

# **GÖĞÜS HASTALIKLARI MODÜL 4: TORASİK TÜMÖRLER**

## **TORASİK TÜMÖRLER**

**Dr. Ülkü Yılmaz**

**Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Torasik kavite içerdiği organların çeşitliliği oranında çok geniş bir tümöral oluşum potansiyeli de içerir. Torasik tümörler içerisinde en sık karşılaşılan tümöral yapılanma akciğerlere aittir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün histolojik akciğer kanser klasifikasyonu tablo 1'de verilmiştir.

Torasik tümörler başlığı altında yer alan konular:

- Akciğer kanserleri
- Soliter pulmoner nodül
- Göğüs duvarı ve plevra tümörleri
- Metastatik akciğer tümörleri

Torasik tümörler içerisinde önemli yer tutan mediastinal tümörler mediasten hastalıkları bölümünde detaylı olarak işlenmiştir.

**AKCİĞER KANSERİ**

## **Akciğer kanserinde epidemiyoloji, risk faktörleri, patoloji ve klinik özellikler**

Akciğer kanseri veya bronkojenik karsinom, hava yolları ya da akciğer parankiminden kaynaklanan maligniteleri ifade etmektedir. Akciğer kanseri tüm dünyada, kadın ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Yıllık insidansı 1.3 milyon olarak bildirilmektedir .

Çok sayıda çevresel ve yaşam tarzı ile ilişkili faktör akciğer kanser gelişiminde suçlanmakla birlikte, sigara içimi bunlar içerisinde en önemlisidir. Sigara içimi tüm akciğer kanserlerinin % 90'ından sorumludur. Sigara öyküsü 40 pk-yıl olan, aktif sigara içen bireyin, hiç sigara içmemiş bireye göre akciğer kanser geliştirme riski yirmi kat fazladır. Kanıtlar pasif sigara maruziyeti ile akciğer kanser riskinin % 20-30 arttığını göstermektedir. Sigarayı bırakanlarda akciğer kanser riski tedrici olarak azalmakla birlikte hiçbir zaman hiç içmemiş bireylerin düzeyine inmemektedir . Bu nedenle akciğer kanserinin önlenmesinde en önemli aşama bireylerin sigaraya başlamasının önlenmesi ve içenlerde sigaranın bırakılmasıdır.

Akciğer kanser gelişimi ile ilgili diğer risk faktörleri:

- Radyoterapi(RT): Diğer kanserler (meme kanseri, hodgkin lenfoma) nedeniyle uygulanan RT ikinci primer kanser riskini artırmaktadır.
- Çevresel faktörler: Asbest, radon, metaller(arsenik, krom, nikel), iyonize radyasyon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar akciğer kanseri gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır.
- Akciğer hastalıkları: Pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı.
- HIV enfeksiyonu
- Diyete bağlı faktörler: Epidemiyolojik çalışmalar çeşitli diyet içeriklerinin(antioksidanlar, turgiller, fitoöstrojenler) akciğer kanser riskini azaltabileceği bildirilmiş olmakla birlikte etkinlikleri kesin olarak ortaya konmamıştır.
- Genetik faktörler Akciğer kanserinin genetik temeli ile ilişkili çalışmalar halen sürmekte birlikte, ailesel genetik yatkınlık ortaya konmuştur.

Akciğer kanserlerinde çeşitli moleküler genetik anormallikler tanımlanmıştır. Bu değişimler başlıca; kromozomal(kromozom 3p, 8p delesyonu), onkogen aşırı ekspresyonu(K-ras, c-MET, Bcl-2 vb), tümör supresör genlerde delesyon ve mutasyonları (p53, retinoblastom geni, kromozom 3p üzerindeki genler veya telomeraz aktivite değişimleridir .

Akciğer kanserinde tarama: Akciğer kanserinde tanı temel olarak hastanın semptomlarına dayanmaktadır. Akciğer kanserinde tarama amaçlı, postero-anterior(PA) akciğer grafisi, balgam sitolojisi, balgam, bronş lavajı, serum örneklerinde moleküler belirteçler, ekshale nefes analizi yöntemleri temelinde çok sayıda araştırma yapılmış ancak bu yöntemlerin hiçbiri ile hedef parametre olan akciğer kanser mortalitesinde azalma sonucuna ulaşılamamıştır. Daha öncelerde yapılan düşük dozda spiral BT ile taramalarda mortalitede azalma tespit edilememişken, 55 yaş üzeri ve 30 pk-yıl üzerinde sigara öyküsü olan bireylerde düşük doz spiral BT ile mortalitede % 20 azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak veriler tarama testlerinin rutin kullanıma girmesi için yeterli değildir. Günümüzde kabul görmüş, rutin kullanıma girmiş tarama test/testleri yoktur.

Patoloji: Günümüzde halen Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer kanser klasifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu klasifikasyona göre histopatolojik alt tiplerinin yaklaşık sıklığı;

- Adenokarsinom; %38
- Skuamoz hücreli karsinom; %20
- Büyük hücreli karsinom; %5
- Küçük hücreli karsinom; %13
- Diğer küçük hücre dışı karsinomlar(KHDAK); %18
- Diğer; %6

Olasılıkla düşük katran içerikli -light sigaraların artan kullanımına bağlı olarak adenokanser sıklığı dramatik bir artış göstermektedir.

Tanımlanan bu lezyonlarda pre-invaziv evreler tanımlanmıştır. Hafif, orta derecede, şiddetli skuamoz displazi skuamoz hücreli karsinomun, atipik adenomatöz hiperplazi adenokarsinomun, difüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi nöroendokrin tümörler için öncü lezyonlar olarak tanımlanmıştır(1). Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) patolojik olarak tipik küçük hücrelerden oluşur. Varyant kombine türü % 10 dan fazla küçük hücre dışı komponent içerir.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK); değişik derecelerde skuamoz epitelyal ve glanduler diferansiyasyon içerir. Son zamanlarda adenokarsinoma klasifikasyonu revize edilmiştir. Bu klasifikasyona göre: 1) Adenokarsinom in situ(AIS) ; bu tür daha önceleri bronkoalvelar karsinom(BAK) olarak sınıflandırılmaktaydı. 2) Minimal invaziv adenokarsinoma (MIA), 3) İnvaziv adenokarsinom (Non müsinöz BAK) 4) İnvaziv adenokarsinom varyantı (Müsinöz BAK). Büyük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom KHDAK alt gruplarıdır .

İmmünohistokimyasal çalışma; primer pulmoner adenokarsinom ile metastatik adenokarsinom, malign mezotelyoma ayırımında ve tümörün nöroendokrin diferansiyasyonunu belirlemede temeldir.

### **Akciğer kanserinde klinik:**

Akciğer kanserli hastaların büyük bir bölümü ileri evrede başvurmaktadır, bu durum hastalığın genellikle lokal ileri veya yaygın hastalık dönemine gelinceye kadar semptom vermemesinden kaynaklanmaktadır. Hastalığın oluşturduğu semptomlar tümörün lokal etkilerine bağlı olabildiği gibi uzak metastazlarına veya metastazdan bağımsız uzak etkilerine (paraneoplastik sendromlar) bağlı olabilmektedir(Tablo 2)

### **Akciğer kanserinin intratorasik etkilerine bağlı klinik görünümler:**

*Öksürük:* Olguların %50-75'inde söz konusudur. Santral hava yolları ve plevral tutulumdan kaynaklanabilir.

*Hemoptizi:* Akciğer kanserli olguların %25-50'sinde hemoptizi raporlanmaktadır.

