

TÜRKİYEDE SIK KARŞILAŞILAN HASTALIKLAR II

- Sindirim Sistemi Hastalıkları
- Akciğer Kanserine Güncel Yaklaşım

Sempozyum Dizisi No:58 • Kasım 2007; s. 157-168



Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımı

Prof. Dr. Mustafa Yaman

Akciğer kanserinde tedavi sonuçları maalesef yüz güldürücü değildir. Tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık yaşam %15 oranındadır. Ancak erken evrelerde bu oranlar oldukça yükselmektedir.

Tedavi seçiminde etkili olan faktörler:

- 1) Hücre cinsi
- 2) Hastalığın evresi
- 3) Performans durumu
- 4) Kilo kaybı
- 5) Kardiyopulmoner rezervi
- 6) Tümörün biyolojik davranışı.

1) Hücre cinsi: Akciğer kanserinde tedavi açısından 2 ana başlık altında yaklaşılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavi ilkeleri farklıdır.

2) Evreleme: Akciğer kanserli olgular hastalığın 5 yıllık yaşam süresinde anlamlı farklılık oluşturan 4 evreye ayrılmıştır. Bu amaçla hıızrlanan TNM sınıflamasında tümör (T), invaze edilen nodül (N) ve uzak metastaz (M) ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu evreleme sistemi klinik, cerrahi ve patolojik verileri kapsamaktadır. Evreleme 5 yıllık yaşam süresinde farklılıklardan başka kurumlar ve ülkeler arasında prognoz ve tedavi çalışmalarının mukayesini de sağlar. Bu sistemde akciğer kanseri tanısı konmuş olgular primer tümörün büyüklüğüne ve lokal bağlı olduğu 4 guruba ayrılır (T 1-4). Lenf nodu invazyonu; bronkopulmoner (N1), ipsilateral mediastinal (N2), kontralateral mediastinal (N3) olarak değerlendirilir (Şekil 1), uzak metastazların yokluğu (Mo), varlığı (M1) kabul edilir.

Gruptaki yaşam süresindeki uygunluğu sağlayabilmek amacı ile 1997 yılında TNM evreleme sistemine bazı değişiklikler getirilmiştir. I.ve II. Evre kendi içinde A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Primer tümörün bulunduğu lobda oluşan satellit nodül T4, tümörün bulunduğu lob dışındaki metastatik tümör nodülü M1 olarak değerlendirilmiştir. Trekeobronşiyal açıdaki lenf nodları N1 hiler lenf nodu olarak kabul edilmiştir.

Bu kriterlere göre yeni evreleme: (tablo)

Evre	Tanım
Occult	Tx No Mo
İnsitu	Tis No Mo
IA	T1 No Mo
IB	T2 No Mo
IIA	T1 N1 Mo
IIIB	T2 N1 Mo T3 No Mo
IIIA	T3 N1 Mo, T1 N2 Mo T2 N2 Mo, T3N2 Mo
IIIB	T4 No Mo, T4 N1 Mo T4 N2 Mo, T1 N3 Mo, T2 N3 Mo T3 N3 Mo, T4 N3 Mo
IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Pirimer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

TO: Pirimer tümör belirtisi yok.

Tis: Karsinoma in situ.

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

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerinden en az birine sahip olması:

- En geniş çapı > 3 cm,
- Ana bronş invaze ancak ana kareneya uzaklık > 2 cm,
- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.

T3: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafram, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi

birine direkt invazyon göstermesi; veya kareneya 2 cm'den daha yakın ancak kareneyı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör**;
veya tümörle aynı lobda satellit tümör nodül ve nodülleri.

BÖLGESEL LENF NODU (N)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

NO: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

MO: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var.***

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 gurubuna girer.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının tekrarlanan sitolojik incelenmesinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kansız ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.

