

TC.  
Sağlık Bakanlığı  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
Şef Dr.Oktay İncekara

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE  
TEDAVİ MODALİTELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI  
ve  
SAĞKALIMA ETKİSİ**

( Uzmanlık Tezi )

Dr.Özlem MARAL  
İstanbul 2000

TC.  
Sağlık Bakanlığı  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
Şef Dr.Oktay İncekara

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE  
TEDAVİ MODALİTELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI  
ve  
SAĞKALIMA ETKİSİ**

( Uzmanlık Tezi )

Dr.Özlem MARAL  
İstanbul 2000

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yardımını gördüğüm , bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım , yapıcı eleştiri ve görüşlerini aldığım değerli hocam klinik şefimiz Dr.Oktay İNCEKARA ' ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.*

*Hoşgörü , sevgi , bilgi ve yardımlarını gördüğüm , birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve keyif aldığım kliniğimiz uzman ve asistan doktorlarına , radyasyon fizikçisi , hemşire , teknisyen ve personel olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Ayrıca tezimin yazılması sırasında bana yardımcı olan kuzenlerime , eğitimim boyunca bana her türlü desteği sağlayan çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.*

*Dr.Özlem MARAL*

## İÇİNDEKİLER :

1-Kullanılan kısaltmalar.....	2
2-Giriş.....	3
3-Genel bilgiler.....	4
a-Anatomi.....	4
b-İnsidans ve Epidemiyoloji.....	7
c-Yayılım.....	8
d-Histopatoloji.....	9
e-Embriyolojik ve biyolojik özellikler.....	10
f-Klinik belirti ve bulgular.....	16
g-Teşhis çalışmaları.....	18
h-Evreleme ve Prognoz.....	22
ı-Tedavi.....	26
j-Komplikasyonlar.....	47
4-Materyal ve Metod.....	49
5-Tartışma ve Sonuç.....	60
6-Literatürler.....	63

## I-KULLANILAN KISALTMALAR :

ABD	: Amerika birleşik devletleri
SCLC	: Küçük hücreli akciğer kanseri
NSCLC	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
NNK	: Nicotine derived nitrosamino ketone
NNN	: N'-Nitrosornicotine
MHC	: Major histokompetibilite
APUD	: Amine precursor uptake and decarboxylation
ACTH	: Adrenokortikosteroid hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
Fr <sub>x</sub>	: Fraksiyon
CT	: Komputeze tomografi
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
BCG	: Bacil Calmette-Guarine
NCI	: National Cancer Institute
PO <sub>2</sub>	: Oksijen parsiyel basıncı
PCO <sub>2</sub>	: Karbondioksit parsiyel basıncı
FEV <sub>1</sub>	: Zorlu ekspiratuvar kapasitenin 1.saniyede ölçülen volümü
VCSS	: Vena cava superior sendromu
PCI	: Profilaktik kranial ışınlama
G-CSF	: Granülosit koloni stimulan faktör
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MRI	: Magnetik rezonans imaging
LAP	: Lenfadenopati
PTİAB	: Perkütan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Hz	: Hertz (birim)
CR	: Complete cevap

## II-GİRİŞ

Akciğer kanserleri tüm kanserler içinde en sık ve en öldürücü grup olarak karşımıza çıktığından , habis hastalıklar içerisindeki önemi tartışılmazdır.

Küçük hücreli akciğer kanseri , özgün biyolojik ve klinik özellikleriyle akciğer kanserlerinin diğer histolojik tiplerinden ayrı olarak incelenmektedir. Hücre proliferasyonunun yüksek hızı , ektojik hormon sekresyonu en önemli ve iyi bilinen biyolojik özellikleridir.Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20 'sini oluşturur.Yüksek büyüme potansiyeline ve teşhis esnasında yaygın metastaz yapma eğilimine sahiptir.<sup>(1,2,3,5)</sup>

Küçük hücreli akciğer kanserleri primer akciğer kanserleri arasında kemoterapi ve radyoterapiye yüksek derecede duyarlılığı nedeniyle, diğer histolojik tiplerden önemli farklılıklar gösterir. Erken ve yaygın metastaz yapma eğilimi dolayısıyla da diğer akciğer kanserlerine göre daha farklı evrelendirilir.<sup>(1,2,3,4,5,6,)</sup>

1970 ' lerden önce cerrahi veya radyoterapi gibi lokal tedavi modaliteleriyle yapılan tedavilerle ,klinik olarak sınırlı hastalıklarda bile uzak metastaz saptanması nedeniyle başarısızlıklar göze çarpmıştır. Bu yıllardan itibaren , önceleri lokal tedavi modalitelerine adjuvan olarak kullanılan kemoterapi ; geliştirilen modern kombinasyon kemoterapileri ve klinik kullanıma giren etkin kemoterapotik ajanların da etkisiyle standart tedavi modalitesi haline gelmiştir.<sup>(1,2,5,8)</sup>

Kombinasyon kemoterapilerinden sonra intratorasik relapsların sık görülmesi radyoterapiyi lokal tedavi yaklaşımı olarak gündeme getirmiştir. Bu gelişmelere bağlı olarak intratorasik başarısızlık oranı gerilemiş ve sağkalım oranlarında artış gözlenmiştir.<sup>(9)</sup>

Kemoterapide tek ajanlardan ziyade kombine protokoller daha fazla etkilidir.Tedavide sadece kemoterapi uygulananlarda lokoregional nüks oranı % 75-80 iken , radyoterapi eklenenlerde bu oran % 30-60 kadardır. Radyoterapi ve kemoterapinin kombine uygulanması hem lokal kontrolde hem de sağkalımda artmaya neden olmaktadır.

Biz çalışmamızda , 01.01.1989-31.12.1997 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden 112 küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastayı "retrospektif" olarak değerlendirdik. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırdık.

### III-GENEL BİLGİLER

#### ANATOMİ:

Akciğerler toraks boşluğuna yerleşmiş, mediastenle sağ ve sol olarak ikiye ayrılmış, plevra ile çevrilmiş, primer işlevi solunum olan organlardır.

Sağ akciğer iki fissürle( Oblik ve Horizontal ) birbirinden ayrılan üç lobdan oluşmuştur. Sol akciğerde ise tek fissürle birbirinden ayrılmış iki lob vardır. Sol akciğer üst lobunun lingula parçası sağ akciğerdeki orta loba karşı gelir.Trakea, toraks boşluğuna girdikten sonra 5.torakal vertebra düzeyinde bifurkasyonla sağ ve sol ana bronşları meydana getirir. Bronşlar akciğerlerin hiluslarından girdikten sonra önce lobar bronşlara,sonra segmental bronşlara ayrılır. Segmental bronşlar akciğerlerin temel fonksiyonel birimleri olan alveollerde sonlanır. Akciğer hiluslarında bronş, pulmoner arterler, pulmoner venler ve lenfatikler bulunur.<sup>(2,4)</sup>

Tüm regional lenf nodları (İntratorasik,skalen,supraklavikular) diaphragmanın üzerindedir.

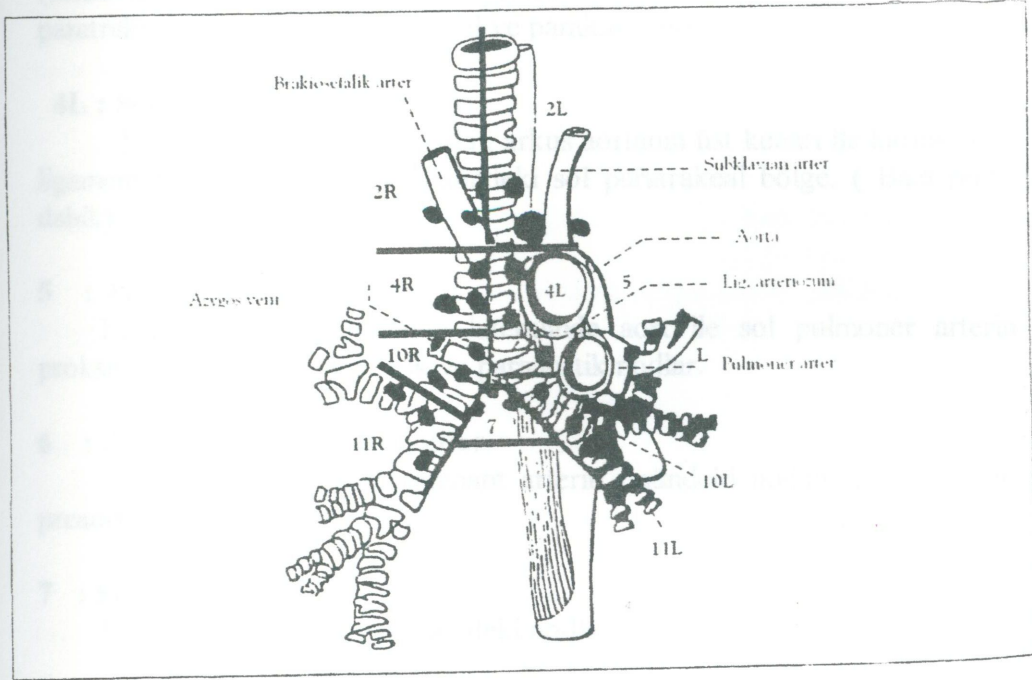
#### Mediastinal Lenf Nodları:

Peritrakeal ( Trakeobronşial, alt peritrakeal, azygos )  
Pre ve retrotrakeal ( Prekarinal )  
Aortik ( Subaortik, aortopulmoner pencere, periaortik )  
Subkarinal  
Periözefagial  
Pulmoner ligament

#### İntrapulmoner Lenf Nodları:

Hiler  
Peribronşial  
İntrapulmoner ( İnterlobar, lobar, segmental )

**American Thoracic Society (ATS) 'nin Bölgesel Lenf Nodu Haritası:** <sup>(10)</sup>



Bölgesel lenf Bezleri Haritası (American Thoracic Society)

**X : Supraklavikular nodlar**

**2R : Sağ üst paratrakeal nodlar**

Trakea orta hattının sağında , trakea ile innominant ( brakioyosefalik ) arterin kaudal kenarının kesim noktasından akciğer apeksine kadar uzanan sağ paratrakeal bölge. ( En üst sağ mediastinal nod dahil.)

**2L : Sol üst paratrakeal nodlar (Supraaortik)**

Trakea orta hattının solunda , arkus aortanın üst kenarı ile akciğer apeksi arasındaki sol paratrakeal bölge. ( En üst sol mediastinal nod dahil.)

**4R : Sağ alt paratrakeal nodlar**

Trakea orta hattının sağında , azigos venin sefalik kenarından innominant (brakiosefalik) arterin kaudal kenarının trakeayı kesim noktasına kadar uzanan sağ paratrakeal bölge. ( Bazı pretrakeal ve parakaval nodlar dahil.)

**4L : Sol alt paratrakeal nodlar**

Trakea orta hattının solunda , arkus aortanın üst kenarı ile karina seviyesi arasında ligamentum arteriozumun medialindeki sol paratrakeal bölge. ( Bazı pretrakeal nodlar dahil.)

**5 : Aortopulmoner nodlar**

Ligamentum arteriozumun lateralinde aort ile sol pulmoner arterin ilk dalının proksimali arasındaki subaortik ve paraaortik nodlar.

**6 : Anterior mediastinal nodlar**

Asendan aort veya innominant arterin önündeki nodlar. ( Bazı pretrakeal ve preaortik nodlar dahil.)

**7 : Subkarinal nodlar**

Karından 3cm dikey mesafedeki nodlar.

**8 : Paraözefageal nodlar**

Özefagus orta hattının sağ ve sol yanındaki nodlar. ( Subkarinal nodlar dışındaki, retrotrakeal nodlar dahil.)

**9 : Sağ ve sol pulmoner ligaman nodları**

Sağ veya sol pulmoner ligaman içindeki nodlar.

**10R:Sağ trakeobronşial nodlar**

Trakea orta hattın sağında , azigosun sefalik kenarı seviyesinden sağ üst lob bronşu çıkışına kadar uzanan bölgedeki lenf nodları.

**10L:Sol peribronşial nodlar**

Trakea orta hattının solunda , karından sol üst lob bronşuna kadar uzanan, ligamentum arteriozumun medialindeki bölgede bulunan lenf nodları.

**11: İntrapulmoner nodlar**

Çıkarılan sağ ve sol akciğer spesimenindeki nodlar , ana bronş veya sekonder karinanın distalindeki nodlar. ( İnterlobar ve segmental nodlar dahil.)

## İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ:

İnsidansı her iki cinstede hızla artmaktadır. ABD 'nde 1997 yılında erkeklerde 96300, kadınlarda 79800 yeni olgu teşhis edilmiştir. Ve bu hastaların % 85 'i hastalıktan ölmektedir.<sup>(11)</sup>

Akciğer kanseri, ABD 'nde erkeklerde ikinci , kadınlarda üçüncü sıklıkta görülen habis tümördür.<sup>(10)</sup> Erkek/Kadın oranı: 1.3 / 1 'dir. Adenokarsinom histolojik tipi , kadınlarda en sık görülen primer akciğer kanseri tipidir.