*Dispne:* Dispne hastanın solunumunu güçlkle sürdürdüğüün bilincinde olmasıdır. Akciğer kanserinde dispne; intraluminal veya ekstra luminal hava yolu darlığına, obstrüktif pnömoni veya atelektaziye, lenfanjitik tümör yayımına, tümör embolisine, pnömotoraksa, plevral efüzyona, perikardiyal efüzyon veya tamponada bağlı olarak gelişebilir.

*Ses kısıklığı:* Sigara içen akciğer kanserli hastada ikinci primer larinks kanseri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı olarak gelişebilir.

*Plevral tutulum:* Viseral plevral tutulum T2, parietal plevral tutulum T3 olarak evrenmektedir. Tümör hücrelerinin plevral sıvıda bulunması durumunda hastalık M1a (Evre 4) olarak evrenir. Plevral tutulum nadiren, plevral sıvı olmaksızın kalınlaşma şeklinde gözlenebilir.

Malign plevral efüzyon tipik olarak eksuda niteliğindedir. Seröz, serözanjinöz veya hemorajik görünümde olabilir.

*Süperiyor vena kava sendromu:* Vena kava süperiyorun obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişir. Semptomları; başta dolgunluk hissi ve dispne, bulguları ise; boyun ve göğüs duvarında dilate, belirgin venler, yüzde ödem ve pletorik görünümüdür. Göğüs radyografisinde tipik olarak mediastende genişleme veya sağ hiler kitle görünümü vardır. Bu sendrom KHAK'de KHDAK'ne göre daha sık ortaya çıkar.

*Pancoast sendromu (Süperior sulkus tümörleri):* Süperior sulkus kaynaklı tümörler; omuz, skapula mediali ve ulnar sinir trasesinde ağrı, Horner sendromu, kemik destrüksiyonu ve el kaslarında atrofi ile karakterli Pancoast sendromunu oluşturur. Bu sendrom sıklıkla KHDAK kaynaklıdır, nadiren KHAK nedeniyle ortaya çıkar (Resim1,2).

### Akciğer kanserinin ekstratorasik metastazlarına bağlı klinik görünüm

Semptomatik karaciğer metastazları son dönem hastalık özelliklerindedir.

Tanı sırasında hastaların % 20'sinde kemik metastazı vardır. Metastazlar daha çok osteolitik özelliktedir. En sık metastaz yaptığı kemik; vertebra korpusudur. Tanıda en duyarlı yöntem; PET ve PET-BT dir.

Adrenal metastazları nadiren semptomatiktir. Tek taraflı adrenal kitle metastazı düşündürür. Beyin metastazları; en sık, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin adenokanser alt tipinde rastlanır. Sıklığı tümör boyutu ve bölgesel lenf bezi tutulumu ile doğru orantılı artar. Küçük hücreli akciğer kanser olgularında, tanı sırasında sıklığı %20-30'dur. Profilaktik radyoterapi almayan olguların % 50'sinde iki yıl içerisinde beyinde nüks gelişir.

### **Paraneoplastik sendromlar:**

Hiperkalsemi; kemik metastazları sonucu gelişebileceği gibi daha nadir olarak tümörden salgılanan çeşitli proteinlere bağlı olarak gelişebilir. Genellikle ileri evre hastalığın özelliğidir. Semptomları; bulantı, kusma, iştahsızlık, konstipasyon, letarji, poliüri, polidipsi ve dehidratasyondur.

Uyumsuz Antidiüretik Hormon(ADH) Sendromu: Sıklıkla KHAK seyrinde ortaya çıkar. Semptomlar hiponatremi, kan sodyum düzeyi ve düşme hızı ile ilişkilidir. Semptomları; iştahsızlık, bulantı, kusmadır. Sodyum düzeyinin hızlı düşmesi ile ilişkili olarak beyin ödemi gelişebilir, bu duruma bağlı bulgular; irritabilite, kişilik değişiklikleri, konfüzyon, koma, epileptik nöbetler ve solunum arestidir.

Nörolojik paraneoplastik sendromlar: Akciğer kanseri, diğer kanserler içerisinde en sık nörolojik paraneoplastik sendroma neden olan kanser türüdür. Sıklıkla KHAK gözlenir, patolojik süreç immün aracılıklıdır ve otoantikörler saptanabilir. En sık gözlenen paraneoplastik nörolojik sendrom; Lambert-Eaton Myastenik sendromdur.

Akciğer kanseri seyrinde çok sayıda hematolojik paraneoplastik sendrom gelişebilmektedir. Bunlar Tablo 2'de belirtilmiştir.

Hipertrofik osteoartropati(HOA): Çomak parmak ile birlikte, tübüler kemiklerde periostal proliferasyon ile karakterize klinik tablodur. El ve ayak bileği, diz ve dirseklerde simetrik, ağrılı, artropati ile karakterlidir. Radyografik olarak periostal yeni kemik oluşumu izlenir.

### **Akciğer kanserlerinde tanı ve evreleme:**

Akciğer kanserinden şüphe edilen tüm hastalarda ayrıntılı öykü alınmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Hikaye ve fizik muayene; lokal ileri veya ileri evre hastalığın semptom ve fizik muayene bulguları, pulmoner fonksiyonlar, komorbid hastalıklar, hastanın kanser tedavisini tolere edip edemeyeceği ve hastalık evresinden bağımsız hastalığın seyri hakkında

bilgi sağlar. Karnofsky, ECOG- Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen ölçütlere göre değerlendirilen hastanın performans durumu, hasta prognozunun en önemli belirteçlerinden biri olmasının yanı sıra tedavi seçiminde de önemli bir parametredir (Tablo 3)

Akciğer kanseri ön tanılı tüm hastalarda tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kalsiyum, alkalen fosfataz, total bilirubin ve kreatinin değerleri bilinmelidir. Laboratuvar çalışmaları da hastalığın yaygınlığı konusunda klinisyene bilgi verir; karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği karaciğer metastazı, kalsiyum yüksekliği kemik metastazı veya paraneoplastik, alkalen fosfataz yüksekliği karaciğer veya kemik metastazı kaynaklı olabilir.

Görentüleme tetkiklerinde postero anterior akciğer grafisi sonrasında akciğer kanserinden şüphelenilen hastada ilk aşama kontrastlı bilgisayarlı toraks tomografisidir (Toraks BT).

Toraks BT, lezyonun akciğerlerdeki yaygınlığı, göğüs duvarı ve mediastinal yapılar ile ilişkisi, mediastinal lenf bezleri, karaciğer ve adrenal bez metastazları hakkında bilgi verir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda ilave pozitron emisyon tomografi(PET), PET-CT, beyin MR görüntüleme gerekmektedir.

Dokunun örneklenmesinde seçilecek yöntem tümörün lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. Santral lokalizasyonlu tümörlerde bronkoskopi seçkin yaklaşımdır, % 90 olguda patolojik tanı sağlar. Periferik yerleşimli lezyonlarda BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi(İAB) çok yüksek oranlarda tanıyı sağlamakla birlikte % 25 oranında pnömotoraks riski taşımaktadır. Bu tür lezyonlarda, lezyonun yerleşimi ile de ilişkili olarak, endoskopik ultrasonografi eşliğinde İAB, konvansiyonel bronkoskopi eşliğinde kör transbronşiyal İİAB ya da elektromanyetik navigasyonel bronkoskopi eşliğinde forseps biyopsisi seçilecek yöntemler olabilir. Primer tümörün örneklenmesi sadece doku tanısı sağlarken, metastatik bölgeden yapılacak örnekleme (plevral efüzyon, lenf bezi gibi) tanının yanında evrelemeye ilişkin bilgiler sağlar. Bu nedenle evrelemenin yapılacağı lezyon, mümkünse en yüksek metastatik hastalık evresini sağlayacak lezyon olmalıdır.

