedavisidir. Preoperatif dönemde daha iyi hasta uyumu ve tedaviye daha iyi tolerans sağlanması da mümkün olur. N2 Hastalıkta neoadjuvan kemoradyoterapi çalışmaları yıllar öncesine dayanır. Çoğunlukla Cisplatin + Etoposid kombinasyonlarının kullanıldığı bu çalışmalarda %42- %76 arası değişen oranlarda R0 rezeksiyon gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Tablo I). Ancak bu çalışmalarda uygulanan program, ilaç dozları, kemoterapi radyoterapi sıralaması farklı, radyoterapi dozları, fraksiyonları, cerrahinin zamanlaması değişken, N2 oranları farklıdır (Birkısmı T3N0). İnisiyal yanıtlar (%50-90), tam yanıt oranları (%28-88) ve 2 yıllık sağkalım oranları (%20-40) cok değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle bu eski Faz II ve III çalışmalardan sonuc çıkarmak mümkün değildir.

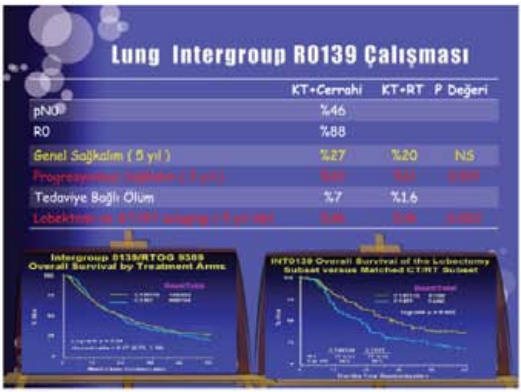
Tablo I. N2 Hastalıkta ilk Neoadjuvan Çalışmalar



Son yıllarda yapılmış olan iki randomize Faz III çalışma N2 hastalıkta Cerrahi ile Cerrahi öncesi multimodel kemoradyoterapiyi karşılaştırmıştır. Bunlar Lung Intergroup Trial R0139 ile EORTC 08941 çalışmalarıdır.

Intergroup çalışmasında T1-3N2 429 olgu düşük doz radyoterapi ile eşzamanlı Cisplatin+Etoposid aldıktan sonra iki kola randomize edilmiştir. Kollardan birine Cerrahi yapılmış diğer koldaki olgular ise radyoterapiye devam edilerek doz 61Gy'e tamamlanmıştır. Her iki kola da arkasından 2 kür daha konsalidasyon amaçlı Cisplatin+Etoposid kemoterapisi verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında R0 rezeksiyonun %86 olguda gerçekleştiği, patalojik N0'ın %46 olguda sağlandığı görüldü. 5 yıllık sağkalımın cerrahi+multimodalite kolunda %27, cerrahi yapılmayan kemoradyoterapi kolunda ise %20 olduğu belirlendi. Progresyonsuz sağkalım 2 yılda cerrahi kolda iki kat fazla bulundu (%22 vs %11). Cerrahi olarak lobektomi yapılan subgrubda 5 yıllık sağkalım ise %34 olarak belirlendi ($p<0.002$) (Tablo II).

Tablo II. Lung Intergroup R0139 Çalışması



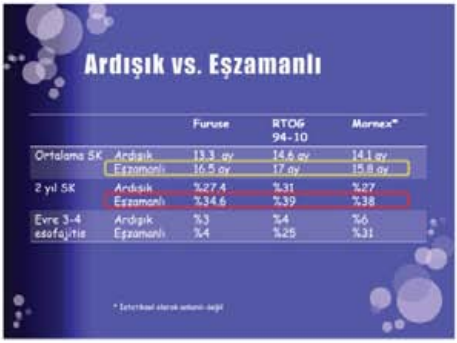
Diğer Faz III randomize çalışma EORTC 08941 çalışmasıdır. N2 pozitif Evre IIIA olgular indüksiyon kemoterapisi sonrası iki gruba randomize edildi. Bir kola 60 Gy radyoterapi yapıldı diğer kol ise opere edildi. Cerrahi yapılan kolda R0 rezeksiyon %50 olguda gerçekleşti, patalojik N0 ise %42 olguda sağlandı. Ancak 5 yıllık genel sağkalım her iki kolda benzer bulundu (%16 vs %14), progresyonsuz sağkalım cerrahi kolda daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%26,5 vs %24,2). İki çalışma karşılaştırıldığında Intergroup çalışmasında kemoradyoterapinin 33 günde tamamlandığı, EORTC çalışmasında ise cerrahiye kadar geçen sürenin ortalama olarak 52 gün geciktiği ve

kemoradyoterapinin ortalama 137 günde tamamlanabildiği görülmektedir. Geciken bu süre içersinde tümörün yeniden büyüdüğü birçok olguda radyolojik olarak gösterilmiştir. İki çalışma arasındaki yanıt ve sağkalım farklılığı bundan kaynaklanmaktadır.