Her iki cinstede vakaların çoğu 35-75 yaş arasındadır. Peak yaşı : 55-65 yaşdır.

Tüm organ kanserleri içerisinde % 85 gibi yüksek oranda sigara içimine bağlı olarak gelişen bir kanser türüdür.<sup>(34)</sup> Akciğer kanseri gelişimi büyük oranda sigara ile karşılaşma süresine bağlıdır. 15, 30, 45 yıllık sigara içiminden sonra; insidans sırasıyla %0.001, %0.1 ve %0.5 civarındadır.

Sigara içimi kesildiğinde, yüksek risk daha sonra kabaca aynı düzeyde kalmaktadır. Riskte 15 yıllık bir süre içerisinde % 80 azalma olmaktadır.<sup>(12)</sup>

Survi ve prognoz sosyoekonomik durumla ilişkilidir. Risk sigara veya pipo içimiyle artmıştır. Fazla sigara içenlerde, içmeyenlerden 20 kat fazla görülür. Sigara dumanının pasif inhalasyonu da artmış akciğer kanseri insidansı ile birlikte.<sup>(13)</sup>

Asbestoz , kömür katranı dumanı , kromium , arsenik gibi endüstriyel materyaller de akciğer kanseri gelişimiyle ilişkili diğer etkenlerdir.

Akciğer kanserinde kalıtsal predispozan faktörlerin varlığı öne sürülmektedir. Akciğer kanserli hastalarda , birinci derecede akrabalığı olanlarda akciğer kanseri veya diğer kanser riski 2.4 kat artmaktadır.

Diğer bir genetik özellik ise , kanser hücreleri tarafından otokrin büyüme faktörlerinin oluşturulmasıdır.<sup>(14)</sup> Bir çok vakada ve özellikle küçük hücreli tipinde , tümör hücreleri kalsiyum akımını arttıracak ve tirozin kinazı aktive edecek büyüme faktörlerini oluşturur. Tümör supresor genler ve onkogenler son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapıldığı genetik faktörlerdendir. Akciğer kanseri ve Renal hücreli kanserlerde kromozomal 11p, 13q, 17p delesyonlarının ve özellikle 3p delesyonunun onkogeneze neden olduğu belirtilmektedir.<sup>(15)</sup> "myc" gen amplifikasyonu küçük hücreli akciğer kanserinde sık görülür. Prognozla ilişkili olup kötü prognozu belirtir.<sup>(16)</sup>

"ras" mutasyonu adenokarsinomda kötü prognozla ilişkilidir.<sup>(16)</sup> "p53" ve "Rb" mutasyonları da küçük hücreli akciğer kanserinde siktir; kötü prognozu gösterir.

Vitamin A ve Beta -karotenden fakir diyetin hayvan modellerinde ve insanlarda akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Vitamin A 'nın koruyucu etki mekanizması bilinmemektedir. Diğer koruyucu ajanların Vitamin E ve selenyum olduğu iddia edilmektedir. Sigara içen erkeklerde 5-8 yıl süreyle Vitamin E ve Beta-karoten verilmesinin akciğer kanseri insidansında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir.<sup>(17)</sup>

Radon ve bunun izotopları ile karşılaşma, uranyum madenlerinde çalışma akciğer kanseri sıklığında artmaya yol açmaktadır. Radon inert bir gazdır , uranyumun artık ürünüdür. Uranyum topraklarda ve kayada bulunmaktadır, konsantrasyonu değişim göstermektedir. Toprak ve kayalardan dışarı çıkacak olan radon evlere , binalara girmektedir. Sigara içenlerde bu risk artmaktadır. Torakal bölgeye radyasyon alanlarda da akciğer kanseri riskinin arttığı rapor edilmiştir.<sup>(12)</sup>

Sarkoidozlu hastalarda 3 kat artmış akciğer kanseri riski bulunmuştur. Sklerodermalı hastalarda akciğer adenokarsinomanın bronşioalveolar tipinin görülme riski artmıştır. Bu ilişkiler skar karsinomasının varlığına bağlıdır.

En düşük doubling time adenokarsinomda , en yüksek doubling time ise küçük hücreli akciğer kanserindedir. Akciğer kanserine % 58 oranında sağda ; % 42 oranında solda rastlanılmıştır.

### YAYILIM:

Üç şekilde olabilir:

- 1-Lokal ( intratorasik )
- 2-Regional ( lenfatik )
- 3-Uzak yayılım ( hematojen )

İndifferansiye SCLC (Small Cell Lung Cancer) artmış uzak metastaz insidansına sahiptir. Supraklavikular skalen lenf nodu metastazı insidans % 2-37 arasında değişmektedir. Bu metastazlar ipsilateral üst loblardan menşey alırlar veya superior mediastinal metastazlı hastalarda görülür.

Ekstratorasik yayılım , multiple organ tutulumlu hematojen yayılım sık görülmektedir.

## HİSTOPATOLOJİ:

WHO ,1982 Patolojik Klasifikasyonu:

- 1-Epidermoid Ca
- 2- SCLC
  - \* Fusiform cell type
  - \* Poligonal cell type
  - \* Lenfosit like oat cell ca
- 3-Adeno Ca
  - \*Bronkojenik ( Asiner/Papiller )
  - \*Bronkoalveolar
- 4-Large Cell Ca
  - \*Müsinli solid tümör
  - \*Müsinli solid tümör
  - \*Giant cell Ca
  - \*Clear cell Ca
- 5-Mikst Epidermoid ve Adeno Ca
- 6-Karsinoid Tümör
- 7-Bronşial Gland Tümörleri
  - \*Silendiroma
  - \*Mukoepidermoid Tümör
- 8-Yüzey Epitelinin Papiller Tümörleri
  - \*Epidermoid
  - \*Goblet hücreli epidermoid
- 9-Mikst Tümör ve Karsinomalar
  - \*Embriyonel Ca ( Blastoma )
  - \*Karsinosarkomlar
- 10-Sarkomlar
- 11-Klasifiye edilemeyenler
- 12-Mezoteliomalar
  - \*Lokalize
  - \*Diffüz

## EMBRİYOLOJİK ve BİYOLOJİK ÖZELLİKLER:

Akciğer kanseri , tüm organ kanserleri içinde % 85 gibi yüksek oranda tek bir çevresel faktöre , sigara içimine bağlı olarak gelişen bir kanser tipidir.<sup>(12)</sup> Bunun dışında asbest veya radon gibi çevresel kirleticilerin inhalasyonu ve kalıtsal genetik faktörler de kanser gelişme riskini arttırmırlar.

Son yıllarda akciğer kanseri biyolojisi ve patogenezindeki bilgiler moleküler düzeydeki çalışmalarla büyük bir artış göstermiştir. Bugünkü bilgilerimize göre kanser, genlerin bir hastalığıdır ve normal bir hücrenin kanser hücresi haline dönüşebilmesi için multiple genetik lezyonların oluşması gerekmektedir.<sup>(16)</sup>

Sigarada mevcut olan karsinojenlerin önemli bir kısmını benzopyrene gibi polisiklik hidrokarbonların oluşturduğu bilinmektedir. Fakat diğer önemli grup karsinojen de nikotinden kaynaklanan nitrozaminlerdir. NNK (Nicotine derived nitrosamino ketone) ve NNN (N'-nitrosoornicotine) potent , spesifik akciğer karsinojenleridir. NNK ' nın çok küçük miktarlarının cilt altı , oral ve topikal uygulamalarıyla deney hayvanlarında öncelikle akciğer tümörleri oluştuğu gösterilmiştir.

Karsinojenler hücre içinde bir çok moleküle ( protein , lipid ) ve bu arada DNA' ya kovalan bağlarla bağlanabilirler. Kronik karsinojen maruziyeti sonucu genetik materyalde hasar oluşmaktadır. DNA' da hücreyi kanserleşmeye götüren hasarın temelinde, hücre çoğalmasını kontrol eden genlerdeki değişiklikler yatmaktadır. Bu DNA hasarı, hücre çoğalmasını uyaran genlerin ( dominant onkogenlerin ) aktivasyonu ya da hücre büyümesini baskılayan genlerin ( tümör supresor genler ) inaktivasyonu sonucu oluşabilmektedir.<sup>(16)</sup>

Akciğer kanserlerinde , hücrede çeşitli proteinler sentezlenmekte ve bunların bir kısmı sekrete edilmektedir. Bunlar arasında otokrin büyüme faktörleri , onkofötal markerler ve bazı peptid hormonlar bulunmaktadır. Bazı tümör proteinleri de hücre yüzeyinde görülmektedir; büyüme faktörü reseptörleri , major histokompetibilite antijenleri, onkofötal antijenler , diferansiasyon ve adezyon molekülleri gibi. Bu proteinlere karşı geliştirilen monoklonal antikorların tanı, evreleme ve tedavide uygulanabilme araştırmaları sürmektedir.

### Akciğer Kanserinde Onkogenler:

**myc ailesi :** C-myc protoonkogeni , avian myelocytomatosis retrovirüsünden izole edilen V-myc onkogeninin sellüler homologudur. Bu aileden diğer iki gen N-myc ve L-myc 'dir. C-myc 'in ürünü (kodladığı protein) hücre çoğalmasında rol oynayan kısa ömürlü nükleer bir fosfoproteindir.<sup>(16)</sup> Myc genlerinin aktivasyonu çoğunlukla amplifikasyon veya ekspresyon artışı sonucunda olmaktadır, mutasyon nadiren görülür.<sup>(16)</sup> SCLC 'da özellikle nöroendokrin fonksiyonu azalmış olan tiplerinde C-myc amplifikasyonu gösterilmiştir. Bu tümörler genellikle daha hızlı çoğalmakta , kemoterapi ve radyoterapiye daha dirençli olmaktadır. SCLC 'da kemoterapiden önce alınan tümör örneklerinde N-myc amplifikasyonunun %10-20 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Kemoterapi görmüş ve nüksetmiş hastalarda ise tüm myc genlerinin amplifikasyon oranı % 44 olarak bildirilmiştir. ( 25 olguda 5 C-myc, 3 N-myc, 3 L-myc amplifikasyonu ).<sup>(19)</sup> Noguchi ve arkadaşları 47 SCLC olgusunda myc ailesi gen amplifikasyonunu 11 olguda (% 23) bulmuşlar; bu amplifikasyonların bir kısmını primer tümörde değil fakat metastatik odaklarda saptamışlardır. Diğer yandan yaygın hastalık evresinde olanlarda , 10 kez daha fazla myc amplifikasyonu bulunan hastaların sağkalımının ; amplifikasyon görülmeyenlere oranla daha kısa olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tümör doku kültürlerinde amplifikasyon veya ekspresyon artışı , hasta tümör örneklerinden daha sık görülmektedir.<sup>(18)</sup>

Genel olarak ekspresyon artışı SCLC 'da amplifikasyondan daha sıktır. (%80-90) NSCLC 'da ise ; myc ailesi amplifikasyon veya ekspresyon artışı çok daha nadirdir. Hasta tümör örneklerinde ortalama % 10 olarak bildirilmiştir.<sup>(18)</sup> Sonuç olarak; myc gen ailesi amplifikasyonu SCLC 'da sıktır. Tümör oluşumundan çok , tümör progresyonu ile ilişkilidir. Ve kötü prognoz faktörlerinden biridir.<sup>(16,18)</sup>

**Ras ailesi :** Bu aktivasyonlar özellikle NSCLC'da bildirilmiştir. Ras protoonkogenlerinin H-ras , K-ras ve N-ras olmak üzere 3 tipi vardır. Bunların ürünü 21 kodonluk bir protein (p21) olup hücre membranının iç yüzünde lokalize olan ve büyüme sinyalinin iletiminde rol oynayan G-proteinleri ile ilişkilidir.<sup>(16,18)</sup> G-proteinleri iki şekilde bulunabilirler ; GTP 'ye bağlı olarak ve GDP 'ye bağlı olarak. Her iki form birbirine dönüşebilmektedir. Normal p21 GTPaz aktivitesine sahiptir ve GTP 'nin GDP 'ye dönüşümünü katalizler.<sup>(16)</sup> Akciğer tümörlerinde özellikle ras mutasyonları görülmektedir. Bunun en çok görüldüğü histolojik tip ise adenokanserlerdir.<sup>(16,18)</sup> Ras proteinlerindeki mutasyonlar en çok 12, 13 ve 61.inci kodonlarda görülmektedir. Adenokanserlerde en sık rastlanan mutasyon K-ras geni 12.nci kodonunda görülmektedir.<sup>(20)</sup>

Bununla birlikte bu mutasyonun saptandığı adenokanserler tüm grubun yarısından daha azdır. (% 17)<sup>(18)</sup> Mutant p21 ' de GTPaz aktivitesi yetersizdir ve büyüme sinyali GTP formunda hücrenin sürekli uyarılmasına neden olur.<sup>(16)</sup> Ras mutasyonlarının da tıpkı myc ailesindeki gibi tümör oluşumundan değil progresyondan sorumlu olduğu sanılmaktadır.<sup>(18)</sup>

Mabry ve arkadaşları ; H-ras genini SCLC hücrelerine transfekte ettiklerinde, bu hücrelerde NSCLC hücre fenotipiyle ilgili değişikliklerin ortaya çıktığını gözlemişlerdir. Örneğin; hücreler artık büyüme için gastrin / bombesin serbestleştirici peptide ihtiyaç duymamakta , buna karşılık fazla miktarlarda Epidermal Growth Factor reseptörü (EGF) ve Transforming Growth Factor Alpha ( TGF-alfa ) sentezlemektedirler.<sup>(21)</sup> Bunlar NSCLC 'da bir çok fenotipik özelliğin ras genlerine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

**Diğer onkogenler :** Akciğer kanserlerinde myc ve ras ailesi dışında diğer bir çok onkogen de araştırılmış olup, bunlar arasında NSCLC ' da c-erb-B2 (HER-2/neu) , SCLC ' da ise c-myc ve jun gen ekspresyonlarında artış bildirilmiştir.