Multipl komorbid hastalık ve invaziv biyopsi için kontrendikasyonu

olan hastalarda özellikle santral yerleşimli tümörlerde balgam sitolojisi değerlendirilebilir ancak akciğer kanseri olduğu kanıtlanmış hastaların % 20-25'inde pozitif olduğu da unutulmamalıdır.

Lenf bezi metastazlarının değerlendirilmesi, evrelemenin en önemli aşamalarından biridir. Bu amaçla invaziv ve minimal invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Cerrahi dışı, minimal invaziv yöntemler; periferik lenf bezlerinden iğne aspirasyonu veya biyopsisi, endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS- TBİAB), transözofagial endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİAB) veya mediastinal lenf

bezlerinden kör TBİAB'dir. Ele gelen servikal veya supraklavikuler lenf bezi olan hastada iğne biyopsisi veya aspirasyonu kolay uygulanabilecek, N3 hastalık tanısını da koydurabilecek bir yöntemdir. EBUS-TBİAB özellikle paratrakeal, subkarinal veya hiler lenf bezlerinin örneklenmesini sağlayan, deneyimli merkezlerde yapıldığında sensitivite, spesifite ve negatif prediktif değeri invaziv yöntemlerle karşılaştırılabilir değerlerdedir. Transözofagial endoskopik ultrasonografi özellikle posterior ve inferior (subkarinal, aortikopulmoner, paraözofagial, pulmoner ligament) lenf bezlerinin değerlendirilmesinde çok değerli bir tanı yöntemidir. Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi özellikle sağ ve sol paratrakeal (4R ve 4L), subkarinal (7), hiler (10R, 10L) lenf bezleri rutin fileksibl veya rijid bronkoskopik girişim sırasında uygulanabilir. Bu yöntemlerin kombine uygulamaları tanı olasılığını artırarak gereksiz invaziv girişimleri önleyebilir.

Evrelemede cerrahi yaklaşımlar; servikal mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, torakoskopidir. Servikal mediastinoskopi, üst paratrakeal (2R, 2L), sağ paratrakeal(4R), sol paratrakeal(4L), anterior subkarinal ve bilateral hiler (10R, 10L) lenf bezlerinin, anterior mediastinotomi; sol paratrakeal, paraaortik(6), subaortik(5) ve subkarinal(7) numaralı lenf bezlerinin görüntülenmesini sağlar. Torakoskopi ise, azygos, subaortik, paraaortik, paraözofagial, pulmoner ligament lenf bezlerine ek olarak primer tümörün mediasten, göğüs duvarı, plevral invazyonunun görüntülenerek ortaya konmasını sağlar. Cerrahi ve cerrahi dışı mediastinal evreleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda deneyimli merkezlerde endosonografinin spesifitesinin mediastinoskopiye benzer sonuçlarda olduğu bildirilmiştir. Plevral efüzyon, KHDAK'li olguların 1/3'ünde tanı sırasında mevcuttur. Sıvının malign karakterli olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Torasentez ile 50-100 ml sıvının alınarak değerlendirilmesi % 65, ilki negatif olarak değerlendirilirse ikincisi %30 oranında pozitif sitolojik tanı sağlar. Her ikisinin de negatif sonuçlanması durumunda torakoskopi %95 duyarlılığa sahiptir.

**Evreleme:** Akciğer kanser evrelemesinde 7. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserleri daha önceleri sınırlı yaygın hastalık olarak evrenmekteydi, günümüzde TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Yedinci TNM Evrelemesi Tablo 4'de mediastinal lenf bezi haritası Şekil 1'de verilmiştir.

### **Akciğer kanserlerinde tedavi:**

Akciğer kanser tedavisi başlıca tümörün histolojik türüne (küçük hücre, küçük hücre dışı, küçük hücre dışı alt grupları), hastalığın yaygınlığına (evresi) ve hastaya bağlı spesifik faktörlere (yaş, pulmoner fonksiyonlar, komorbid hastalıklar) bağlıdır.

Başvuru sırasında Evre I ve II olarak evrelenen hastalar, tüm olguların % 30'unu oluşturmaktadır. Bu grup hastada seçkin yaklaşım, cerrahi için kontrendikasyon yoksa, rezeksiyondur. Erken evre hastalıkta tedavi yaklaşımı Şekil 2'de özetlenmiştir.

Radikal tedavi yaklaşımı (cerrahi veya multimodal kombine tedavi yaklaşımı) planlanan tüm hastalarda fonksiyonel değerlendirme temel yaklaşımın ilk basamağını oluşturur. Genel durumu iyi hastada EKG ve basit bir solunum fonksiyon testi ilk aşamada yeterli olmakla birlikte, sıklıkla klinik tabloya sigara ile ilişkili kardiyopulmoner hastalıklar da eşlik ettiğinden ileri araştırma gerekebilmektedir. Güncel rehberlere göre; preoperatif FEV1 2L üzerinde (veya >% 80) ise pnömonektomi, FEV1 1.5 L üzerinde ise lobektomi için uygun hastadır. Hastanın aşırı efor dispnesi ve eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı varsa DLCO ölçümü yapılmalıdır, sonuçta hastanın FEV1 ve DLCO değerleri % 80'in üzerinde ise ek fizyolojik teste gerek yoktur. Fizyolojik ölçümler bu kriterleri karşılamıyorsa, postoperatif pulmoner fonksiyonlar hesaplanmalıdır. Bu değerler hesaplanırken preoperatif FEV1, DLCO değerleri, rezeke edilecek akciğer miktarı ve tüm akciğere oranı göz önünde bulundurulur. Beklenen postoperatif FEV1 değeri % 30-40 olan hastalarda, operabiliteyi kesin olarak değerlendirmek için kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) değerlendirmesi gereklidir (ACCP). Bir diğer rehberde göre de (ERS/ESTS) preoperatif FEV1 ve DLCO değeri % 80'in altında olan tüm hastalarda KPET değerlendirmesinin gerektiği belirtilmektedir. Maksimal oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>max) 20 ml/kg/dk üzerindeki hastalar cerrahi için uygun, 10 ml/kg/dk altındaki hastalarda cerrahi dışındaki tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. 10-20 ml/kg/dk aralığındaki değerlerde postoperatif VO<sub>2</sub>max hesaplanması gerekir.

Erken evre hastalıkta temel cerrahi yaklaşım; komplet anatomik rezeksiyon ve komplet lenf bezi diseksiyonudur. Komplet anatomik rezeksiyon lobektomi veya pnömonektomiye ifade etmektedir. Lobektomi düşük operatif risk nedeniyle pnömonektomiye tercih edilir.

Lobektomide operatif mortalite %2, pnömonektomide ise %6-10 dur. Cerrahi yaklaşım olarak lobektomiden daha sınırlı rezeksiyonlarda (segmentektomi, wedge rezeksiyon) nüks oranları daha yüksektir.