*** Tümörün bulunduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

N2 LENF BEZLERİ

Superior Mediastinal Bezler

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

Aortik Lenf Bezleri

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

İnferior Mediastinal Lenf Bezleri

7- Subkarinal

8- Paraözofagial

9- Pulmoner ligament

N1 LENF BEZLERİ

10- Hiler

11- İnterlobar

12- Lobar

13- Segmental

14- Subsegmental

TABLO: KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

Sınırlı hastalık (olguların %30-40)

Primer tümör bir hemitoraksa sınırlı

Aynı taraf hiler lenf nodu tutulumu

Aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf nodu tutulumu

Aynı veya karşı taraf mediastinal lenf nodu tutulumu

Aynı taraf malign plevral efüzyon

VCS, N recurrens tutulumu

Vena Cava Superior

Yaygın hastalık (olguların %60-70)

Karşı akciğer parankiminde lezyon

Uzak organ metastaz (beyin, sarrenal, karaciğer, kemik v.s)

Karşı taraf plevral efüzyon

Perikard tutulumu

Şekil 1: Akciğer kanserinde evrelemenin şematik görünümü

EVRELEME ÖZEL DURUMLAR

• Multisentrik dağılım gösteren bronkoalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobda sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir.

• Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu (nadir bir durumdur ve genellikle semptom vermez) T3 olarak tanımlanır.

• Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken perikard dışında invazyon T3 kapsamında ele alınır.

• Superior sulkus tümörleri T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek “Pancoast” sendromu (Horner sendromu +

C8-T1 düzeyinde ağrı + kol/el ve parmak kaslarında atrofi) T4 olarak evrelendirilir.

• Diafragma veya toraks duvarının direk olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1 olarak değerlendirilir.

• Visseral plevranın direkt invazyonu T2, parietal plevranın (malign sıvı olmadan) ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörler direkt komşuluk olmadan visseral veya parietal plevra tutuluşu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.

• Tümörün diafragmayı da geçerek batin organlarının direk olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir.

• Vertabraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostatransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertabrada tümöre bağlı erozyon gösterilmediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuda (plevra, prevertebral fasiya veya periost) olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelenir.

• Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.

• Frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer, cerrahiye engel değildir.

• Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanır.

• Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

3) Performans durumu: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapi kararı için hastanın performansı mutlaka değerlendirilmelidir. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise performans tedavi kriteri değildir.

4) Kilo kaybı: Son 3 ayda %10dan fazla kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir.

5) Kardiyopulmoner rezerv: Cerrahi tedavi kararı verilen hastalarda preoperatif Solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve EKG rutin olarak yapılmalıdır.

6) Tümörün biyolojik davranışı: Son yıllarda yapılan araştırmalar hedefe yönelik tedavi seçiminde tümörün biyolojik özelliklerinin önemini vurgulamaktadır ancak henüz biyolojik evreleme rutin uygulama yöntemi değildir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Bütün akciğer kanserlerinin %75'i bu grupta toplanır. Ancak olguların çoğuna evre III ve IV de tanı konduğu için ortalama 5 yıllık yaşam şansı %13 oranındadır. Risk grubu olarak kabul edilen 50 yaşın üstü ve 10 yıl günde 1 paket sigara içenlerde yapılan sitolojik inceleme, düşük radyasyonlu spiral tomografi ve floresan bronkoskopi çabaları sonuç verirse occult - gizli akciğer kanseri tanısı konabilir. Sigara içenlerde metaplazi, displazi gibi sitolojik özellikler reversibl karakterdedir. Ancak bu olguların 3 aylık aralıklarla izlenmesi halinde insitu karsinom tanısı konabilir. İnsitu karsinom eğer bazal membranı

aşmamış ise mikroinvazif olarak kabul edilir. Bazal membran aşılıymış ise minimal invazif, bronş kartilajı tutulmuş ise invazif karsinom olarak kabul edilebilir. İnsitu ve minimal invazif karsinomların büyük çoğunluğu No dır. İnvazif karsinom aşamasından sonra N1 olma olasılığı artar. Bu nedenle bronkoskopik ultrasonografi yöntemi kullanılarak erken evre tümörün bronş derinliğini araştırıp tedaviyi planlama eğilimi önem kazanmaktadır.