Ayrıca daha seyrek olarak SCLC 'da kromozom 3p25 'te bulunan c-raf onkogeni delesyonu ya da amplifikasyonu bildirilmiştir.<sup>(22)</sup> Yine SCLC 'da c-kit onkogeni ile bunun ürünü olan reseptöre bağlanan Stem Cell Factor ( SCF ) 'ün aynı anda eksprese oldukları yayınlanmıştır.<sup>(23)</sup> Bunların her ikisi de hücrenin otokrin büyüme potansiyeli ile ilişkilidir.

### **Akciğer Kanserinde Tümör Supressor Genler**

**3.üncü kromozomun kısa kolundaki delesyonlar :** SCLC 'da ilk olarak 1982 ' de ABD National Cancer Institute'den Whang –Peng ve arkadaşları 3/3 tümör örneğinde ve 16/16 SCLC doku kültüründe 3.üncü kromozomun kısa kolunda , 3p (14-23) bölgesinde ortak bir delesyonun bulunduğunu bildirdiler. Daha sonra yapılan pek çok sitogenetik analiz sonucunda ortalama olarak % 66 oranında bu delesyonun görüldüğü bildirildi.<sup>(18)</sup> Son yıllarda moleküler tekniklerin geliştirilmesiyle çok daha duyarlı analizler yapılmaya başlandı. Bunlardan birisi olan RFLP ( Restriction Fragment Length Polymorphism ) analizi ile 3p (14-23) bölgesi delesyonu %100 olarak bildirilmektedir.<sup>(18)</sup> Bu çalışmalar 3.üncü kromozomun bu bölgesinde tümör supressor bir genin varlığı varsayımını desteklemektedir. Henüz kesin idantifiye edilmemiş olmakla birlikte aday genler ; beta-retinoik asit reseptör geni, çinko parmakları içeren genler ve protein tirozin fosfataz (PTP) – gamma genidir.<sup>(24)</sup> PTP-gamma geni hücre büyümesini

regüle eden tümör baskılayıcı bir enzim kodlamaktadır. Bu genlerin akciğer kanseri patogenezindeki rolleri henüz açıklık kazanmamıştır.

**Rb geni :** Retinoblastoma ile ilişkili olarak bulunan Rb tümör supressor geni ( 13q14 'te lokalize ) SCLC ' ların büyük bir kısmında ( >%95 ) kayıp veya anormal bulunmuştur. % 46.5 RNA ekspresyon anomalileri ve % 65 anormal Rb proteini bildirilmiştir.<sup>(18)</sup> NSCLC 'da ise bu oranlar ekspresyon anomalileri için % 12 ve anormal Rb proteini için % 22 ' dir. Anormal Rb geni taşıyan bireylerde nonokuler tümör , özellikle SCLC gelişmesi riski beklenenden 15 kat fazladır. Hücre büyüme kontrolünün kaybı SCLC patogenezinde son derece önemli görülmektedir.<sup>(18)</sup>

**p53 geni :** Kromozom 17p 'de lokalize p53 geni diğer önemli bir tümör supressor genidir. Kodlandığı ürün nükleer bir fosfoproteindir. Spesifik olarak DNA 'ya bağlanma ve transkripsiyonu etkileme özelliği vardır. Mutant olduğu zaman dominant onkogen özelliği taşıyarak normal halde tümör baskılayıcıdır .NSCLC 'da % 50 , SCLC 'da ise % 90 'dan fazla mutasyona uğradığı saptanmıştır. Mutasyona uğramış p53 proteini hücrelerde immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. NSCLC 'da özellikle kodon 150 ve 160 'da delesyonlar görülmesine karşın, kolon kanserinde 175.inci kodon mutasyonları daha sıktır ve bunun anlamı henüz bilinmemektedir.<sup>(16)</sup>

**Diğer kromozom delesyonları :** Akciğer kanserinde 3p 'nin dışında, kromozom 9p 'de interferon gen kümesi içinde ve ayrıca 5q 'da delesyonlar bildirilmiştir. 3p delesyonları ve p53 mutasyonları SCLC 'da çok erken dönemde , in situ karsinoma lezyonlarında bile görülebilmektedir.<sup>(16)</sup> Son yıllarda moleküler biyolojideki bu gelişmelerin kanser patogenezinin açıklamadaki büyük katkıların yanısıra, erken tanı ve moleküler bazlı tedavilerin ( gen tedavisi ) geliştirilmesinde de çığır açacağına inanılmaktadır. Rb geni ve p53 geni ile tümör hücrelerine yapılan transfeksiyon çalışmalarında neoplastik fenotipin baskılandığı gösterilmiştir.<sup>(25)</sup>

### **Akciğer Kanserlerinin Nöroendokrin yönü ve Büyüme Faktörleri**

SCLC 'da endokrin paraneoplastik sendromların görüldüğü uzun süredir bilinmektedir.

SCLC'da görülen endokrin sendromlar ADH salınımına bağlı Uygun ADH Salınımı Sendromu, ektopik ACTH salınımına bağlı Cushing Sendromu başta gelmektedir.

SCLC hücrelerinin nöroendokrin özellikleri elektron L-dopa dekarboksilaz sekretuar granüllerinin varlığı ile de gösterilmiştir. Geçen on yıl içinde SCLC hücrelerinde bulunduğu saptanan başlıca nöroendokrin markerlar şunlardır:

L-dopa dekarboksilaz , kromogranin -A , nöron spesifik enolaz (NSE), nöral hücre adezyon molekülü ( NCAM veya NKH-1) , synaptophysin , Leu-7, kreatin kinaz BB izoenzimi ( CK-BB ) , hipofizer polipeptid 7B2, somatostatin reseptörleri , Bombesin/Gastrin Releasing Peptid ( GRP ) , bradikinin, kolesistokinin , vazopressin vb.

SCLC 'in % 50-93 'ünde bu markerlar eksprese olurken NSCLC 'da bu oran % 40 'ı geçmez. Klinikte nöroendokrin işaretleyicileri olmayan SCLC vakalarının daha kötü prognozlu olduğu yönünde görüşler vardır.<sup>(18)</sup>

SCLC 'da GRP , İnsulin like Growth Factor-1 (ILF-1) ve transferrin en önemli otokrin büyüme faktörleridir.<sup>(24)</sup> Bradikinin, nörotensin, kolesistokinin, vazopressin gibi nöropeptidler hücreler arası kalsiyum konsantrasyonunda hızlı ve geçici bir yükselmeye neden olurlar. SCLC hücre proliferasyonu çeşitli peptidler aracılığıyla hem otokrin , hem parakrin uyarı ile olabilir. Bombesin / GRP potent bir büyüme faktörüdür. Bombesin analogları GRP reseptörüne bağlanarak tümör hücre büyümesini inhibe etmektedir. Aynı şekilde nöropeptid antagonistlerinin de ( P maddesi analogları gibi ) aynı şekilde inhibitör etkisi vardır. Bu faktörlerle ilgili araştırmalar devam etmektedir.

SCLC hücrelerinde G-CSF reseptörlerinin de bulunduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar G-CSF ile SCLC koloni oluşumunun arttığını göstermiştir. Bunun klinikte anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir.

NSCLC 'da ise major büyüme faktörü EGF 'dür. EGF reseptörünün epidermoid kanserlerde % 86, adenokanserlerde % 50 , large cell Ca'da % 55 oranlarında ekspresyonu söz konusudur. Nerve growth factor ve TGF-alfa da diğer faktörlerdir.

Akciğer kanserlerinde , hücre yüzey antijenlerine karşı yüzden fazla monoklonal antikor geliştirilmiştir. Bunların önemli kısmı NCAM 'e karşı oluşturulmuştur ve özellikle kemik iliğinde SCLC hücrelerini belirlemek ve kemik iliğini temizlemekte kullanılır.<sup>(18)</sup> SCLC 'da hem class I , hem class II MHC antijenleri ekspresyonunda azalma görülmektedir. NSCLC 'da ekspresyon daha azdır. Alfa ve gamma interferonların MHC antijen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

İmmun sistemin tümör hücrelerini tanınması açısından bu antijenlerin erken dönemde ekspresyonu önemlidir. İleri evre SCLC 'da interferonların bir etkisi görülmemekle birlikte , idame tedavisinde kullanıldığı zaman remisyon süresini uzattığı ileri sürülmektedir.

### Serum Tümör İşaretleyicileri

Akciğer kanserinde bir kısım proteinler sitoplazma ve hücre membranında ortaya çıktığı gibi bunların bir kısmı da sekrete edilmekte ve dolaşıma geçmektedir. SCLC 'da en çok çalışılan işaretleyicilerin başında NSE gelmektedir. Carney ve arkadaşları 5 serinin özeti olarak SCLC 'da yükselmiş serum NSE düzeyini % 75 olarak bulmuşlardır. Sınırlı evre hastalıkta bu oran % 57 , yaygın evre hastalıkta ise % 88 'dir. Bununla birlikte NSE , SCLC için spesifik değildir. NSCLC , prostat Ca'da da % 15 oranında yükselmiş olarak bulunabilir. NSE ile tedaviye cevap arasında ilişki vardır. Çok yüksek değerler kötü prognozla ilişkilidir.

Kromogranin-A SCLC vakalarında genel olarak % 65 ; sınırlı hastalıkta % 53, yaygın hastalıkta % 72 oranında yüksek bulunmuştur.<sup>(18)</sup>

CEA ( Carsino Embriyolojik Antigen ) SCLC ' lı hastaların genel olarak % 35 'inde ; sınırlı evrede % 23 , yaygın evrede % 50 yüksek bulunmuştur.<sup>(18)</sup> Bunların dışında CK-BB , dopa dekarboksilaz , NCAM , GRP de seruma geçer. Ancak henüz rutin uygulamaya girmemiştir.

NSCLC 'da ise en çok kullanılan işaretleyicilerden CEA % 34 , NSE % 15, Lewis X-i kan grubu antijeni % 55 ve serum alfa (1,3) fucosyl transferase % 76 oranında yüksek bulunabilmektedir. Ancak selim hastalıklarda da yükseklebilecekleri için bunların duyarlılıkları çok düşüktür.<sup>(18)</sup> Özellikle epidermoid kanserde önerilen iki yeni marker daha vardır. Bunlar SCC antigen ( Squamos Cell Carcinoma ) ile sitokeratin 19 'a karşı geliştirilmiş olan CYFRA-21 'dir. Her ikisinin de yüksek derecede özgül olduğu bildirilmektedir.<sup>(26)</sup>

Akciğer kanserleri içinde kökeni hakkında en çok tartışılan tümör tipi SCLC 'dir. Tümör hücrelerinde ilk kez Bensch nörosekretuvar granülleri göstermiş , Pearse APUD sisteme ait bir tümör olarak tanımlamıştır.<sup>(27)</sup>

Hücrelerde nörosekretuar filamentler gösterilmesi ; NSE ( Nöron Spesifik Enolase ) - Bombesin - Serotonin gibi peptid hormonların varlığı tümörün nöroendokrin prognozlu hücrelerden köken aldığını gösterir. Ancak hücrelerde endodermal yüzey antijenleri de mevcuttur. Ayrıca SCLC dışı akciğer tümörlerinde de nöroendokrin peptid hormonlar, nörosekretuar granüller ve katekolaminler gösterilmiştir. Bu bulgularla nöroendokrin programlı hücrenin bronş bazal hücresi olduğu söylenebilir.

Akciğerlerde granüler hücreler " K hücresi " ve " nöroepitelial cisim " olmak üzere iki formasyonda bulunur.

Ancak tüm çabalara rağmen SCLC ' in öncü bir lezyonu saptanamamıştır. Buna karşın SCLC vakalarında squamos in situ lezyonlar görülebilir.

SCLC ve NSCLC hücre kültürlerinden elde edilen sonuçlara göre , SCLC ' i NSCLC ' den ayıran özellikler : APUD hücre özellikleri , kromozom 3p ' deki özgün kromozomal anormallik, radyasyona yüksek duyarlılık ve monoklonal antikolarla belirlenen yüzey antijenlerindeki farklılıktır.<sup>(3)</sup>

### **KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR:**

Akciğer kanserlerinin belirti ve bulguları öncelikle tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve yayılmasına bağlı olarak değişir. Bölgesel yayılıma bağlı semptomlar, sistemik semptomlar ve paraneoplastik semptomlar olarak ortaya çıkar.<sup>(28)</sup>

SCLC , daha çok hiler ve parahiler yerleşim gösterir. Bu nedenle bronşial obstrüksiyona bağlı lokal semptomlar sık görülür.