Komplet lenf bezi diseksiyonunda amaç; kesin evreleme ve hastalığın tam olarak rezeke edildiğinden emin olunmasıdır. Standart lenf bezi diseksiyonu; anatomik sınırlardaki lenfatik dokunun(trakeobronşiyal ağaç, büyük damar çevresi ve özofagus) diseksiyonudur. Sağda alt özofagial, pulmoner ligament, subkarinal ve paratrakeal lenf bezleri, solda ise pulmoner ligament, subkarinal, aortikopulmoner, frenik ve subaortik lenf bezlerini içerir. Lenf bezi



diseksiyonu postoperatif komplikasyon riskini artırmaz, sağkalım üzerine olumlu etkisi vardır.

Belirgin komorbiditesi olan, cerrahi için uygun olmayan hastalarda hiperfraksiyone radyoterapi, stereotaktik radyasyon tedavisi, radyofrekansablasyon gibi çeşitli radyoterapi teknikleri uygulanmaktadır.

Evre IIIA N2 hastalarda tedavi günümüze değin çok tartışılmıştır. Bu olgularda kemoradyoterapi ve cerrahinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda cerrahinin sağkalımı artırmadığı bildirilmiştir, ancak bu çalışmalara rezeksiyona uygun olmayan hasta grupları dahil edilmiştir. Evre IIIA N2 hastalarda 5 yıllık sağ kalım %15-25 olarak bildirilmekle birlikte minimal N2 olgularda (operasyon sonrası patolojik spesimende tespit edilen; IIIA1, operasyon sırasında tespit edilen tek istasyon; IIIA2) bu oran % 35'lere ulaşmaktadır. Evre II olup ekstralober N1'i olan olgularda da, sağkalım oranları % 35 olarak bildirilmektedir. Günümüzde çeşitli rehberlerde preoperatif dönemde mediastende lenf bezi yoksa ve torakotomi sırasında 3 cm in altında tek bir lenf bezi saptandıysa rezeksiyonun uygun olduğunu ifade edilmektedir. Rezeksiyon pnömonektomi ise sağkalım sonuçlarının iyi olmadığı bildirilmektedir. Bu olgular iyi planlanmış çalışma kapsamında, multidisipliner konseylerde alınan kararlar doğrultusunda neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi için değerlendirilmelidir. Günümüzde IIIA N2 hastalığın standart tedavisi kemoradyoterapidir. Tümüyle rezeke edilebilen T4N0; IIIA olgularda (pancoast tümör, ana karina tutulumu) %50 sağkalım oranları bildirilmektedir.

Adjuvan tedavi:

Evre IA(T1abN0) olgularda cerrahi sonrası dönemde gözlem önerilmektedir. T2ab, yüksek riskli olgularda (kötü diferansiye tümör, iyi diferansiye olmayan nöroendokrin komponenti olan tümör, 4 cm den büyük, minimal cerrahi sınır, vasküler invazyon, wedge rezeksiyon, visseral plevra tutulumu, Nx tümör) adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Bu evrede cerrahi sınırda tümör olması durumunda re-rezeksiyon yada radyo-kemoterapi önerilmektedir. T1-3 N2 hastalık nedeniyle rezeke edilen, N2 hastalığın operasyonda tespit edildiği olgularda cerrahi sınırda tümör infiltrasyonu yoksa kemoterapi yeterlidir, infiltrasyon durumunda radyokemoterapi önerilmektedir (Şekil 3).

Evre IIIB hastalıkta seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı kemoradyoterapidir. Performansı uygun olmayan hastalarda ardışık tedavi protokolleri önerilmektedir.

İleri evre hastalıkta, performansı uygun hastalarda (Performans statusu WHO-ECOG 1-2, Karnofsky>%80) kemoterapinin en iyi destek tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir. Tedavide platinli(sisplatin, karboplatin) kombinasyonlar önerilmektedir. Platinlere eklenen üçüncü

jenerasyon kemoterapi ajanları; taksanlar ( paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, gemsitabindir. En iyi destek tedavi ile 3-4 ay olan median sağ kalım süresi, bu kemoterapi kombinasyonlarının uygulanımı ile 8-10 aya çıkmıştır. Bu hastalarda tedavi hedefi; yaşam kalitesinde ve sağ kalımda artış ve semptom palyasyonudur. Tedavi 4-6 kür olarak önerilmektedir, yapılan çalışmalarda 4 kürden sonra uzatılan kemoterapinin progresyonsuz sağ kalımı uzattığı ancak total sağ kalım katkısı sağlamadığı, yan etki insidansını artırdığı bildirilmiştir. KHDAK'li olguların % 40'ı kemoterapiye yanıt vermemekte, %20 olguda parsiyel yanıt elde edilmektedir. Üçüncü jenerasyon kemoterapi ajanlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda bu ilaçların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Son zamanlarda tümör histolojisinin kemoterapi ilaçlarına yanıtta önemli faktör olduğu, nonskuamoz histolojinin (adenokarsinoma, büyük hücreli KHDAK) pemetreksed yanıtı için bir gösterge olduğu bildirilmiştir.

Performansı iyi olmayan hastalarda tek ilaç ile (vinorelbin, gemsitabin) kemoterapi uygulanabilir.

Hastaların antitümör teröpatik ajanlara farklı yanıtları araştırmacıları son yıllarda ilaç etkinliğinde farklılık oluşturan anahtar molekülleri araştırmaya yönlendirmiştir. Klinik araştırmalar ilaç etkinliğini ön görerek daha uzun sağkalım, daha iyi yaşam kalitesi, daha az yan etkiye sahip etkin tedavi modelleri oluşturmaya yönlendirmiştir. Bu çalışmaların sonucunda bireyselleştirilmiş tedavi kavramı ortaya çıkmıştır. Bireyselleştirilmiş tedavi; bireyin hastalık riskleri ve genetik profilini ortaya çıkararak doğru ilacı, doğru hastaya, doğru dozda, doğru zamanda vermeyi ifade eder. Histolojik değerlendirme doğrultusunda tedavi bu yaklaşımın bir parçasını oluşturmakta, bu anlamda son yıllarda öne çıkan tedaviler; hedefe yönelik tedavilerdir. Hedefe yönelik tedavilerde hedef hızla bölünen hücre aktivitesini büyüme reseptörleri veya intrasellüler sinyal yollarının çeşitli aşamalarında bloke etmektir. Tümör dokusu büyümek için vasküler yapılara gereksinim duyduğundan anjiyogenezin inhibisyonu anti-kanser tedavide önemli bir tedavi hedefi olmuştur. Bevacizumab vasküler endotelyal büyüme faktörünü bloke eden monoklonal antikordur. Bevacizumabın paklitaksel karboplatine eklenmesi ile sağkalımda, gemsitabin sisplatine eklenmesi ile progresyonsuz sağkalımda uzama sağlanmıştır. Ülkemizde onayı olmayan Bevacizumab, ciddi hemoptiziye ve hemorajiye yol açabildiğinden skuamoz histolojide, kaviter lezyonlarda, beyin metastazlarında, hemoptizi öyküsü varlığında, antikoagulan tedavi alan hastada kontrendikedir.

Epidermal büyüme faktör reseptörü(EGFR) hücre bölünme ve proliferasyonunda görev alır. Mutasyon, aşırı ekspresyon gibi genetik değişiklikler anormal EGFR aktivitesine yol açar.

Tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib ve erlotinib EGFR nin intrasellüler bölgesini inaktive eder, cetuximab ise reseptörün ekstrasellüler bölgesine bağlanan monoklonal antikordur. Ülkemizde ruhsatı olmayan gefitinib EGFR mutasyonu gösterilmiş hastalarda kullanılabilen, erlotinib ise kadın, sigara içmemiş, adenokanser, Asya ırkından olmak gibi belirli klinik özellikler olduğunda ikinci ve üçüncü aşama tedavide kullanılabilir. Ciddi deri döküntüsü, diyare, karaciğer fonksiyon testlerine bozukluk yan etkileridir. İkinci aşama kemoterapide etkinliği gösterilmiş kemoterapötik ilaçlar; dosetaksel ve pemetreksedir. Erlotinib ikinci ve üçüncü aşamada kullanılabilir. Son yıllarda idame tedavi kavramı gündeme gelmiş, erlotinib ve pemetreksedin progresyosuz sağkalım ve total sağkalım üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir.

#### ***Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi:***

Tüm KHAK'li olgularda kemoterapi tedavinin temel komponentidir. Sınırlı hastalıkta, hastanın performansı uygunsa seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı kemoradyoterapidir (Şekil 4). Sıklıkla kullanılan seçkin kemoterapi kombinasyonu sisplatin, etoposiddir. Sisplatin için kontrendikasyon varsa karboplatin etoposid tercih edilebilir. Sınırlı hastalıkta yanıt oranları %70-90, yaygın hastalıkta %60-70 dir.

İkinci aşama kemoterapi: Sağ kalım ve yaşam kalitesinde artış gösterilmiş bir tedavi yaklaşımıdır. Tedavi seçimi rekürrens zamanına göre yapılır. Dirençli hastalıkta(tedavi bitiminden sonraki 3 ay içerisinde rekürrens ortaya çıktıysa) farklı bir ilaç, sıklıkla da topotekan tercih edilmektedir. 3-6 Ay sonrasında tekrarlayan hastalıkta duyarlı hastalık söz konusudur. Birinci aşamada uygulanan tedavi tekrar verilebilir.

Profilaktik kraniyal radyoterapi, sınırlı hastalıkta tedaviden sonra, yaygın hastalıkta da iyi tedavi yanıtı sonrası uygulanabilir, sağ kalım katkısı gösterilmiştir.

#### **Kaynaklar**

- 1- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and Genetics: Tumors of the Lung Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.

- 2- Alberg AJ, et al. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132: 29S-55S.
- 3- Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 4- NCCN Clinical practice guideline in oncology. Non-Small cell lung cancer 2012
- 5- NCCN Clinical practice guideline in oncology. Small cell lung cancer 2012
- 6- Mascaux C, Peled N, Garg K, et al. Early detection and screening of lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(6):799-815
- 7- National lung cancer screening team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
- 8- [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_15\\_lung\\_bronchus.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf)
- 9- Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. *EurRespir J* 2011; 38: 239–243.
- 10- Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320
- 11- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:17.
- 12- Annema JT, van Meerbeek JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomised trial. *JAMA* 2010; 304:2245.
- 13- IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. Goldstraw P(Eds). IASLC Publication, Denver 2009. p 56-66
- 14- 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 study. *Lancet* 2009;374:379-386
- 15- Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomised controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl cancer Inst* 2007;99:442-450
- 16- Azzoli CG, Baker S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol*;23:1-16
- 17- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002,346:92-8

18- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J. Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. 2008;26:3543-3551.

**Tablo1 : Dünya Sağlık Örgütü'nün Akciğer kanseri histolojik klasifikasyonu(2004)**

Malign epitelial tümörler

Skuamoz hücreli karsinoma

Papiller

Clear cell

Small cell

Basaloid

Small cell karsinom

Kombine small cell karsinom

Adenokarsinom

Adenokarsinom, mikst subtip

Asinar adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Bronkoalveoler adenokarsinom

Nonmüsinöz

Müsinöz

Mikst nonmüsinöz-müsinöz adenokarsinom

Solid adenocarcinoma with mucin production

Fetal adenokarsinom

Müsinöz ("colloid") karsinom

Müsinöz kistadenokarsinom

Signet ring adenokarsinom

Clear cell adenokarsinom

Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Basaloid karsinom

Lymphoepitelioma like carcinoma

Clear cell karsinom

Büyük hücreli karsinom (rabdoid tip)

Adenoskuamoz karsinom

Sarkomtoid karsinom

Pleomorfik karsinom

Spindle hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Karsinoid tümör

Tipik karsinoid

Atipik karsinoid

Tükrük bezi tümörleri

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epithelyal miyoepitelial karsinom

Preinvaziv lezyonlar

Skuamoz karsinoma in-situ  
Atipik adenomatoz hiperplazi  
Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi  
Mezenkimal tümörler  
Epiteloid hemanjiyoendotelyoma  
Anjiyosarkom  
Plöropulmoner blastom  
Kondrom  
Konjenital peribroniyal miyofibroblastik tümör  
Difüz pulmonar lenfanjiyomatoz  
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör  
Lenfanjiyoleyomiyomatoz  
Sinovyal sarkom  
    Monofazik  
    Bifazik  
Pulmoner arter sarkomu  
Pulmoner ven sarkomu  
Benign epitelyumyal tümörler  
Papillom  
    Skuamoz hücreli papillom  
        Eksofitik  
        Inverted  
    Glandular papilloma  
    Mikst skuamoz hücreli ve glandular papilloma  
Adenomas  
    Alveolar adenoma  
    Papiller adenoma  
    Tükürük bezi türünde adenom  
        Mucous gland adenoma  
        Pleomorfik adenoma  
    Diğer  
    Mucinöz kistadenokarsinom  
Lenfoproliferatif tümörler  
    Marjinal zon B-hücreli lenfoma ( MALT )  
    Diffüz B hücreli lenfoma  
    Lymphomatoid granülomatoz  
    Langerhans hücreli histiyositoz  
Diğer tümörler  
    Hamartom  
    Sklerozan hemangiyom  
    Clear cell tümör  
    Germ hücreli tümör  
        Teratoma, mature  
        İmmatür  
        Diğer germ hücreli tümörler  
    İntrapulmoner timoma  
    Melanoma  
Metastatik tümörler

**Tablo 2: Akciğer kanserinde klinik**

Akciğer kanserinin intratorasik etkilerine bağlı

Öksürük

Hemoptizi

Göğüs ağrısı

Dispne

Ses kısıklığı

Süperiyor vena kava sendromu

Plevral tutulum

Pancoast sendromu

Ekstratorasik metastazlara bağlı

Karaciğer

Kemik

Adrenal

Beyin

Paraneoplastik semptomlar

Hiperkalsemi

Uygunsuz ADH(Antidiüretik hormon) sendromu

Nörolojik paraneoplastik sendromlar

Lambert-Eaton Myastenik Sendrom

Serebeller ataksi

Sensoryal nöropati

Limbik ensefalit

Ensefalomiyelit

Otonomik nöropati

Retinopati

Opsomiyoklonus

Hematolojik

Anemi

Lökositoz

Trombositoz

Eozinofili

Hiperkoagülasyona bağlı durumlar

Trousseau sendromu (Gezici yüzeysel tromboflebit)
Derin ven trombozu ve tromboemboli
Disemine intravasküler koagülasyon
Trombotik mikroanjiyopati
Nontrombotik mikroanjiyopati
Hipertrofik osteoartropati
Dermatomyozit –polimiyozit
Cushing sendromu
Renal paraneoplastik sendromlar
Glomerulopatiler
Tübülointerstisyel bozukluklar
Kutanöz paraneoplastik sendromlar
Hipertrikozis lanugosa
Akrokeratoz (Bazex sendromu)
Eritema giratum repens
Eksfoliyatif dermatit
Akantozis nigrikans
İktiyozis
Palmoplantar keratoderma
Pemfigus vulgaris
Pruritus
Sweet sendromu