Tx No Mo Tedavi: Bronkoskopik tedavi yöntemleri oldukça başarılıdır. Fotodinamik tedavi, yüksek frekanslı elektrokoter tedavisi, kriyoterapi, lazer ve brakiterapi yöntemleri kullanılabilir. Ancak endobronsiyal lezyonun 2 cm den büyük ve bronş duvarı invazyonunun 1cm yi aşmamış olması şarttır. Lazer pahalıdır ve derine penetre olarak perforasyon oluşturabilir. Elektrokoter en ucuz yöntemdir, kriyoterapi ise 1cm lik lezyonlarda başarılıdır. Eksternal radyoterapiye oranla brakiterapi daha tercih edilen yöntemdir. Tüm bu yöntemlerde 5 yıllık yaşam %85 oranında olmasına rağmen lokal nüks ve multipl tümör gelişimi riski nedeniyle her 3 ayda bir bronkoskopik kontrol gerekir. Endobronsiyal tedavi yöntemlerinin yüzeysel epidermoid kanserlerde ve özellikle trakea, ana bronş lezyonlarında tercih edilmesi gerekmektedir. Böyle santral lezyonlarda cerrahiye alternatiftir. Ancak periferik lezyonlarda cerrahi lobektomi veya segmentektomi halen seçilen yöntemdir. Cerrahi yapılamayacak lezyonlarda radyoterapi uygulanmalıdır.

Evre IA-B: Standart tedavi cerrahidir. Lobektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılması önemlidir. Son yıllarda VATS segmentektomi ve lobektomi ile operatif mortalite ve morbitite riski azalmaktadır. Segmentektomi ve wedge rezeksiyonu solunum rezervi kısıtlı olgularda yapılmaktadır. Zira segmentektomi yapılan olgularda ikinci pirimer ortaya çıkma olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu grupta radyoterapi ancak inoperabl olgulara yapılan bir tedavi yöntemidir. Tam bir cerrahi rezeksiyon sağlanmış ise postoperatif radyoterapiye gerek yoktur.

T1 No Mo olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %80 dir. T2 No Mo olgularda ise % 60-65 dir. Postoperatif kemoterapinin kullanımı standart değildir. Bazı kemoterapi ajanları uzak metastaz olasılığını azaltmış olsa da meta analiz sonuçlarına göre yaşam süresi uzamamaktadır. Bu olgularda üst aerodigestif sistemde ikinci primer kanser olasılığı %20 -33 dür. İkinci primerin önlenmesi için kullanılan yüksek doz retinol ve N-acetylcysteine sonuçları da henüz çelişkilidir.

Evre IIA-B: Standart tedavi cerrahidir. Lobektomi veya pnömonektomi ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılması önerilmektedir. İntraoperatif lenf nodu patolojik incelemesi cerrahi seçiminde önemlidir. 5 yıllık yaşam oranı %39-%48 arasında değişmektedir. Postoperatif lokal nüks epidermoid kanserde daha fazla iken uzak metastaz (özellikle beyin metastazı) adenokarsinomda sık görülür.

Postoperatif mediastinal radyoterapi lokal nüks oranını azaltır ancak yaşam süresini uzatmaz hatta yüksek dozlarda yan etki nedeniyle yaşam süresi kısalabilir. Ancak peribronsiyal N1 ile hiler N1 aynı tarzda davranmaz. Hiler N1'lerin kötü prognozlu oldukları gösterilmiştir. Bu olgularda mediastinal RT seçeneği düşünülebilir. Postoperatif kemote-