Tümörün santral ya da endobronşial büyümesine bağlı olarak görülen semptomlardan ; öksürük major semptomdur ; % 75 sıklıkta görülür. Hemoptizi % 57 , obstrüktif dispne, wheezing, stridor , göğüs ağrısı , obstrüksiyona sekonder pnömoni gibi ortak semptomlar % 40 sıklıkta görülür.

Tümörün perifere doğru yayılımına bağlı görülen semptomlar ; plevra veya göğüs duvarı invazyonu sonucu görülen ağrı , restriktif dispne ; tümör kaviteye bağlı abse formasyonu şeklindedir.

Nonspesifik semptomlar ise kilo kaybı, anoreksi, halsizlik olup % 10-15 oranında görülürler.<sup>(29)</sup>

Intratorasik yapıların tutulumu spesifik semptomlar verir. Superior sulcus tümörleri lokal invazyon ile servikal ve torasik sinirleri tutabilir ; kol ve ulnar sinir ağrısı yapabilir.

Sempatik sinir tutulumu enoftalmi, miyozis, ptosis, ipsilateral terleme kaybı ; Horner Sendromu ile kendini gösterebilir.

Frenik sinir tutulumuyla diyafragma paralizisi ; sağ mediastinal lenf bezi tutulumuyla Vena Cava Superior Sendromu ; perikard tutulumuyla perikardiyal tamponad ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir.

Sol akciğer tümörlerinde laringeal sinirin daha uzun intratorasik uzanımında dolayı ses kısıklığı daha sık görülür.

Hastalık % 2 hastada kendini paraneoplastik sendromlarla gösterir. Bunlar:

**a) Sistemik Semptomlar :** Anoreksi, kaşeksi, ateş, baskılanmış immünite.

**b) Endokrin Semptomlar :** Hiperkalsemi ( Ektopik paratiroid hormon ), hiponatremi ( Uygunsuz ADH sekresyonu ), Cushing sendromu ( Ektopik ACTH ).

**c) İskelet Sistemi :** Parmaklarda çomaklaşma ( clubbing ) , hipertrofik pulmoner osteoartropati ( periostitis ).

**d) Nörolojik-Miyopatik :** Myastenik sendrom ( Eaton- Lambert Sendromu ), periferik nöropati , subakut serebellar degenerasyon , kortikal degenerasyon, polimiyozit, retinal körlük.

**e) Koagülasyon-Trombotik :** Gezici tromboflebit, Troussau sendromu ( Venöz tromboz), nonbakteriyel trombotik endokardit , Dissemine İntravascular Coagulation ( DIC ).

**f) Kutanöz:** Dermatomiyoit, Acantosis nigricans.

**g) Hematolojik :** Anemi, granülositoz, lökoeritroblastozis.

**h) Renal :** Nefrotik sendrom, glomerulonefrit.

Akciğer kanserinde tanı koydurucu işlemlere başlanmasını gerektiren en önemli laboratuvar bulgusu akciğer grafisinde tek, soliter kitle imajının görülmesidir. Akciğer grafisinde tümör ilk tesbit edildiğinde, doğal hikayesinin % 75 'ini tamamladığı tahmin edilmektedir.

### **TESHİS ÇALIŞMALARI:**

Bir akciğer grafisinde tek bir nodül görüldüğünde selim - habis ayrımını yapabilecek bir takım kriterler mevcuttur. Periferik bir nodülün selim olduğunu düşündürecek kriterler:

**\*Büyüme patterni.** İki yıl içinde belirgin büyüme göstermeyen lezyon selim kabul edilmelidir. Bu kriter ancak hastanın elinde eski grafileri mevcutsa geçerlidir.

**\*Kalsifikasyon.** Nodül içindeki kalsifikasyonu belirlemedeki en hassas tanı yöntemi bilgisayarlı tomografidir. Selim bir nodülde santral, mısır patlağı tarzında veya diffüz kalsifikasyon görülür. Kalsifikasyon oranının kitle büyüklüğünün en az % 10'luk bir bölümünü tutması gereklidir. 3 cm.den daha büyük ve spiküler uzantılar gösteren bir kitlede görülebilecek kalsifikasyon şüpheyle karşılanmalıdır.

**\*Kitle içinde yağ görülmesi.** Bu bulgu hamartom ve lipoid pnömonide görülür. Primer veya metastatik tümörde kitle içinde yağ bildirilmemiştir.

Bu özellikleri taşımayan ve 40 yaşın üzerindeki hastalardaki soliter nodüllere CT eşliğinde İİAB vakit geçirilmeden yapılmalıdır.

Primer akciğer kanserinin radyolojik bulguları 3 grupta toplanabilir:

#### **A-) Tümöre ait bulgular :**

1-Santral kitle, unilateral hiler büyüme (Primer tümör / Hiler LAP)

2-Periferik tümör, korona radiata / plevral kuyruk işareti / satellit lezyon gösteren soliter kitle.

3-Kalın duvarlı, düzensiz iç yapı gösteren kaviter kitle.

**B-)Tümörün distalinde görülen bulgular :** Santral tümörlerde görülür.

1-Golden' in S işareti. Kısmi atelektazi, postobstrüktif pnömoni ve santral kitle "S" tarzında tipik radyolojik görünümü oluştururlar."S"nin komponentleri kitlenin konveks konturu ile yükselmiş minör fissürdür.

2-Segmenter atelektazi.

3-Postobstrüktif pnömoni.

4-Mukus tıkaç bronkojenik karsinomla birlikte görülebilen bir tıkanma bulgusudur. V veya Y şeklinde , hilusa doğru uzanan kurvilineer opasiteler olarak görülür. Bunlar mukusla tıkalı genişlemiş bronş dallarıdır.

5-Kısmi obstrüksiyon sonucunda lokal havalanma artışı.

**C-) Tümörle birlikte görülen bulgular :**

1-Karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular LAP.

2-Lenfanjitis karsinomatosa.

3-Plevral effüzyon.

4-Kot,vertebra harabiyeti.

5-Pulmoner ana arter invazyonu, lobar, segmental dallar (%54) , ana pulmoner arter (%18).

6-Göğüs duvarı invazyonu.

7-Frenik sinir tutulumuna bağlı diafram yükselmesi.

8-Vena cava superior obstrüksiyonu.

9-Karşı taraf akciğere metastaz.

10-Uzak metastaz.( Karaciğer, surrenal, beyin, kemik ).

Radyolojik olarak SCLC 'ın ilk bulgusu , aynı taraf hiler veya mediastinal lenf metastazlarının oluşturduğu santral kitledir. Hastalık ilerledikçe mediasten diffüz olarak tutulur. CT 'de büyüyen lenf ganglionları pulmoner arter ve aortayı çevreleyen infiltran yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar. Bu büyük yumuşak doku kitlesi nekroz alanları gösterebilir , hava yollarına dıştan bası yapabilir. Plevral effüzyon olguların % 40 'ında görülür. Karşı taraf pulmoner nodüller, uzak organ metastazlarına ( Beyin , karaciğer, kemik, surrenal ) sıkça rastlanır.

### **Teshis için yapılacak çalışmalar:**

- 1-PA,lateral akciğer grafileri
- 2-Toraks CT
- 3-Toraks MRI
- 4-Radyoizotop işlemleri
- 5-PET
- 6-Pulmoner fonksiyon testleri
- 7-Balgam sitolojisi
- 8-Bronkoskopi
- 9-Torasik İİAB
- 10-Mediastinoskopi
- 11-Skalen lenf nodu biopsisi
- 12-Exploratif torakotomi
- 13-Metastatik bölgelerden biopsi
- 14-Kemik iliği biopsisi ve aspirasyonu
- 15-Tümör markerları

Toraks CT ; büyümüş lenf nodlarını saptamada, primer neoplazmın mediasten ve göğüs duvarına direkt yayılımını saptamada üstündür. Tedavi planlamasında oldukça faydalıdır. Mediastinal ganglion metastazlarını saptamada doğruluk oranı ortalama % 72 'dir. CT ve MRI 'ın mediastinal ganglionları belirlemedeki doğruluk oranı birbirine yakındır. Fakat CT 'de ganglionlar ayrı yapılar halinde seçilirken ; MRI 'de multiple ganglionlar tek bir ganglion kitlesi gibi algılanabilir. Ayrıca MRI kalsifikasyonları gösteremediği için , ganglion içindeki kalsifikasyonlar da görülemez. Bu nedenle granümatöz hastalığa sekonder LAP ile metastatik ganglion ayırt edilemez. Bunun yanısıra MRI , subkarinal ve aortopulmoner penceredeki ganglionları belirlemede CT 'den üstündür.

Toraks MRI ; nüks kanserlerin radyasyon fibrozisinden ayırımını sağlar. Özellikle büyük damar ve perikard invazyonunu saptamada değerli bir tanı yöntemidir.

Radyoizotop işlemleri ; karaciğer, dalak, kemik, beyin MR semptomlarına göre yapılır. SCLC 'da beyin metastazı riski yüksek olduğundan beyin MR rutin olarak yapılabilir.

PET ; kür olamayan tümörün yayılımının değerlendirilmesinde kullanılır. Malign dokuda glukoz uptake 'i glukoz analogları ile artmaktadır.

Pulmoner fonksiyon testleri ; cerrahi yapılacak hastanın durumunu veya hastanın radyoterapiye dayanıklılığını saptamada önemlidir.

Balgam sitolojisi ; en iyisi ,sabah erken alınan ilk balgamdan yapılan tetkikten elde edilendir. % 65.2 - % 75 hastada maligniteyi teşhis eder.Yapılan bazı çalışmalarda balgam sitolojisinin radyolojik bulgular ortaya çıkmadan çok daha önce ( 18-65 ay önce ) kanseri gösterdiği saptanmıştır. Sitolojik incelemenin pozitif prediktif değeri , özellikle risk grubundaki olgularda yükselmektedir. Örneğin ; 60 yaşında sigara içen bir erkek hastada balgamda tümör hücreleri bulunursa gerçek kanser tanısı % 98.7 olasılık taşırken ; aynı yaşta , sigara içmeyen kadın hastada pozitif balgam sitolojisinin doğru tanıyı gösterme olasılığı % 20.1 ' e inmektedir.

Bronkoskopi ; biopsi ve fırçalama hastaların % 86- 96 'sında doğru pozitif sonuçlar verir.Bu kombinasyon periferik lezyonların % 66 - 78 'inde , santral lezyonların % 86 'sında doğru sonuçlar verir. Bronkoskopide lezyonun makroskobik olarak görülmediği durumlarda , akciğerin her subsegmentinden lavajla ayrı ayrı örnekler alınır.

Torasik İİAB ; PA akciğer grafisinde görülen şüpheli , teşhis edilmemiş , periferik lezyonlu hastalarda floroskopik kontrol altında perkütan biyopsi yapılır. Endikasyonları:

- \* Akciğerlerde malignite şüpheli nodül , kitle ve konsolidasyon oluşturan lezyonların tanısında ,
- \* Mediastinal kitlelerin tanısında ,
- \* Hilus , mediasten , göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen hastaların evrelendirilmesinde ,
- \* Bronkoskopi ile tanı konulamayan akciğer kitlelerinde , PTİAB uygulanabilir.

Kontrendikasyonları mutlak değildir. En önemli iki komplikasyonu ;

- \* Kanama
- \* Pnömotoraks

Kanamaya sık rastlanmamasına rağmen ; bu komplikasyon bazen çok ciddi olabilir. Görülme sıklığı % 5-10 gibidir. Nodül çapı ne kadar büyük , ve yerleşimi ne kadar santral ise , kanama şansı o kadar fazladır. Kullanılan iğne çapı ve hekimin tecrübesi de bu komplikasyonun sıklığını etkilemektedir. Aspirasyon sırasında internal meme arteri gibi büyük damarların travması sonucu hemotoraks oluşabilir. İşlem sırasında veya sonrasında aspirasyon uygulanan nodülün çapının artması , kanamayı gösterir. Kanama diyatezi ve ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda gerekli önlemler alınmalıdır. Koagülasyon anormallikleri varsa ; trombosit süspansiyonu , taze

dondurulmuş plazma veya K vitamini verilerek biopsi öncesi bu durum düzeltilmelidir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kanama riski artmakla birlikte , özellikle hiler ve mediastinal lezyonların biyopsisi sırasında uygun görüntüleme yöntemleri kullanılarak büyük damarların kanaması önlenir.