Tablo 3 – WHO-ECOG Performans skalası

Skor	Kriter
0	Tam aktif tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor Örneğin; Hafif ev ve ofis işleri
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor sandalyede oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağı



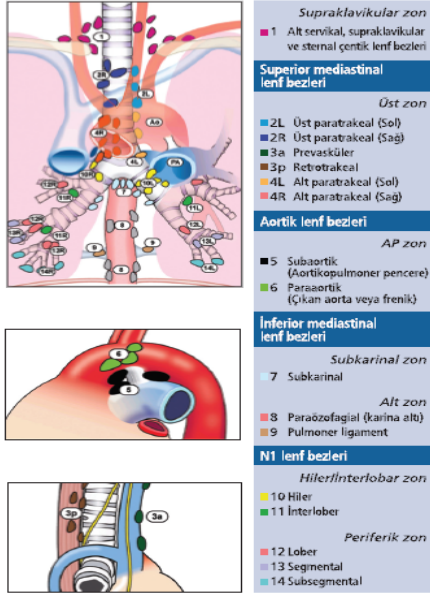
Tablo 4: KHDAK Evrelemesi

	Primer tümör(T)
TX	Tümörün değerlendirilemediği durumlar veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	T1a:<2 cm /T1b:>2 cm-3 cm Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili en geniş çapı <3 cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde, lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
T2	T2a:>3 cm -<5 cm /T2b:>5 cm -<7 cm Tümör>3 cm -<7 cm veya aşağıdaki özelliklerden biri mevcut: Karinadan 2 cm veya daha distalde ana bronş invazyonu, viseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri içermeyen atelektazi veya obstrüktif pnömoni.
T3	Tümör >7 cm veya göğüs duvarı(süperior sulkus tümörlerini kapsar), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikardiumu invaze eden herhangi bir boyutta tümör ya da karina tutulumu olmaksızın ana bronş invazyonu olan tümör, ya da tüm akciğeri içeren atelektazi veya obstrüktif pnömoni ya da aynı lob içerisinde nodül/nodüller.
T4	Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral korpusu, karina tutulumu veya aynı taraf farklı lobda nodül/nodüllerin eşlik ettiği herhangi bir boyutta tümör
	Bölgesel lenf bezleri
NX	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilmeli
N0	Bölgesel lenf bezlerine metastaz yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezi/bezlerine metastaz
N3	Kontrlaterale mediastinal, kontrlaterale hiler, ipsilateral veya kontrlaterale skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz
	Uzak metastaz
MX	Uzak metastaz değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	M1a Karşı akciğerde ayrı tümör nodül/ nodülleri, plevral nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon M1b Uzak metastaz var

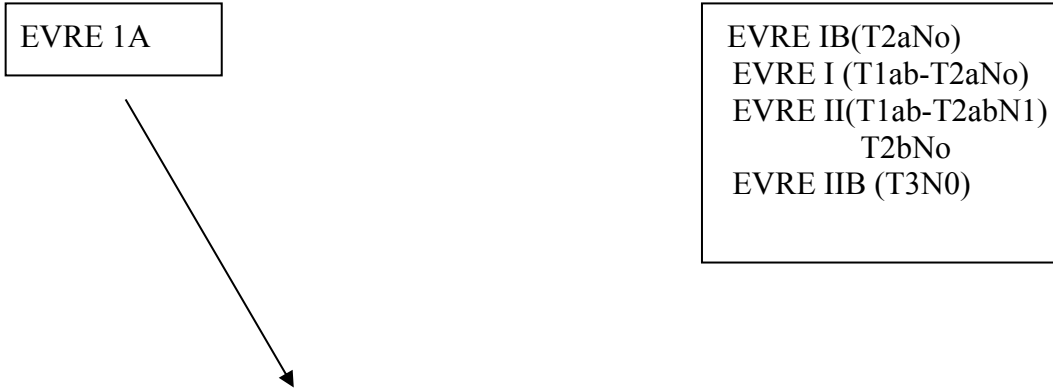
	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB

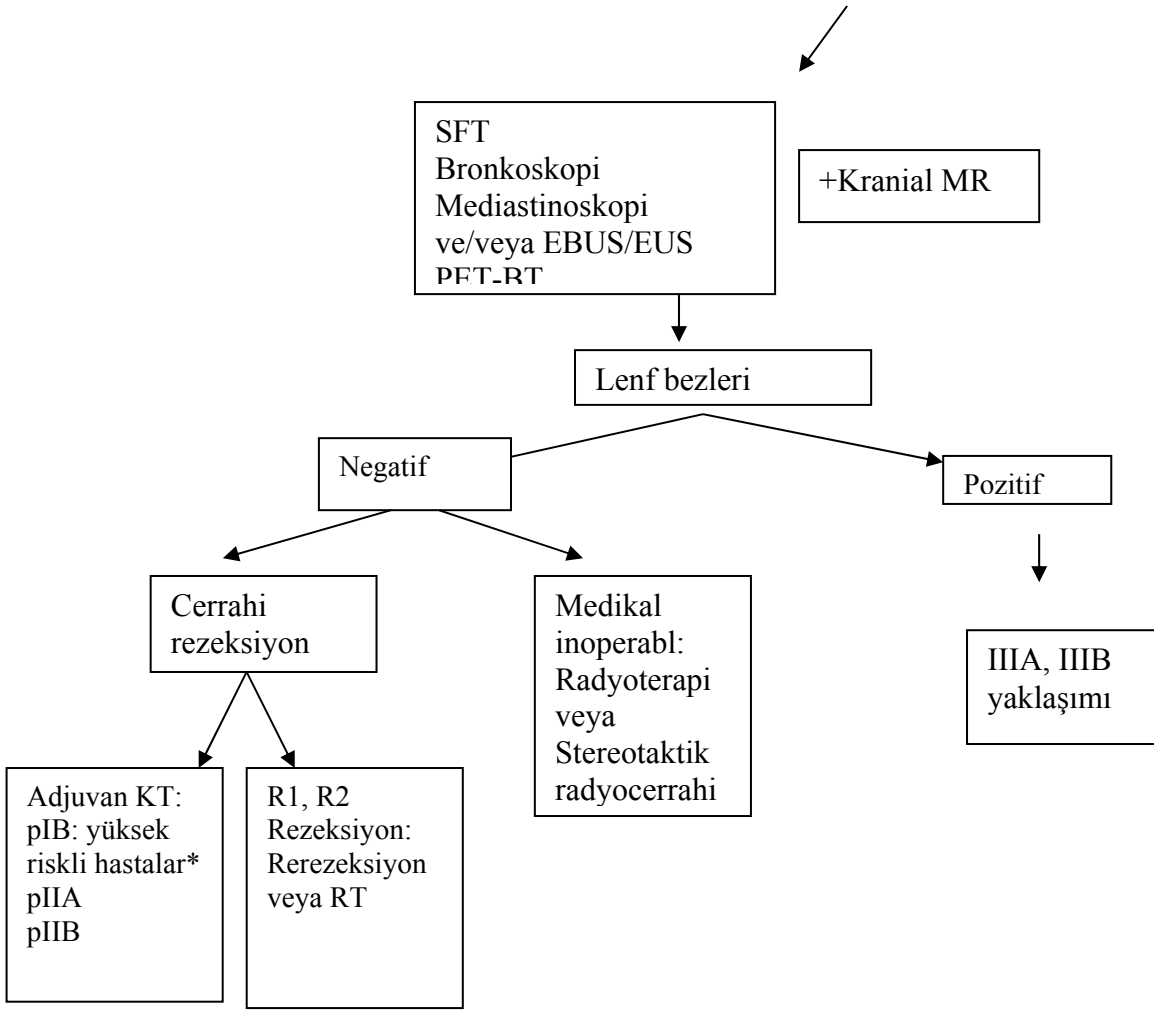
M1a,b	IV	IV	IV	IV
-------	----	----	----	----