rapi sonuçları son yıllarda olumlu olarak kabul edilmiştir. Meta-analizde %13 ölüm oranı azalır ve 5 yıllık yaşam süresi %5 oranında artar. Sonuçlar istatistik olarak anlamlı bulunduğundan adjuvan kemoterapi standart olarak önerilmektedir. Postoperatif kemoterapiye hasta uyumu genellikle %50-66 oranında sağlanabilmektedir. Son yıllarda preoperatif kemoterapi sonuçları hasta uyumu ve mikrometastazların kontrolü açısından olumlu sonuçlar bildirmesine rağmen henüz standart tedavi yöntemi değildir. Zira yaşam süresi açısından sonuçları istatistik olarak sınırlı avantaj sağlamaktadır. Göğüs duvarı invazyonu olan T3 No Mo olgularda paryetal plevra, tüm etkilenmiş dokular blok olarak çıkarılır. Üç veya daha fazla kosta çıkarılmışsa ve anteriorda ve skapula ile korunmayan alanlarda Marlex, Gore-Tex, Pöolene, methylmethacrylate ile göğüs duvarı stabilitesi sağlanır. Kostalar tümörlü alandan 5 cm'ye kadar sağlam görünen kısımlarıyla çıkarılır. Postoperatif cerrahi sınırdaki tümör yoksa radyoterapiye gerek yoktur. Cerrahi sınır pozitif inkomplet rezeksiyonda veya kuşku olgularda adjuvan radyoterapi eklenmelidir.

Trakeal karinaya 2 cm'lik mesafe içindeki T3 No Mo olgularda sleeve pnömonektomi yapılmalıdır. 5 yıllık yaşam %40 olarak bildirilmiştir. Cerrahi yapılamayan olgularda brakiterapi ve radyoterapinin kombine olarak kullanılması önerilmektedir.

Pancoast tümörleri apekte lokalize olur ve göğüs kafesinin dışına doğru büyüyerek pleksus brakialis, subclavian damarlar ve vertebraya doğru invazyon gösterebilir. Eğer tümör parietal plevra, kostalar ve interkostal kasları tutmuşsa T3'dür. Ancak Horner sendromu oluşturmuşsa ve üst brakial pleksus invazyonu, büyük damar ve vertebra tutulumu varsa T4 kabul edilir. CT bulguları ile yetinmeyerek mutlaka manyetik rezonans ile inceleme yapılmalıdır. Preoperatif mediastinoskopi mutlaka yapılmalıdır. Zira N2 varlığı kötü prognozu gösterir.

Rezeksiyon yapılabilecek olgularda preoperatif kemoradyoterapi yapılır ve 4 hafta sonra üst lob, kostalar, dorsa sempatik zincir, brakial pleksusun alt kısmı en blok olarak çıkabilir. 5 yıllık yaşam % 30 oranındadır. Olguların çoğu beyin metastazı ile ölmektedir.

Evre III A: Bu grup oldukça heterojendir. T3 N₁ olgularda tedavi sadece cerrahidir. Postoperatif kemoterapi veya radyoterapi standart değildir. Yüksek doz postoperatif radyoterapi mortaliteyi artırır. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. N2 olguların sürvi dezavantajı vardır. Eğer preoperatif mediastinoskopide N2 saptanmaz ancak postoperatif mediastinal küraj patolojik incelemesi ile N2 belirlenirse sürvi daha iyidir. Keza tek istasyonda N2 varlığı olumlu iken birden çok istasyonda N2, bulky N2 ve ektranodal N2 kötü prognostik göstergedir. 5 yıllık yaşam minimal N2 de %41 diğer N2 de %5-10 dur.

T3 olgularda preoperatif uzak metastaz araştırılmalı ve mediastinoskopi mutlaka yapılmalıdır. Mediastinoskopi ile olgularda 2. istasyon N2 si, bulky N2 ve ektranodal tutulum saptanırsa cerrahi yapılmaz ve kemoradyoterapi uygulanır. Mediastinoskopi ile diğer N2 (+) olgularda neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon sadece cerrahi yapılan olgulara göre hastaliksız yaşam ve sürvi avantajı sağlar. Sadece cerrahi yapılanlarda orta-

lama yaşam 11 ay, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılanlarda ortalama yaşam 64 aydır.