Pnömotoraks ; genellikle tehlikeli boyutlara ulaşmaz. Sıklığı çeşitli serilerde % 5-61 olarak bildirilmiştir.<sup>(30)</sup> Fakat immun sistemi baskılanmış hastaların diffüz infiltrasyonlarında uygulanan ince iğne aspirasyonu sırasında oluşabilecek bir pnömotoraksın hasta tarafından tolere edilmesi zordur. Bu durumlarda hızla toraks tüpü uygulamak gerekir. Bülleri bulunan KOAH 'lı hastalarda uygulama CT altında yapılırsa , pnömotoraks riski azalır. Hastanın kooperasyonunun tam olmaması , relatif kontrendikasyon oluşturur. Aspirasyonu uygulayan kişinin tecrübesi arttıkça ; komplikasyon oranı hemen hemen yarı yarıya azalmaktadır. Pnömotoraksların çoğu biyopsiden sonraki 1 saat içinde saptanabilmektedir. Şüpheli durumlarda ekspiryum grafileri çekilmelidir. Perkütan aspirasyon sırasında hastaya % 100 ' lük oksijen verilmesinin pnömotoraks sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Klinik görünümü pnömotoraksın büyüklüğü ve hastanın solunum rezervi belirler.

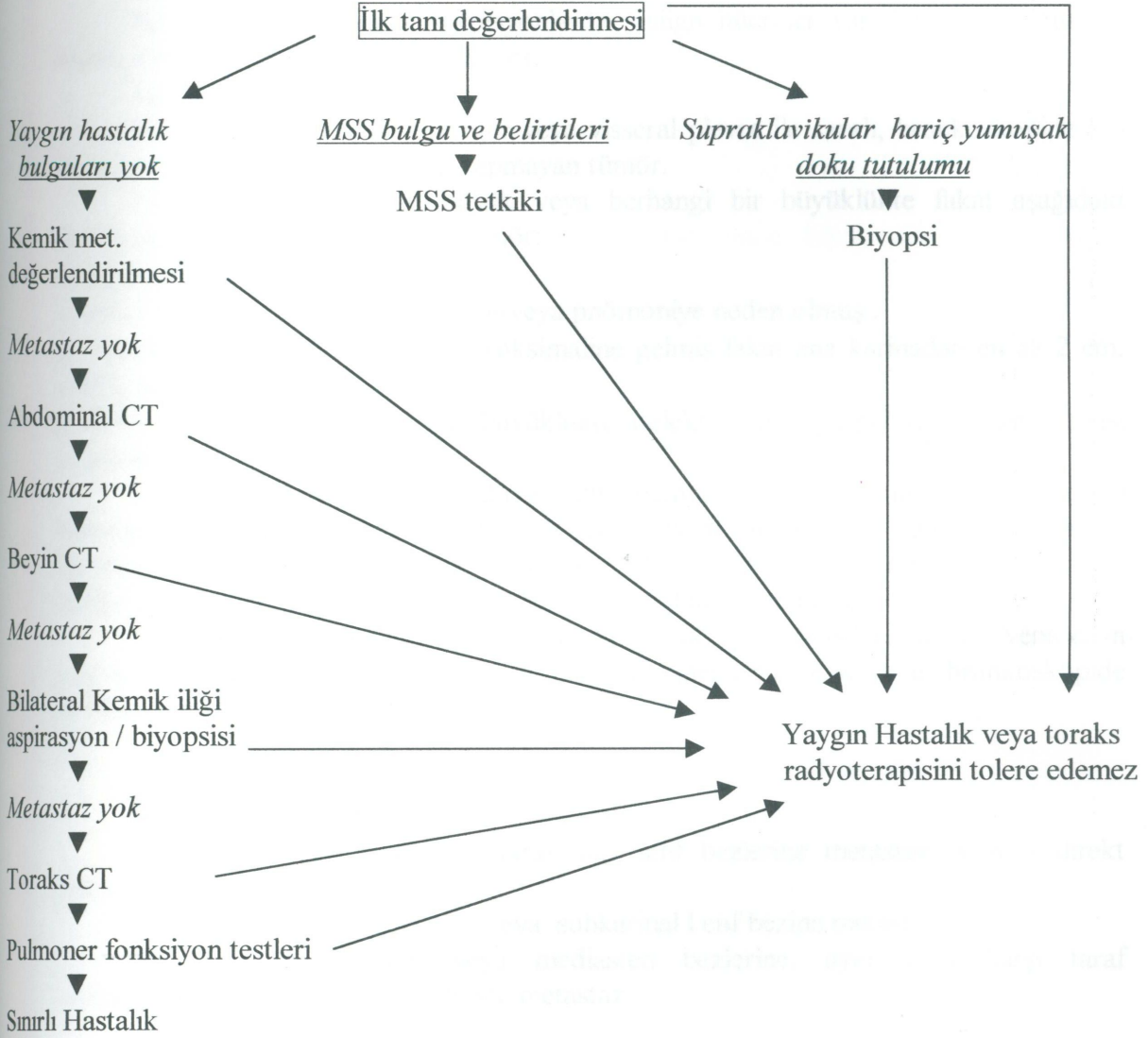
Son zamanlarda yapılan kemoterapiler sayesinde kemik iliği tutulum oranı % 20 ' lere düşmüştür. Bu durumu kanıtlamak için kemik iliği aspirasyonu ve biopsiler yapılmaktadır.

SCLC 'de NSE ( Neuron Spesifik Enolase ) % 75 pozitif ve kötü prognozla ilişkilidir. GRP ( Gastrin Releasing Peptid ) hem SCLC ve hem de NSCLC 'da yüksektir.CEA ( Carsino Embriyogenic Antigen ) NSCLC 'da % 30-45 oranında bulunur. Tüm bu markerlar BOS ' ta da ölçülebilir.

### **EVRELEME ve PROGNOZ:**

Hastalığın evresi , hastanın performans durumu ve tanı öncesi kilo kaybı SCLC 'da surviyi belirleyen dominant faktörlerdendir. Hastaların pek çoğunda kronik sigara alışkanlığına bağlı pulmoner kapasite azalması ; radyoterapi portları , cerrahi girişim ve kemoterapi yoğunluğunun belirlenmesinde sınırlayıcı bir faktördür.

**EVRELEMEDE YAPILMASI GEREKEN TETKİKLERİN ALGORİTMASI  
(NCI) <sup>(31)</sup>**



### **TNM Tanımlamaları:**

#### **T:Tümör**

**T0** : Tümör yok.

**Tx** : Bronkopulmoner sekresyonlarda malign hücreler var fakat radyolojik ve bronkoskopik olarak tümör görülemiyor.

**Tis** : In situ karsinom.

**T1** : 3 cm.den küçük , akciğer veya visseral plevra ile sınırlı, bronkoskopide lob bronşunun proksimaline invazyon yapmayan tümör.

**T2** : 3 cm. çapından büyük veya herhangi bir büyüklükte fakat aşağıdaki özelliklerden en az birini gösteren tümör:

- Visseral plevra invazyonu .
- Hiler bölgeye uzanan atelektazi ve/veya pnömoniye neden olmuş .
- Bronkoskopide lob bronşunun proksimaline gelmiş fakat ana karinadan en az 2 cm. uzaklıkta .
- Bir akciğer sahasından daha az büyüklükte atelektazi ve/veya pnömoni. Plevra sıvısı olmamalı .

**T3** : Parietal plevra , göğüs duvarı, diyafragma veya perikard invazyonu gösteren tümörler. Mediastinal plevrayı invaze etmiş fakat mediastene girmemiş tümör. Bronkoskopide karinaya 2 cm.den daha yakın fakat karinayı invaze etmemiş tümör. Bir akciğerin tümünde atelektazi ve/veya pnömoniye yol açmış tümörler.

**T4** : Mediastinal plevrayı geçip invazyona yol açan tümörler. Aorta , vena cava superior, myokard, özefagus, vertebra, ana pulmoner arter invazyonu, bronkoskopide ana karina invazyonu gösteren tümörler.

#### **N:Bölgesel lenf nodülü**

**N0** : Bölgesel lenf bezinde metastaz yok.

**N1** : Peribronşial veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve/veya direkt uzanım.

**N2** : Aynı taraf mediasten veya subkarinal lenf bezine metastaz.

**N3** :Karşı taraf hiler veya mediasten bezlerine, aynı veya karşı taraf supraklavikular, servikal lenf bezlerine metastaz.

#### **M:Uzak metastaz**

**M0** :Uzak metastaz yok.

**M1** : Uzak metastaz var.

**NOT** : M1 farklı ( ipsilateral veya kontrilateral ) lobda olan ayrı tümörü de içerir.

Evreleme basit olarak iki kategoride ele alınmalıdır : <sup>(32)</sup>

**I-Sınırlı Hastalık** : Aynı taraf hiler ve mediastinal lenf bezleri de dahil olmak üzere bir hemitoraksta sınırlı hastalık. Mediasten ve ipsilateral supraklavikular fossa gibi tolere edilebilir tek bir radyoterapi sahasıyla kapsanacak hastalık vardır. % 30-40 sıklıkta görülür.

**II-Yaygın Hastalık** : Sınırlı hastalık tanımını aşan tutulumun olması halidir. % 60-70 sıklıkta görülmektedir.

**Prognostik Faktörler** : <sup>(3)</sup>

Kesin prognostik faktörler: Hastalığın evresi  
Performans durumu  
Kilo kaybı

Kuvvetle muhtemel olan faktörler : Karaciğer, MSS, kemik iliği metastazı  
Uzak metastaz sayısı  
Primer tümör büyüklüğü  
İmmünite

İhtimal dahilinde olan faktörler : Kemik , yumuşak doku metastazı  
Histolojik subtip  
Paraneoplastik sendromlar  
Yaş ve cinsiyet  
Geçirilmiş pulmoner rezeksiyon  
Sigara içimine devam etmek

Önemsiz olan faktörler : Supraklavikular nodüller  
İpsilateral plevral effüzyon  
VCSS

60 yaşın altındaki hastalar , kadın cinsiyet iyi prognozu gösterir. Tedaviden önce 3 kilodan fazla kilo kaybı , kemik iliği ve MSS tutulumu kötü prognozu gösterir.

Radyoterapiye alınacak SCLC vakalarında evreleme için yapılması gereken işlemler:

- \* Fizik muayene.
- \* PA / lateral akciğer grafileri.
- \* Karaciğer fonksiyon testleri , Karaciğer US , Karaciğer BT.
- \* ALP, kemik semptomları varsa kemik sintigrafisi.
- \* Nörolojik semptomlar varsa BBT , MRI.
- \* Tam kan sayımı.
- \* Kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi.

Cerrahi planlanan SCLC olgularında klinik ve laboratuvar bulguları olmasa da ,rutin olarak ek evreleme araştırmaları yapılmalıdır.

SCLC 'da sınırlı hastalıklı olgularda 2 yıllık yaşam oranı % 20-25 ; yaygın hastalıkta ise hastaliksız 2 yıllık yaşama ulaşma nadirdir. <sup>(32)</sup>

1980 'lerden bu yana erken evre tümörlerde cerrahi tedavi ve buna eklenen kemoterapi ve/veya radyoterapi ile % 35-40 'lara ulaşan 5 yıllık yaşam oranı bildirilmektedir. Fakat cerrahi tedavinin kesin rolü hala araştırılmaktadır. <sup>(33)</sup>

## **TEDAVİ:**

Yüksek büyüme fraksiyonu ve hızlı büyümeye sahip olan SCLC , pek çok kemoterapotik ajana duyarlıdır. Kemoterapi ile, sınırlı hastalıkta complete cevap % 40-68 ; yaygın hastalıkta bu oran % 18-40 'tır.

Sınırlı SCLC 'in yaklaşık % 10 'u cerrahiye uygundur. Bu hastaların % 50 'si yalnızca kemoterapiye complete cevap verme şansına sahiptir. Bu nedenle cerrahi uygulandığında % 2-3 mortalite oranı, % 10-20 major komplikasyon oranı oluşabileceğinden cerrahi yaklaşım anlamsız görülmektedir.

Yüksek uzak metastaz insidansına sahip olduğu için medikal onkologlar irradasyonu şüpheyle karşılamaktadır. Bununla beraber irradasyon tümör kontrolünü artırır. Sadece kemoterapi uygulananlarda lokoregional nüks oranı % 75-80 iken , radyoterapi ve kemoterapi uygulananlarda %30-60 gibidir. <sup>(9)</sup>

### **SCLC 'DA CERRAHİ TEDAVİ:**

Hastalık belirlendiğinde ne kadar sınırlı olursa olsun , elde bulunan olanaklarla belirlenemeyen mikrometastazların varlığı ve buna bağlı olarak yalnızca cerrahi girişimin yaşam şansı kazandırmadığı hemen herkesce kabul edilmektedir. Cerrahi ve adjuvan kemoterapi sonucu 5 yıl yaşam , sınırlı hastalıklı SCLC 'da Toronto akciğer grubu tarafından % 41 olarak bildirilmiştir. Yaygın hastalık ta dahil edildiğinde bu oran % 31 civarındadır. Kerr cerrahi ve adjuvan kemoterapi uygulandığında SCLC ' lı hastaların aynı evredeki diğer akciğer kanserli hastalarla eşit survi sağlanabileceğini bildirmektedir.<sup>(35)</sup> Ancak bu hastalarda doğru evrelendirme olasılığının % 50 ' yi geçmediği de vurgulanmaktadır.