Şekil 1: Mediastinal Lenf Bezi Haritası



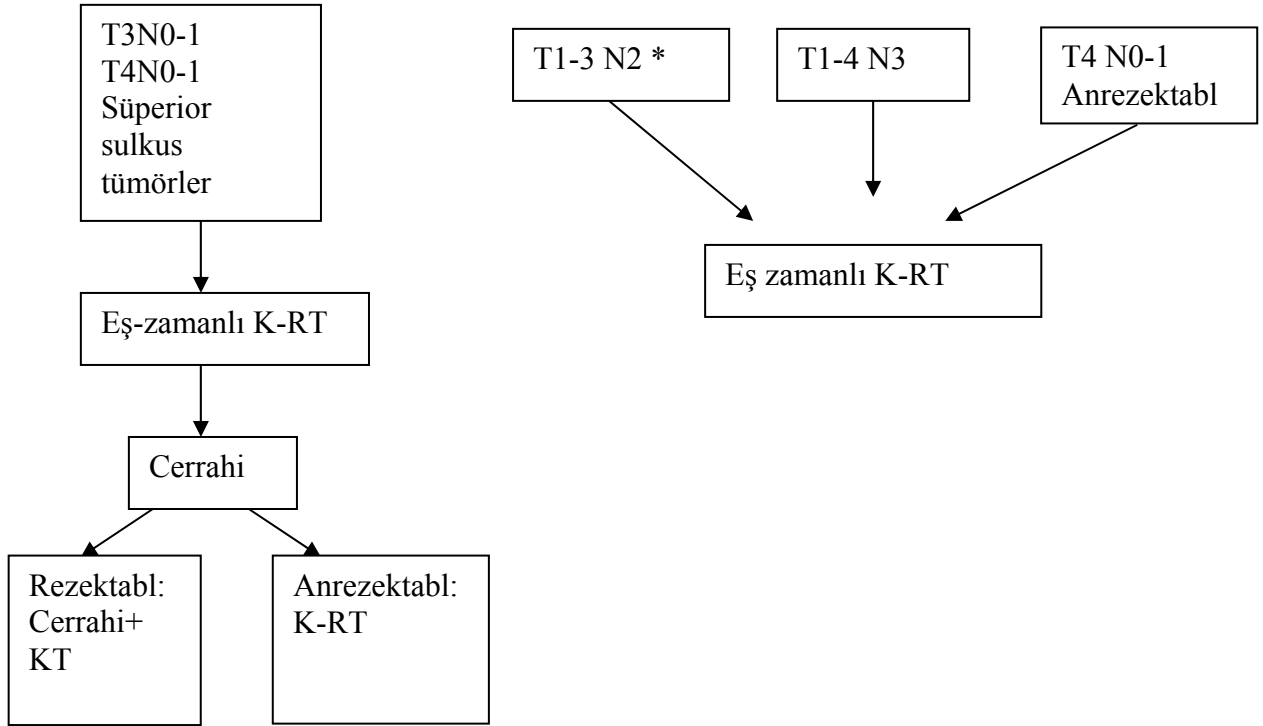
Şekil 2: Küçük hücre dışı akciğer kanserinde erken evrede tedavi yaklaşımı





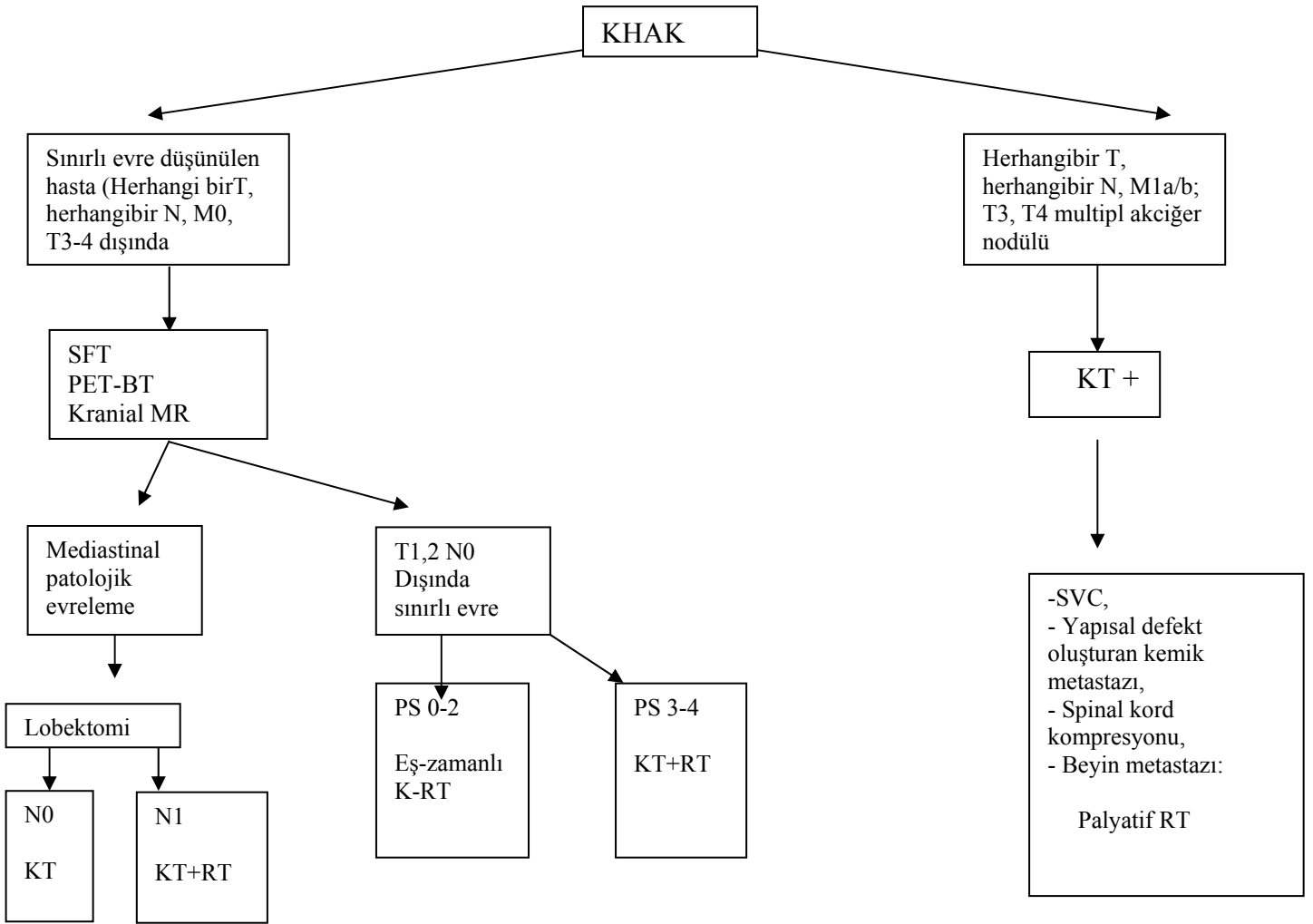
\* Kötü diferansiye tümör, wedge rezeksiyon, >4cm, vasküler invazyon, visseral plevra tutulumu, Nx tümör