Neoadjuvan kemoterapi olarak seçilen kombinasyonların birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Paclitaxel + Carboplatin kombinasyonu kolay tolere edilir ancak pahalı bir kombinasyondur. Neoadjuvan tedavide perioperatif takip çok önemlidir. Zira hastalarda enfeksiyon ve emboli riski artmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi mikrometastazları tedavi eder ve cerrahi rezektabilite şansını artırır. Ancak neoadjuvan tedavinin inoperabl olguları operabl hale getirmek için yapılması gibi bir yaklaşım söz konusu değildir. 3 kür neoadjuvan kemoterapiden sonra progresyon gelişirse cerrahi yapılmaz radyoterapi yapılır. Cerrahi sonrası mediastinal N2 si olan olgulara ve inkomplet rezeksiyon yapılan olgulara radyoterapi yapılmalıdır. Postoperatif N2 ye yapılan radyoterapi lokal nüksü azaltır, hastalıksız yaşamı uzatmakta ancak uzun süreli yaşam avantajı sağlamamaktadır. Keza Evre III A da postoperatif kemoterapinin de uzak metastaz çıkma olasılığını azalttığı ancak uzun süreli yaşama katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Bu gurup değişik tedavi modalitelerini içeren bilimsel çalışmalara açıktır. Pre ve post operatif kemoradyoterapi kombinasyonları yanıt oranını ve toksisiteyi artırır ancak uzun süreli yaşam avantajı gösterilmemiştir.

Evre III B: Bu grupta cerrahi şansı sadece seçilmiş olgulara verilir. Aynı lobda satellit nodülü nedeniyle T4 kabul edilen rezektabl T4 No-1 Mo olgularda cerrahi denenmelidir. Keza trakeal karinadaki tutulum nedeniyle T4 olan rezektabl T4 No-1 Mo T. Karena tümörlerinde karina rezeksiyonu gibi agresif cerrahi seçeneği söz konusudur.

Evre III B'nin standart tedavisi kemoradyoterapidir. Cisplatin içeren kombine kemoterapi sonrası yapılan 60-65 cG RT nin tek başına RT yapılmasına belirgin sürvi avantajı sağladığı gösterilmiştir. Seçilmiş olgularda indüksiyon kemoterapisi + radyoterapiden sonra cerrahi denebilir. Plevral sıvı ve supradan N3'ü olan olgularda prognoz kötüdür. Evre III B'de pek çok tedavi kombinasyonuna dayalı çalışmalar yapılabilir.

Evre IV: Performansı iyi olan olgularda kemoterapi yapılmalıdır. Kemoterapi yaşam kalitesini düzeltir, hastalıksız yaşam süresini uzatır ve ortalama yaşam süresi kısmen uzar. Ortalama 4 kür kemoterapi yapılması yeterlidir. Cisplatin içeren kombinasyonlar tercih edilir. Yaşlı (70 yaş) ve böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda tek ilaç olarak vinorelbin, gemcitablin uygulanabilir. Paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine veya irinotecan, cisplatin veya carboplatinli kombinasyonlarının cevap oranı ve yaşam süresi açısından birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Ortalama yaşam süresi 18-64 haftadır.

Beyin ve kenik metastazı olan olgularda palyatif lokal radyoterapi yapılır. Keza hemoptizi, dispne gibi semptomları olan olgularda radyoterapi, brakiterapi veya diğer bronkoskopik palyatif tedavi yöntemleri uygulanır. Performansı iyi olan olgularda 2 kür kemoterapiden sonra semptom palyasyonu sağlanır ve progresyon görülmez ise aynı kombinasyon 4 kür tamamlanır. 2 kürden sonra hastanın yaşam kalitesi bozulur ve progresyon olursa tedavi kesilir veya ikinci seçenek ilaç denenebilir. Performansı iyi ise ikincil seçenek uygulanabilir. Değişle palyatif semptomatik tedavi yapılır. Relaps oluşan hastalarda performans iyi ise

ikinci seçenek olarak Docetaxel'in sürvi avantajı sağladığı gösterilmiştir.