Akciğer kanserinde tümörün tam olarak çıkarılmadığı durumlarda , bazı özel durumlar dışında artmış bir yaşam beklentisi yoktur. Primer tümör veya metastatik ganglionların tam çıkarılmadığı vakalarda , yaşam beklentisi inoperable kabul edilerek rezeksiyon yapılmayanlarla ya da hiç ameliyat edilmeyenlerle eşittir.

Yetersiz rezeksiyonun sağlayabileceği yararlar radyoterapi, kemoterapi, antibiyotik, narkotiklerle eşdeğer olarak sağlanabilir. Hara ve arkadaşları tam olmayan rezeksiyonun yaşam süresine etkisi olmadığını gösterdiler. Rato ve arkadaşlarının çalışmaları da bu görüşü desteklemektedir. <sup>(36)</sup>

Bazı özel durumlarda brakiterapiyle yaşam şansı elde edilebildiği bildirilmiştir.<sup>(36)</sup> Burt ve arkadaşları mediastinal tutulum nedeniyle yetersiz rezeksiyon yapılan sınırlı sayıda hastada intraoperatif brakiterapi ile % 22 oranında 5 yıllık yaşam elde etmişlerdir.

### SCLC ' DA RADYOTERAPİ:

Standart tedavinin kemoterapi olduğu SCLC ' da tek başına radyoterapi ile elde edilen sonuçlar oldukça düşük olup, 2 yıllık sağkalım % 4 ve 3 yıllık sağkalım % 2 olarak bildirilmiştir.

Uzak metastazların sıklığı nedeniyle kemoterapiye ek olarak ; primer tümör bölgesine uygulanan radyoterapinin yeri tartışılmakla birlikte , radyoterapinin ışınlama sahası içindeki tümör kontrolünü arttırdığı ve radyoterapi sonrası olguların % 90 ' nda objektif primer tümör cevabı oluştuğu bilinmektedir. <sup>(37)</sup>

Buna karşın sadece kemoterapi uygulanan sınırlı hastalığa sahip SCLC ' lı olguların ise % 80 ' inde primer tümör bölgesinde progresyon izlenmektedir. 304 olguluk prospektif randomize bir çalışmada primer tümör bölgesindeki yineleme kemoterapi sonrası % 52 , kemoterapi ve radyoterapi sonrası ise % 35 olarak bulunmuştur. <sup>(37)</sup>

Sınırlı hastalığa sahip SCLC olgularında KT ve KT+RT sonuçlarını karşılaştıran retrospektif çalışmalar, kombine tedavi grubunda toraks içi yinelemelerin daha az geliştiğini ( %52 ve %33 ) ; genel sağkalımların benzer olduğunu, buna karşın 2 yıllık hastaliksız sağkalım değerlerinin kombine tedavi grubunda tek başına KT grubuna nazaran daha yüksek olduğunu belirtmektedir. <sup>(38)</sup> Fakat aynı çalışmalar kombine tedavi grubunda tedaviye bağlı yan etkilerin çok daha belirgin olduğunu da vurgulamaktadırlar.

KT ' ye , primer tümör bölgesine yönelik RT ' nin eklenmesinin, sınırlı hastalıklı SCLC olgularındaki sağkalıma etkisini araştıran 11 prospektif randomize çalışmanın 6 ' sında RT ' nin sağkalımı ve özellikle hastaliksız sağkalımı istatistiki anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. <sup>(38-48)</sup>

Bunn ' un çalışmasında ( 96 olgu ) siklofosfamid, metotreksat, lomustin, vinkristin, adriamisin ve prokarbazin den oluşan kemoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılan 4000 cGy /15 frx. radyoterapi ile 2 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım % 28 ve % 23 iken , aynı çalışmada sadece KT alan grupta bu değerler % 12 ve % 6 ' dır. (p=0.035) <sup>(38)</sup>

Perry ise ( 399 olgu ) siklofosfamid, adriamisin , etoposid ve vinkristin ile eşzamanlı olarak uyguladığı 5000 cGy/25 frx.radyoterapi ile 2 yıllık hastalıksız sağkalım değerlerini kombine tedavi grubu lehine olmak üzere % 25 ve % 8 olarak bildirmiştir. (p=0.009) <sup>(39)</sup>

4500 cGy /15 frx.aralıklı uygulama şeklindeki RT (split course) ile siklofosfamid, adriamisin ve vinkristin (CAV) ' den oluşan KT 'yi eşzamanlı olarak kullanan Birch ve Greco ' nun çalışmasında ( 369 olgu ) 2 yıllık sağkalım kombine tedavi grubunda % 29 , sadece KT grubunda % 21 bulunmuştur.(p< 0.05) <sup>(40)</sup>

291 olguluk diğer bir çalışmada eşzamanlı fakat dönüşümlü ( alterne ) olarak kullanılan RT ( 4000 cGy/14 frx.split course ) ve KT ( CAV ) ile % 28 , sadece KT ile %19 iki yıllık sağkalım elde edilmiştir.(p=0.03) <sup>(37)</sup>

Rosenthal ' in çalışmasında ( 84 olgu ) ise KT ( CAV ) bitiminden sonra verilen 4000 cGy /frx.RT ile % 15 , sadece KT ile de % 2 iki yıllık hastalıksız sağkalımlar bildirilmiştir.(p=0.003) <sup>(42)</sup>

Creech ' in KT ( siklofosfamid, lomustin, vinkristin )' yi takiben RT ( 5000 cGy /25 frx.) uygulaması ile yapılan 310 olguluk çalışmasında , sadece KT ve kombine tedavi gruplarında sırasıyla % 13 ve % 19 gibi 2 yıllık sağkalımlar bildirmiştir.(p=0.003) <sup>(43)</sup>

Çalışmacı	Hasta sayısı	KT	RT,KT ilişkisi	RT dozu	2 yıllık (%)sağkalım		
					KT	KT+RT	P
<i>Fark bulamayan çalışmalar</i>							
Osterlind *	145	CMVL	Eşzamanlı	40Gy/20 fr split	12	5	AD
Carlson *	48	POCC/ VAM	KTsonrası	55Gy/30fr	40	40	AD
Souhami *	130	VA/CM	KTsonrası	40Gy/20fr	12	14	AD
Nou *	56	CAMVL	KTsonrası	40Gy/20fr	17	24	AD
Kies *	93	VMEAC	KTsonrası	48Gy/22fr	28	35	AD
<i>Fark bulan çalışmalar</i>							
Bunn *	96	CML/ VAP	Eşzamanlı	40Gy/15fr	12	28	0.035
Perry *	399	CAEV	Eşzamanlı	50Gy/25fr	8	25	0.009
Birch *	396	CAV	Eşzamanlı	45Gy/15fr	21	29	<0.05
Perez *	291	CAV	Eşzamanlı	40Gy/14fr	19	28	0.03
Rosenthal *	84	CAV	KTsonrası	40Gy/20fr	2	15	0.003
Creech *	310	CML	KTsonrası	50Gy/25fr	13	19	0.003

KT:Kemoterapi RT:Radyoterapi fr:Fraksiyon AD:İstatistiksel anlamlı değil.

C: Siklofosfamid M: Metoterksat V: Vinkristin L: Lomustin P: Prokarbazin A: Adriamisin E: Etoposid.

Sınırlı hastalığa sahip SCLC ' da KT+RT ile sağkalımlarda istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkaran bu altı çalışmanın dördünde<sup>(38-41)</sup> RT kemoterapi ile eşzamanlı olarak ; ikisinde ise KT ' yi takiben kullanılmıştır. Eşzamanlı uygulama radyoterapidaki gecikmeyi engellerken , sağkalım yönünden önemli olan mikroskobik uzak metastazlar üzerindeki KT ' nin etkisini de azaltmamaktadır. Fakat KT ve RT 'nin birlikte uygulandığı olgularda akciğer ve özefagusu ait yan etkilerin de belirgin bir şekilde arttığı unutulmamalıdır.<sup>(38,44)</sup>

1989 yılında varılan uluslararası fikir birliğine göre sınırlı hastalığa sahip SCLC ' li olgularda RT ' nin sağkalıma etkisinin kesin fakat orta derecede olduğu kabul edilmiştir.<sup>(63)</sup>

SCLC tedavisinde KT ile birlikte kullanılan RT ' nin zamanını ( erken veya geç dönemde ) araştıran iki randomize çalışma mevcuttur.<sup>(39,41)</sup> Murray çalışmasında ( 308 olgu ) KT ' nin erken döneminde ortaya çıkabilecek, KT ' ye dirençli tümör hücrelerinin kontrolünün hastalık yayılımı açısından önem taşıdığı teorik düşüncesinden hareket edilerek, ilk KT kürünü veya altıncı KT kürünü takiben uygulanan RT ( 4000 cGy/15 frx ) ile erken ( 3. haftada ) veya geç dönem ( 15. haftada ) RT ' nin sağkalıma etkileri randomize olarak karşılaştırılmıştır.<sup>(39)</sup>

Çalışmada etoposid, sisplatin (EP) ile siklofosfamid, adriamisin, vinkristin ( CAV ) aralıklı olarak toplam 6 kür uygulanmıştır. Veya 6.ncü kemoterapi kürünü takiben uygulanan radyoterapi ( 4000 cGy/15 frx ) ile erken ( 3.ncü haftada ) veya geç dönem ( 15.nci haftada ) radyoterapinin sağkalıma etkileri randomize olarak karşılaştırılmıştır.<sup>(41)</sup> Üç yıllık genel ve hastalıksız sağkalım değerleri erken RT grubunda % 29.7 ve % 26 ; geç RT grubunda ise % 21.5 ve % 19 olarak verilmiştir.(p=0.008) Aynı çalışmada takip sırasında erken RT grubundaki olguların % 18 'inde beyin metastazı gelişirken , geç RT grubunda oran % 28 olması (p=0.042) erken RT 'nin beyin metastazı oluşumunu engellemede de olumlu etkisi olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

RT uygulama zamanı konusundaki diğer çalışmada ise Perry ; RT 'yi KT 'nin bir ( 1.ci kürü takiben ) veya dokuzuncu ( 4.cü kürü takiben ) haftalarında başlayacak şekilde randomize etmiş, fakat erken ve geç RT grupları arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulamamıştır. 3 yıllık sağkalım % 15 ve % 25' tir.<sup>(39)</sup>

SCLC 'lı olgularda tümör kontrolü için gerekli RT dozunun saptanmasına yönelik yapılan randomize bir çalışmada 3750 cGy /15 frx. ile 2500 cGy /10 frx. karşılaştırılmış ve lokal yineleme ilk grupta % 46 , düşük doz grubunda ise % 53 olarak verilmiştir. Bu konuda genel olarak kabul edilen doz 5000 cGy /25 frx., konvansiyoneldir.<sup>(45)</sup>

Konvansiyonel RT ' ye göre normal akciğer dokusu üzerindeki toksisiteyi arttırmaksızın lokal tümör kontrolünü arttırmayı amaçlayan Turrisi ; faz II prospektif bir çalışmada EP ile eşzamanlı olarak günde iki uygulama şeklinde ( 2x150 cGy ) hiperfraksiyone RT ( 4500 cGy /30 frx/ 15 tedavi günü ) uygulamıştır. 30 olguluk bu çalışmada % 93 tam cevap oranı ve % 57 iki yıllık sağkalım bildirilmektedir. EP ile 4500 cGy hiperfraksiyone RT ' nin kullanıldığı 25 ve 34 olguluk diğer iki faz II çalışmada da iki yıllık sağkalım değerleri % 62 ve % 47 olarak verilirken , bu üç çalışmada da radyasyon pnömonisinin ve özefagusu ait yan etkilerin çok düşük oranda gözleendiği özellikle belirtilmektedir.<sup>(46)</sup>

Sınırlı hastalığa sahip SCLC ' lı olgularda kullanılacak ideal RT sahasını araştıran Kies randomize bir çalışma ile KT öncesi tümör hacmini kapsayan geniş saha ile 2 kür KT sonrası rezidüel hastalığı kapsayan küçük saha RT ' yi karşılaştırmış ve toraks içi yinelemeler ve medyan sağkalım yönünden anlamlı fark bulamamıştır.<sup>(64)</sup>

SCLC ' lı olguların genel durumunun ve akciğerlerinin fonksiyonel kapasitesinin RT kararı verilmesinde önemli rol oynadığı unutulmamalı ve oldukça radyoduyar olan bu tümörlerin tedavisi sırasında, her hafta simülasyon yapılarak RT sahası kontrol edilmeli, gerektiğinde küçültülerek normal akciğer dokusu mümkün olduğunca radyasyonun yan etkilerinden korunmalıdır.

Sonuç olarak sınırlı hastalığa sahip SCLC ' lı olgularda EP şeklindeki KT ile eşzamanlı olarak kullanılan hiperfraksiyone RT , tümör kontrolü , yan etkiler ve hastalısız sağkalım yönünden en ideal tedavi olarak ortaya çıkmakta ve bu tedavi şemasının gerçek değerini araştıran randomize faz III çalışmalar gerekmektedir.