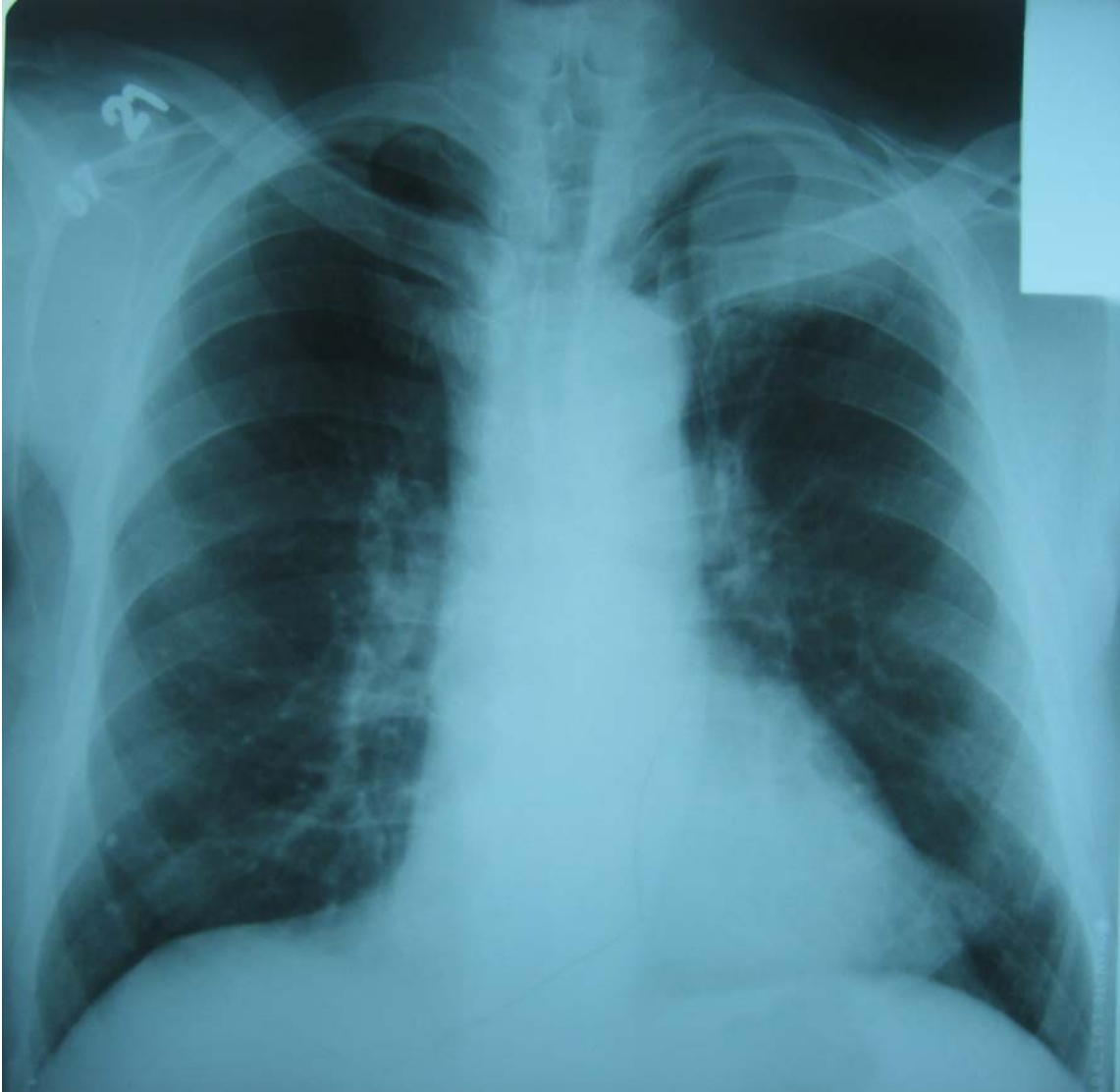
**Şekil 3: Lokal ileri evre akciğer kanserlerinde tedavi yaklaşımı**



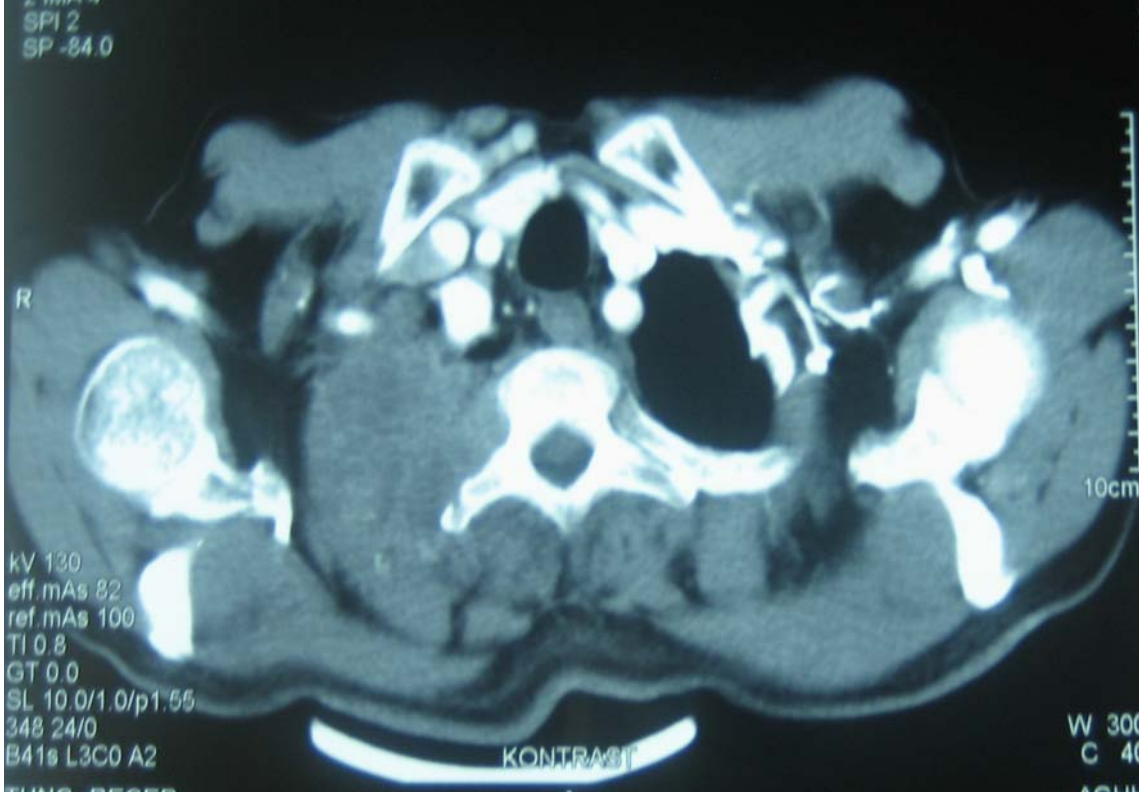
\* Seçkin yaklaşım eş zamanlı K- RT olmakla birlikte iyi planlanmış klinik araştırmalar kapsamında uygulanan indüksiyon KT sonrası cerrahi uygun yaklaşım olabilir

**Şekil 4: KHAK'da tedavi yaklaşımı**





Resim 1: Süperior sulkus tümörlü bir olgunun PA AC Grafisi



Resim 2: Süperior sulkus tümörlü bir olgunun Toraks BT kesiti