Soliter beyin metastazına yaklaşım: Rezektabl akciğer kanserinde (T1-T2) hastanın performansı iyi kilo kaybı yoksa öncelikle MR, ile beyin taranır tek metastaz varsa diğer organlarda (surrenal, karaciğer, kemik v.s) metastaz yoksa mediastinoskopi yapılır ve N2 yoksa hastaya önce kranyal rezeksiyon veya radiosurgery (Gamaknife)+kranial radyoterapi yapılır ve daha sonra akciğer lezyonu çıkarılırsa ortalama yaşam süresi cerrahi yapılmayanlara göre belirgin uzama gösterir. 1 yıllık yaşam %46.3, 5 yıllık yaşam %12.5 dir. 60 yaşından büyük olgu, erkek olma, infra tentorial lokalizasyon, kötü prognoz göstergesidir.

Soliter Sürenal Bez Metastazı: Tek sürenal metastazından dolayı M1 olan olgularda da önce sürenal sonra akciğer lezyonu çıkarılırsa ortalama yaşam 31 ay iken sadece kemoterapi yapılanlarda 8.5 aydır. 5 yıllık yaşam %15-38, 15 yıllık yaşam % 17 olarak bildirilmiştir. Adjuvan kemoterapi uygulaması önerilmektedir. Aynı akciğerde farklı lobda tek nodülü olan ve bu nedenle M1 kabul edilen rezektabl ve N2 si olmayan genç olgularda pnömonektomi yapılmasını tercih eden gruplar mevcuttur. Bu olgularda adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir.

Maling plevral epanşman: Malign hücre kan yolu ile veya malign hücrenin salgıladığı hyalürinaz'ın plevra mezotel monomerini bozması sonucu plevra boşluğuna geçebilir. Plevrada sitolojik düzeyde tümör saptanırsa T4 kabul edilir ve cerrahi yapılmaz. Plevra sıvısı eksuda niteliğindedir ve öncelikle kemoterapiye yanıt izlenmelidir. Kemoterapiye yanıt vermiyorsa tedavi edici torasentez, kısa süreli tüp drenajı, kimyasal plöredex (tetrasiklin, Bleomycin, Talk), dekortikasyon, plöro-peritoneal şant uygulanabilir. En iyi sonuç 7-16 numara toraks tüpü içinde 4 gr steril talk uygulaması ile elde edilir. Tüp 2 gün sonra çıkarılabilir. Talk, biyopsiden sonra ve aynı anda iki taraflı, çok ağır hastalarda yapılmamalıdır. ARDS gelişebilir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi

Küçük hücreli akciğer kanseri en erken metastaz yapan, çok ağırsif seyreden histolojik tip olduğu için tedavi edilmeyen olgularda ortalama yaşam süresi 3 aydır.

Çok erken evrede tanı konma şansı %5 dolayındadır. Evre I küçük hücreli akciğer kanserinde sadece cerrahi tedavi yapılması %30-60 oranında 5 yıllık yaşam sağlar. Cerrahiye kemoterapi adjuvan olarak etkilenirse evre I de %50-70 oranında 5 yıllık yaşam bildirilmiştir. Bu nedenle, evre I küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi tedavi ve adjuvan kemoterapi tavsiye edilmektedir. Ancak preoperatif evre I olgu saptama şansımızın %1-2 oranında olduğu unutulmamalıdır. Daha ileri evrelerde indüksiyon kemoterapisi ile tümörün komple yanıt verdiği ve rezeksiyon oranı arttığı halde 5 yıllık yaşam süresi artmamaktadır. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi sadece Evre I olgularla sınırlı kalmaktadır. Hastalığın sistemik tavır gösterdiği unutulmamalıdır. Küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisi sınırlı ve yaygın hastalık sınıflanması gözönüne alınarak

yapılmaktadır.