KT ile ancak % 15-30 tam cevap oranları bildirilen yaygın hastalığa sahip SCLC ' lı olgularda , KT ' ye primer tümör bölgesi radyoterapisinin eklenmesinin sağlayabileceği katkıyı araştıran randomize çalışmalar sağkalımda herhangi bir artış gösterememişlerdir. Yaygın hastalığa sahip olgularda RT ancak radyasyon amacıyla kullanılmaktadır.<sup>(65,66,67)</sup>

### **SCLC ' DA KEMOTERAPİ:**

SCLC ' lı olguların yarısından fazlasında tanı sırasında toraks dışına taşma belirtileri mevcuttur. Ve lokalize hastalık gibi görünenlerin çoğunda araştırıldığında gizli metastazlar saptanmaktadır.

Hastalığın erken yayılımı SCLC ' in sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Hastalığın sistemik olması ve sitotoksik ajanlara belirgin hassasiyetin bulunması nedeniyle SCLC ' in primer tedavisi kemoterapidir.

İlk kez siklofosfamidin hastalıkta etkili olduğu ve hastaların sağkalımlarını uzattığının gösterilmesinden sonra kemoterapi rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kombine rejimlerin tek ajana üstünlüğü saptandıktan sonra , kombine tedavi devri başlamıştır. Siklofosfamid 'e doksorubisin ve vinkristin ( CAV ) eklenmesi en etkili rejim kabul edilmiştir. Bu rejimle yüksek oranda cevap , sağkalımda uzama ve bir miktar uzun süreli sağkalım sağlanmıştır.<sup>(68,69)</sup>

Etoposid etkinliği saptanınca kombinasyonlara girmeye başlamıştır. Özellikle sisplatinle kombinasyonu ( EP ) çok etkili bir rejim olarak görülmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu kombinasyonla %50 cevap alınabildiği görülmüştür. CAV rejimine benzer sağkalım sonuçları vermesi, nisbeten daha az toksik olmasından dolayı EP rejimi SCLC ' da standart indüksiyon kemoterapisi haline gelmiştir. Özellikle bu rejim sınırlı hastalığı olanlarda ve bilhassa radyoterapi ile birlikte kullanıldığında çok etkilidir. Diğer rejimlere göre RT ile birlikte kullanılmaya en uygun rejimdir.<sup>(70,71)</sup>

SECSG ( Southeastern Cancer Study Group ) çalışmasında sadece yaygın hastalığı olanlarda CAV, EP ve dönüşümlü CAV/EP karşılaştırılmıştır. Sağkalım açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.<sup>(47)</sup>

Japonlar da her üç rejimi karşılaştırdılar ancak diğerlerinden farklı olarak sınırlı hastalığı olanları da çalışmaya aldılar. Yaygın hastalıklı grupta tedavi rejimleri arasında sağkalım bakımından fark bulamazken, sınırlı hastalığı olan grupta dönüşümlü tedavi lehine anlamlı fark bulmuşlardır.<sup>(72)</sup>

Yüksek doz CAV , standart doz CAV ile karşılaştırıldığında ( Siklofosfamid dozu %20-56 , doksorubisin dozu %18-75 artırılmıştır. ) cevap oranı artırılsa bile sağkalımda bir fark olmadığı saptanmış ; ayrıca hospitalizasyon gerektiren toksisitelere yol açmıştır.<sup>(48)</sup>

#### Randomize doz yükseltme çalışmaları <sup>(48)</sup>

	Tam cevap	Objektif cevap	Medyans sağkalım
YD-CAV	% 22	% 63	29.3 hafta
SD-CAV	%12	%53	34.7 hafta

YD:Yüksek doz SD: Standart doz

**Kullanılan kombine kemoterapi rejimleri ve dozları şöyledir:** <sup>(61)</sup>

**CAV (3 haftada bir)**

Cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1.gün
Doxorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1.gün
Vincristine	2 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1.gün

**CAE (3 haftada bir)**

Cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1.gün
Doxorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1.gün
Etoposide	50 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1-5.günler

**CAVE (3 haftada bir)**

Cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1. gün
Doxorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1. gün
Etoposide	60 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1-5. günler
Vincristine	1.5 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1. gün

**EP (3 haftada bir)**

Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1-3.günler
Cisplatin	25 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1-3.günler

**CMC<sub>c</sub>V (4 haftada bir)**

Cyclophosphamide	700 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1.gün
Methotrexate	20 mg/m <sup>2</sup>	PO. 18,21.günler
CCNU	70 mg/m <sup>2</sup>	PO. 1.gün
Vincristine	1.3 mg/m <sup>2</sup>	IV. 1,8,15,22. günler

**CAV/EP**

Yukarıdaki CAV ve EP rejiminin 3 haftada bir alternasyonu.

Tümör tedaviye cevap verip küçülürken büyüme fraksiyonunda artma olacağı ve regresyon oluşturmaya yeterli tedavinin , devamlı tümör cevabını sağlamada yetersiz kalabileceği varsayılmaktadır. Bundan dolayı standart indüksiyon kemoterapisinin ardından , kemoterapinin yoğunlaştırılması gerektiği ileri sürülmüştür. Standart indüksiyon kemoterapisi ile remisyona girenlere yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu ile geç yoğunlaştırma ( intensifikasyon ) çalışmaları yapılmıştır. Yüksek doz KT olarak tek başına siklofosfamid veya siklofosfamidle beraber etoposid, karmustin( BCNU ) verilmiştir. Ancak bu çalışmalar da hayal kırıklığı yaratmıştır.<sup>(73)</sup>

Diğer taraftan geç yoğunlaştıma uygulamaları daha iyi destek tedavileriyle , örneğin hemopoetik growth faktörlerle birlikte araştırılmaya devam edilmektedir. Bu tip uygulamalar özellikle sınırlı hastalıkta indüksiyon kemoterapisi ile tam cevap alınan olgularda araştırılmalıdır.

Yaşlı hastalarda yoğun kombine kemoterapilerin güçlük ve yetersiz kullanımı ile sağkalımın düşük olduğu görülmektedir. Bu durum seçilmiş bazı hastalar için daha uygun kemoterapilerin geliştirilmesine gerek göstermektedir. Bu uygulamaların ilki etoposid ile ilgilidir. Etoposid oral olarak uygulandığında kombine kemoterapilerle elde edilene yakın sonuçlar bulunmuştur. Ancak doz ve uygulama süresi bakımından ideal şekli hala bulunamamıştır.<sup>(74)</sup>

Ifosfamid tek ajan olarak SCLC ' da önceden tedavi edilmiş ve edilmemişlerde % 43 -76 arasında objektif cevap sağlamaktadır. Diğer taraftan hem etoposid hem de sisplatin ile sinerjik etkilidir. Ayrıca analogu olan siklofosfamide nazaran çok daha az miyelosupresyona neden olmaktadır. Sisplatin ve etoposidle birlikte ( VIP ) uygulandığında belirgin toksisite yanında EP ' ye nispeten tam cevap oranlarında artış dikkati çekmiştir.<sup>(75)</sup> Halen VIP ile EP karşılaştırmalı çalışmaları devam etmektedir ve bunlar ifosfamidin gerçek rolünü ortaya koyacaktır.

Tek ajan karboplatin ile SCLC ' da % 40 cevap alınabilmektedir. Sisplatin analogu olan karboplatinin nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisitesi sisplatine oranla azdır. SCLC ' li hastaların genellikle yaşlı ve başka medikal sorunları olması nedeniyle ilgi çekici bir ajandır. Karboplatin, ifosfamid ve etoposidin birlikte uygulanması ( İCE ) ilginç bir kombinasyon olarak düşünülmüştür. Ancak % 6-10 nötropeni ve trombopeniye bağlı toksik ölümlere neden olmuştur, ki bu diğer kombinasyonlarda bildirilenlerin çok üstündedir.<sup>(76)</sup>

Epirubisin ile daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda tek başına %33 -57 arasında cevap alınabilmektedir. Alınan bu cevap, doz ile ilişkilidir.<sup>(77,78)</sup> Düşük dozlarda ve önceden tedavi görmüşlerde daha az oranda cevap alınmaktadır. CAV kombinasyonunda doksorubisin yerine analogu epirubisin kullanılmasının en önemli avantajı ; miyelosupresif, kardiotoksik ve mukozit yapıcı etkileri az olduğundan daha yüksek dozlara rahat çıkılabilmektedir.

Yeni ilaçlarla yapılan çalışmalarda camptothecin türevi CPT-11 ve docetaxel SCLC 'da ümit verici olarak görülmektedir. Diğer yeni kullanılan ajanlar gemcitabine, navelbine, paclitaxel, topotecan 'dır.

Sonuç olarak ; SCLC tedavisi kemoterapidir. Ancak hala en iyi KT rejimi bilinmemektedir. Toplam 5-8 aylık tedavi süresi uygulanır. Kombine KT ile sınırlı vakalarda % 50 , yaygın hastalıkta % 20 ' nin üzerinde complete cevap vardır. Şimdilik EP rejimi nispeten en iyi rejim olarak görülmektedir. En önemli avantajı ; sınırlı hastalıkta radyoterapi ile birlikte kullanılabilmesidir. Yaygın hastalıkta böyle bir avantaja gerek yoktur. Bu hastalarda hastanın performansı ve beklentilerine göre etkili rejimlerden kullanım kolaylığı ve toksisitesi göz önüne alınarak , uygun KT tercih edilmelidir.

## TEDAVİDE KULLANILAN SİTOTOKSİK İLAÇLAR VE ÖZELLİKLERİ:

**CYCLOPHOSPHAMİDE:** 1958 yılında sentez edilmiş , tümör dokusuna spesifitesi oldukça yüksek olan bifonksiyonel nitrojen mustard 'dır. Nitrojen mustard 'ın N-metil bölümünün siklik fosfamid grubu ile yer değiştirmesiyle oluşur. Karaciğerde bir seri metabolik süreç sonunda fosfamid mustard ve akrolein olarak periferik dokularda sitotoksik etki gösterir. Yüksek doz barbitüratlar ve kortikosteroid kullanımı akut toksisiteyi artırır. Oral yoldan verince oldukça iyi tolere edilir, intravenöz uygulama ile de reaksiyon görülmez. Yarılanma ömrü 6-6.5 saat olup ; % 60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Oral verince yaklaşık 1 saatte maksimum plazma düzeyine ulaşır. Üriner ve gastrointestinal yolla atılır. SCLC tedavisinde gerek tek ajan olarak , gerekse kombinasyonlarda en çok kullanılmış ve kullanılmakta olan sitotoksik drug olup , en etkin druglar arasındadır.

Yan etkileri : Miyelosupresyon , steril hemorajik sistit ( Mesanede idrar içindeki ilaçtan ve onun "4-OH" metabolitinden **akrolein** oluşmasına bağlı olarak meydana gelir. Bu etkinin antidotu , **mesna** "2-Merkaptoetan sulfonat" ve **dimesna** 'dır. ) , mesane fibrozisi , mesane kanseri , hiponatremi , yüksek dozlarda perikardiyomiyopati ve kalp nekrozu , pulmoner fibrozis , gonadal displazi ve sterilite , teratojenite , akut nonlenfositik lösemi , immunsupresyon ve ikincil neoplazmlar.

**DOXORUBİCİNE ( Adriamycine):** Antrasiklin grubundan , anti-tümör etkili antibiyotiktir. Glikozidik yapısı , enzimatik ve asit katalizlenme özelliği nedeniyle oral yolla verildiğinde inaktif hale gelir. DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozar. Topoizomeraz-II- ' ye bağlı DNA yarılmaması ( cleavage ) yapar. Hücre membranının belirli içeriklerine bağlanma , sodyum-potasyum ATPaz inhibisyonu, serbest radikaller ve süperoksit formasyonu ve DNA interşalazyonu yoluyla etki yapan bir mantar olan "Streptomyces Peucetius" dan 1969 yılında izole edilmiştir. İntravenöz verildikten sonra, yarılanma ömrü 10 saattir. Plazma konsantrasyonundan daha yüksek hızla intrasellüler konsantrasyona ulaşır. Kan-beyin bariyerinden geçmez. Büyük kısmı karaciğerde metabolize olur ve safra yoluyla atılır. Bu nedenle karaciğer disfonksiyonu ve özellikle de bilirubin yüksekliği durumlarda doz modifikasyonu gerekir. Kalan az bir kısmı da böbreklerden atılır. SCLC 'da etkin bir ilaçtır.

Yan etkileri : Kemik iliği depresyonu , alopeci , kardiotoksisite , idrarın rengini geçici olarak kırmızıya boyamak , özefajit , tırnaklarda renk değişikliği. Kardiotoksik etkisi akut ve kronik olarak iki grupta incelenir. Akut etkisi EKG bozukluklarıyla kendini gösterir. Kronik etkisi ise ; kümülatif toksisite sonucu doza bağlı meydana gelir. Myokardda meydana gelen kronik zedelenme ; sarkolemmal sodyum-kalsiyum değiş tokuşunun bozulması , myokard hücrelerinin enerji metabolizmasının bozulması , antrasiklinin aşırı derecede serbest oksijen radikalleri oluşturması nedeniyle olmaktadır. Antrasiklinlere bağlı kalp yetmezliği digitale rezistandır.