N2 Hastalıkta Kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiden üstün olduğunu gösteren bir metaanaliz vardır. 9 çalışmanın ve N2 pozitif 1764 hastanın analizinde kemoradyoterapinin tekbaşına radyoterapi koluna göre 2 yılda %4 sağkalım avantajı vardır.

Konkomitan (eşzamanlı) tedavi ile ardışık tedaviler karşılaştırılmış ve konkomitan tedavilerin daha etkin olduğu gösterilmiştir (Tablo III).

Tablo III. Ardışık- Eşzamanlı Tedavi Karşılaştırması



Kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisinin bir yararı olup olmadığını araştıran Alman çalışmasında (German Lung Cancer Cooperative Group), sınırda rezeke veya non-rezeke Evre III olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların %67'si Evre IIIB ve %22'si N3'tür. İndüksiyon kemoterapisi yapılan kolda patolojik N0 %46 oranda gerçekleşmiştir (diğer kolda %24). 5 yıllık genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalımda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo IV).

Tablo IV. Evre III Rezeke Edilemeyen KHDAK de Preoperatif KRT +/- Preoperatif İndüksiyon KT



SWOG 9504 çalışması eşzamanlı Cisplatin +Etoposid ve 45 Gy Radyoterapi ve arkasından uygulanan 3 kür Dosetaxel konsalidasyon kemoterapisi sonrası hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörü Gefitinib'in idame tedavisindeki etkinliğini araştırmıştır. Ancak negatif bir çalışmadır. Ortalama sağkalım Gefitinib idame kolunda daha kısa bulunmuştur.

N2 hastalıkta tedaviye yanıtı belirleyen prediktif faktörler ve prognozu belirleyen faktörlerde belirlenmiştir. Bunlar daha önce anlatılan N2 Evresi altgruplarının yanında kemoradyoterapi ile sağlanan evre gerilemesi (patolojik N0) ve R0 rezeksiyon oranıdır. Ayrıca bir çalışmada PET-CT 'de SUV değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre %60> fazla azalma olması patolojik N0 kadar değerli bulunmuştur. Çok değişkenli multivariant analizlerde tümör patolojisinde birçok göstergeç arasından, matrix metalloproteinaz 9' (MM9) un yoğun bulunması olumsuz, Siklin D1 yoğunluğu ise olumlu bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir.

Sonuçlar

Evre IIIA -N2 alt grup 3'de, preoperatif olarak N2 saptandıysa, klinik çalışmalar veya özel durumlar dışında indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi yaklaşım önerilmez (Öneri düzeyi 1C).

Klinik çalışmalar kapsamında ise cerrahi olarak lobektomi tercih edilir. Pnömonektomi önerilmez (Öneri düzeyi 1B).

İndüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon yapılanlarda adjuvan tedavi, klinik çalışmalar dışında uygulanmaz (Öneri düzeyi 1C).

Klinik çalışmalar dahilinde indüksiyon kemoradyoterapi sonrası inkomplet rezeksiyon varsa Cisplatin bazlı adjuvan tedavi verilebilir.

Rezeke edilemiyen Evre IIIA'da (N3 ve Bulky N2) kemoradyoterapi ve arkasından konsalidasyon kemoterapisi önerilir.

Kemoradyoterapi tedavisi tek başına kemoterapi tedavisinden daha iyidir.

Konkomitan tedavi eşzamanlı tedaviden daha etkin bulunmuştur.

N2'de cerrahi küçük ve seçilmiş bir altgrubda (altgrub 1 ve 2) avantaj sağlar. Altgrup 3'de ancak klinik çalışmalar kapsamında uygulanmalıdır.

Kaynakça

1. Detterbeck F C et al. The new cancer staging system. Chest 2009;136:260-271

2. Rusch VW et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol, 2007;2:603-612

3. Theo P.D et al. Non-Small Cell Lung Cancer, In: DeVita V.T, Cancer, 2006; 7th. Ed. 887 -94

4. Albain K.S et al. Lung Intergroup Trial R0139, ASCO 2005

5. Van Meerbeeck, EORTC 08941: Randomized Controlled Trial of Resection Versus Radiotherapy After Induction Chemotherapy in Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:442-50

6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 Guidelines

7.Govindan R et al. Locally advanced non - small cell lung cancer: the past, present, and future. J Thorac Oncol 3:917-28, 2008

8.Thomas M et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2008;9:636-648

9. Gandara DR et al. Consolidation Docetaxel after concurrent Chemoradiotherapy in stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. JCO 2003;21:2004-10

10. Dooms C et al. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. J Clin Oncol 26:1128-1134



neolife
tıp merkezi

NİSBETİYE MAHALLESİ YÜCEL SOKAK NO.6
34340, LEVENT / İSTANBUL
Tel: 0212 278 83 41
Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.org.tr

www.neolife.com.tr