Sınırlı Hastalıkta tedavi: Sınırlı hastalıkta seçilecek tedavi kemoterapi ve radyoterapiin eş zamanlı uygulanmasıdır. Sadece kemoterapi alan olgularda %50-90 oranında lokal nüks saptanır. Eş zamanlı radyoterapi hem lokal kontrolü sağlar ve hemde yaşam süresini uzatmaktadır. Mümkümse kemoterapinin ilk siklusunda radyoterapiye başlanmalıdır. Ancak hastanın iyi perfonmansı ve kilo kaybı olmaması gibi faktörler önemlidir. Radyoterapiyi günde 2 franksiyonda yapmak tek franksiyona göre daha uzun sürvi sağlayabilir. Ancak özofajit komplikasyonu artmaktadır. Radyoterapi tümörlü akciğeri mediasteni ve supraclaviküler alanları kapsmalıdır. Total RT dozu en az 50 Gy dir. Plevra sıvısı olan olgularda genellikle radyoterapi yapılmamaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde seçilecek olan kemoterapi en az iki etkin ajan içermelidir. Standart tedavi Etoposid 100 mg/ m² 1-3 gün, Cisplatin 80-100 mg/m² 1. gün kombinasyonudur. Genellikle 21 gün arayla 4-6 kür uygulanır. Doz arttırarak yapılan kemoterapi cevap oranını arttırır ancak toksisiteye bağlı erken ölüm oranı da artmakta ve uzun süreli yaşama katkı yapmadığı kabul edilmektedir.

Yaygın hastalık: Yaygın hastalık evresinde kemoterapi mutlaka yapılmalıdır. Zira küçük hücreli akciğer kanserinin kemoterapi yanıtı çok iyidir. Hastada yaşam kalitesi oldukça düzeler. Ancak beyin metastazı olan olgularda yaşam süresi kemik ve karaciğer metastazı olanlara göre daha kısadır. Yaygın hastalıkta kemoterapiye ilave olarak metastazlara palyatif radyoterapi yapılmalıdır. Özellikle beyin ve kemik metastazı ışınlanmalıdır. Eteposid ve cisplatin kombinasyonu ilk seçilecek ilaçlardır. Carboplatinin cisplatin yerine kullanılma eğilimi artmaktadır. Zira carboplatinin böbrek ve mukozal yan etkisi daha azdır ancak myelosupressif yan etkisi daha fazladır.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada kemoterapiye tam yanıt veren yaygın hastalıkta göğüs radyoterapisi sürviyi arttırıcı olarak bulunmuştur. Ancak halen göğüs ışınlanması bu gurupta genellikle palyatif amaçlı olarak kullanılmaktadır. Tedavi süresi önceki yıllarda 12-18 ay olarak yapılmakta iken günümüzde 4-6 aylık tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Zira tedavi uzadıkça toksisite artmaktadır ve rezistan klonlara aynı kombinasyon etkili olmamaktadır.

İki farklı kemoterapi kombinasyonunun dönüşümlü olarak uygulanma yöntemi olan alternan kemoterapi yönteminin sonuçları standart tedaviden iyi değildir. İki siklusta ortaya çıkan ölümler %6 oranında olup %4'ü sepsise bağlıdır. Tedaviye bağlı ölüm olarak kabul edilen bu oranların yaş, performans ve LDH ile ilişkisi vardır. İleri yaş, düşük performans ve yüksek LDH olumsuz etki yaratmaktadır.

Tedaviye rutin GM-CSF ilavesi ile myelosupresyon, toksik nötropeni, sepsisin önlemi amacının maliyet etkinlik yönünden yeterli olmadığı gösterilmiştir. Yeni ajanlardan paclitaxel, gemcitabilin, bendamustin, topotecan, irinotecan gibi ilaçların tek ajan olarak kullanımı standart tedaviye üstünlük göstermemiştir.

Son yıllarda yapılan paclitaxel, carboplatin kombinasyonunun standart etoposid cispla-

tin tedavisi kadar etkin olduğu ancak pahalı olduğu unutulmamalıdır. Recombinant interferon olarak kullanılan IFN survi avantajı sağlamamaktadır. E. poetin alfa'nın rutin kullanımı anemi ve transfüzyon olasılığını azaltmakta ve klinik hipertansiyona sebep olmamaktır. Önerilen doz 150-300 / kg haftada üç kez S.C uygulamasıdır.

IV Tekrarlayan hastalık: Sınırlı hastalıkta % 45-75, yaygın hastalıkta % 20-30 cevap oranı sağlanırsa da cevap süresi genellikle kısadır. Ortalama yaşam sınırlı hastalıkta 10-16 ay, yaygın hastalıkta 6-12 aydır. 5 yıllık yaşam bütün küçük hücreli akciğer kanserlerinde %8-10 oranındadır. Kemoterapi uygulanması bitirildikten sonra 3 ay içinde relaps olursa "dirençli" 3 aydan sonra relaps olursa "duyarlı" olarak kabul edilir.

Eğer relaps lokal ise ve daha önce göğüs RT yapılmamışsa mutlaka RT yapılmamalıdır. Etoposid ve cisplatin standart tedavisinden sonra seçilecek ikinci seçenek tedavi Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine (CAV) tedavisidir. Eğer relaps ilk tedaviden 6 ay veya daha sonra ortaya çıkarsa ilk tedavi rejimi kullanılabilir.

Son yıllarda topotecan 1,5 mg/m² 30 dakikada IV infüzyonla 5 gün süre ile verilmesi ve her 21 günde yapılan kürlerle en az CAV kadar etkin olduğu gösterilmiştir.

Koruyucu beyin ışınlanması: Kemoterapi yapılan küçük hücreli hastalarda yaşam kalitesi düzelmekte, yanıt iyi olmakta ancak ilaçlar kan beyin bariyerini geçemediği için ilerde beyin metastazları sık görülmektedir. Bu nedenle sınırlı evre küçük hücreli olgulardan kemoterapi ve göğüs ışınlanması ile tam yanıt sağlananlarda koruyucu beyin ışınlanması yapılırsa beyin metastazı oranı belirgin olarak azalmakta, hastaliksız yaşam süresi uzamakta ve önemli bir nörotoksisite oluşmadığı kabul edilmektedir. 30 Gy en uygun doz olarak seçilebilir.

Yaşlı hastalarda tedavi: Avrupada küçük hücreli akciğer kanseri olgularının %25'i 70 yaşın üzerindedir. Son yıllarda çalışmalar etoposid - carboplatin veya düşük doz cisplatin rejimlerinin çok iyi tolere edildiğini göstermiştir. Özellikle etoposid dozunda azaltma gerekmektedir. Bazı olgularda oral etoposid monoterapi olarak kullanılabilir.

İmmunoterapi: Küçük hücreli akciğer kanserinde saptanan GD3'e karşı antidiotopik antikor BEC2 ile immunadjuvan olarak kullanılan BCG immunoterapisi bazı olgularda hastaliksız yaşam süresini uzatmıştır. Bu tedavinin kemoterapi ve radyoterapi ile kombine edildiği olguların sonuçları henüz kesin yararın belirlenmesi açısından erken bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. Chest 132: 1S-19, 2007.
2. Hirsch FR, Bunn PA, Kato H, Mulshine CL. Textbook of prevention and detection of early lung cancer. Taylor and Francis, London, 2006.
3. Pass HL, Carbone, Johnson DH, Minna JD, Turrisi A. Lung cancer.LWW.Philadelphia, 2005.
4. Syrigos KN, Nutting CM, Roussos C. Tumors of the chest. Springer.2006.
5. Webb WR, Higgin CB. Thoracic imaging.LWW, 2005.
6. Yaman M, Aydın G. Akciğer kanseri. Göğüs Hastalıkları 2. cilt.Editör: Erk M. İstanbul, s: 754-803, 2001.