**VINCRIStINE:** Vinca rosea linn , bitkisinden elde edilen bitkisel alkaloiddir. Vinka alkaloidleri , vindolin ve catharanthine yapıların asimetric indol türevlerinden oluşmuştur. Vinka alkaloidlerinin sellüler düzeydeki en belirgin etkisi hücre bölünmesini metafaz aşamasında durdurmasıdır. Ancak, en fazla S - fazındaki hücreleri etkiler. Oral yoldan verildiğinde absorbe olmadığından ; sadece intravenöz yolla verilebilir. İV.uygulamayı takiben dokulara bağlanır. Yarılanma ömrü 18 saattir. Karaciğerde metabolize edilir ve safra yoluyla atılır. SCLC 'da orta derecede etkili olduğu belirtilmektedir. En çok kullanılan , kombinasyonlarda en etkili ajanlardandır.

Yan etkileri : En önemli toksisitesi ekzoplazmik transportta mikrotubulus fonksiyonuyla etkileşim ve nöral sekreteruar fonksiyonun inhibisyonu nedeniyle oluşan nörotoksitedir. Nörotoksitede genellikle simetric olup , en belirgin klinik bulgu çene ağrısıdır. Aşil tendon refleksi kaybolur. Seyrek olarak diğer kranial sinirlere ait bozukluklar da ortaya çıkabilir. Otonom sinir sistemi belirtisi olarak abdominal kramplar , konstipasyon ve paralitik ileus ortaya çıkabilir. Mental bozukluklar, konfüzyon ve komaya kadar giden bozukluklar da bildirilmektedir. Fazla tahriş edicidirler. Ekstravazasyonu sellülit , flebit yapar. Teratojeniktir.

**ETOPOSİDE (VP-16-213):** Podophyllum peltatum bitkisinin kristalize bir eksraktı olan "epipodophyllotoxin" in sentetik bir türevidir. Lipofilik bir bileşiktir. Topoizomeraz-II- enzimini bloke eder. Kolşisin bağlanma noktalarındaki mikrotubuler proteinlere bağlanarak hücreleri metafazda durdurur. En fazla etkiyi S- fazındaki hücrelerde yapar. Oral yolla verildiğinde % 40-50 'si absorbe edilir. İntravenöz yolla verildiğinde plazmadaki yarılanma süresi 11.5 saattir. Büyük bir bölümü idrarla atılır. Cerebrospinal sıvıya % 10 oranında geçer. SCLC tedavisinde etkin antineoplastik ajanlardandır. Ayrıca sisplatinle birlikte SCLC tedavisinde sinerjik etkileşim gösterir.

Yan etkileri : En önemlisi nötropeni ve trombositopenidir. Bulantı , kusma , diare gibi gastrointestinal toksisiteler , alopesi , ateş , flebit , mukozit , orta şiddette periferik nöropati , anaflaktik reaksiyonlar görülebilmektedir.

CISPLATINE ( Cis-dichlorodiamminoplatinum, cis-DDP): Kanser kemoterapisinde kullanılan , metal koordinasyon komplekslerinin ilk elemanıdır. İlk olarak platinum elektrolitlerinin bulunduğu ortamda E.coli üremesinin inhibisyonunun gösterilmesiyle dikkati çekmiştir.( 1965 ) Aktif bileşik DNA, RNA ve proteinlerle çapraz kovalent bağlar yaparak , hücre ölümüne neden olur. Cis-DDP 'nin DNA ' ya bağlanma oranı DNA 'nın guanin-sitozin içeriğiyle doğru orantılıdır. Orta S-fazındaki hücreleri en fazla etkiler. İntravenöz yolla verildiğinde en fazla etkin olan formu , serbest formudur. İV. verilimden sonraki yarılanma süresi 59-73 saattir. Kan-beyin bariyerini çok az geçtiği belirtilmektedir. Major atılım yolu üriner sistemdir. Nefrotoksik etkisini azltmak için uygun bir diürez sağlanmalıdır. Bu şekilde yarılanma süresi de kısaltılmış olur. SCLC tedavisinde kullanılan en önemli antineoplastik ajanlardandır.

Yan etkileri : Doza bağımlı olan en önemli toksisitesi nefrotoksisitedir. Proksimal distal tubuluslarda nekroza sebep olur. 50 mg / m<sup>2</sup> uygulanan tek dozdan sonra % 30 oranında reversible nefrotoksiste bildirilmektedir. Şiddetli bulantı , kusma sıktır. Hipomagnesemi ve hipokalsemi de sıklıkla görülür. Özellikle çocuklarda elektrolitler moniterize edilmelidir. Myelosupresyon , geçici lökopeni ve trombositopeni olarak kendini gösterir. İç kulağı bozarak yüksek frekanstaki seslere karşı ( 4000-8000 Hz. Frekanstaki seslerde ) işitme kaybı ve tinnitus ile ortaya çıkan ototoksiste bildirilmiştir. Parestezi , optik nörit , EKG 'de S-T dalga değişiklikleri , karaciğer enzimlerinde yükselme , ateş , ayrıca % 1-20 oranında hipersensitivite reaksiyonları geliştiği belirtilmektedir.

CCNU (Lomustine, 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosürea): Oral yolla verilince oldukça yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Yarılanma ömrü 16-48 saat arasında değişir. SCLC tedavisinde tek ajan ve çeşitli kombinasyonlarla kullanılmış , orta derecede etkili kemoterapotiklerdendir. Lipofilik bir bileşiktir. Kan-beyin bariyerini oldukça yüksek oranda geçer. Bu özelliği nedeniyle son zamanlarda profilaktik kranyal irradiation ile beyin metastazlarının kontrolünde randomize çalışmalarda araştırılmaktadır.

Yan etkileri : Bulantı , kusma ,kemik iliği supresyonu , uzun süreli takipte mutajenite ve akut myelositik lösemi , az oranda pulmoner ve nefrotoksisite. Yaptığı lökopeni 4-6 haftada, trombositopeni 3-5 haftada en alt düzeye iner ve genellikle de 1-2 haftada düzelir. Teratojenik, mutajenik , karsinojenik etkileri vardır.

#### **Henüz SCLC tedavisinde etkinlikleri araştırılmakta olan ilaçlar :**

**CPT-11( Irinotecan ):** Suda eriyen camptotecin analogudur ve topoizomeraz -I- inhibitörüdür. İV. yolla kullanılır.

Yan etkileri : Myelosupresyon , anoreksi , alopeci ,bulantı , kusma , diare gibi gastrointestinal bozukluklar.

**Topotecan :** Bir topoizomeraz inhibitörü ve alkaloid camptotecin semisentetik analogudur.

Yan etkileri : Myelosupresyon ( özellikle nötropeni ) , alopeci , anoreksi , deri döküntüleri.

**Paclitaxel :** Porsuk ağacı kabuğundan elde edilir.Tubulin polimerizasyonunu bozarak hücreyi etkisiz hale getirir. İV. yolla kullanılır.

Yan etkileri : Myelosupresyon , aritmi , bradikardi ,hipersensitivite reaksiyonları , alopeci , periferik nöropati.

**Docetaxel :** Taxus baccata 'dan elde edilir.Hücre siklusunun M fazında etkir.Mikrotubuller üzerinde daha potenstir.İV. yolla kullanılır.

Yan etkileri : Myelosupresyon , hipersensitivite reaksiyonları , tırnak değişiklikleri , miyalji , mukozit .

**Vinorelbine:** Semisentetik bir vinka alkaloididir. Hücreyi G2 ve M fazında inhibe ederek etkisini gösterir. İV. yolla kullanılır.

Yan etkileri : Myelosupresyon , nörotoksisite , alopeci , bronkospasm.

**Gemcitabine:** Primidin deoksinükleozid analogudur. İV. yolla kullanılır.

Yan etkileri: Myelosupresyon , bulantı , kusma , pulmoner reaksiyonlar ( öksürük, dispne , plevral effüzyon ) , nörotoksisite.

## **İMMUNOTERAPİ:**

Bazı çalışmalarda SCLC ' lı hastalarda immüitenin bozuk olmasının prognozu olumsuz etkilediği saptanarak , immünoterapinin de bazı kanser türlerinde surviyi artırıcı yönde etkilerinin olmasından yola çıkılarak bu tedavi yaklaşımı uygulanmıştır. En yaygın kullanılan yöntem , BCG ile nonspesifik immüitenin artırılması çalışmalarıdır. Southwest Oncology Group un yaptığı geniş kapsamlı prospektif randomize bir çalışmada , KT-RT kombinasyonu uygulanan hastalarda çok az bir long-term hastaliksız yaşam avantajı sağlanmıştır. Anlamlı bir yanıt ya da survi artışı saptanmamıştır.<sup>(2,3)</sup>

BCG ' den başka immünoterapi amacıyla timozin ve alfa interferon kullanılmış ama olumlu sonuç alınamamıştır.<sup>(2)</sup>

SCLC ' da beslenme bozukluğu ve kilo kaybının prognozu olumsuz etkilediği saptanmış ve total parenteral beslenmenin surviye ve prognoza etkisi araştırılmıştır. 119 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada da olumlu bir sonuç gösterilememiştir.<sup>(2)</sup>

Diğer yardımcı tedavi yöntemi olarak metastazları azaltmak için antikoagülan etkisinden yararlanmak üzere Warfarin kullanılmış ama olumlu sonuç alınamamıştır.<sup>(2)</sup>

### **PROFİLAKTİK CRANİAL İRRADİYASYON (PCI) :**

SCLC ' lı hastalarda teşhis anında % 20 ; iki yıllık sağkalım halinde % 80 olarak bildirilen beyin metastazı oranları çalışmacıları radyoterapiyi profilaktik amaçlı kullanmaya yöneltmiştir.

Pedersen tarafından dokuz prospektif randomize çalışmanın sonuçlarını değerlendirmede ( 715 olgu ) PCI uygulaması ile beyin metastazı gelişme sıklığının % 22 ' den % 6 ' ya düştüğü bildirilmekte , fakat PCI ' in sağkalımı arttırmadığı da belirtilmektedir.<sup>(49)</sup>

Ayrıca PCI uygulanan olguların uzun takiplerindeki BBT tetkiklerinde tedaviye bağlı olabilecek değişikliklerin ve yan etkilerin de gösterilmesi PCI gerekliliği konusunda çalışmacıları daha dikkatli davranmaya mecbur etmiştir.

BBT ' deki değişikliklerin özellikle RT ile eşzamanlı olarak vinka alkaloidi ve nitrozüre grubu ilaçların kullanıldığı olgularda , RT doz / fraksiyon büyüklüğünün 200cGy ' in üzerinde uygulandığı olgularda oluşması ise dikkat çekicidir.

Sonuç olarak PCI 'in kullanımıyla ilgili görüşler: <sup>(2)</sup>

- 1-Kemoterapi ile tam cevap elde edilen olgularda uygulanmalıdır.
- 2-Kemoterapiyle eşzamanlı olmamak kaydıyla ve tercihen kemoterapi bitiminden itibaren yaklaşık 2 ay sonra başlamak üzere uygulanmalıdır.
- 3-Doz / fraksiyon büyüklüğü 200 cGy ve altında olarak 2400-3000 cGy total doz uygulanmalıdır.

Beyin metastazlı hastaların ortalama yaşam süresi 3-4 aydır. Palyatif kranial RT ' ye cevap verenlerde ortalama yaşam süresi vermeyenlere oranla 2 kat fazladır. Eğer beyin metastazı soliter ise cerrahi girişimle çıkarılabilir ; ardından radyoterapi yapılabilir.

PCI 'da Randomize Çalışmalar <sup>(62)</sup>

Çalışmacı	Hasta sayısı	Doz(cGy)	Başlangıç	Beyin relapsı olanlar %		P değeri
				PCI	No PCI	
Jackson et all	29	3000	1.gün	0	27	<.05
Maurer et all	163	3000	9.hafta	4	18	<.01
Hansen et all	109*	4000	12.hafta	9	13	AD
Beiler et all	54	2400	3.hafta	0	16	<.05
Cox et all	45	2000	1.gün	17	24	AD
Seydel et all	219*	3000	1.gün	5	20	<.005
Aroney et all	32+	3000	CR'da	0	27	AD
Eagan et all	30*	3600	20.hafta	13	73	<.05
Katsenis et all	35	4000	1.gün	12	44	<.05
Nüranen et all	49	4000	4.hafta	0	27	<.05
<b>Toplam</b>	<b>765</b>			<b>6</b>	<b>24</b>	

AD: Anlamli değil.

CR : Complete response.

\* : Sadece sınırlı hastalıklı hastalar.

+ : Sadece complete cevap verenler.

## SINIRLI SCLC TEDAVİSİNDE GENEL PRENSİPLER:

Performans statusu ile kombine KT ve RT ' den alınan yanıt açısından anlamlı ilişki yoktur.<sup>(50)</sup> Kombinasyon kemoterapisi , tek ajan tedaviden üstündür. Yanıt oranı , hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından kemoterapi + radyoterapi , sadece kemoterapiden üstündür.<sup>(50)</sup> Alterne kemoterapi rejimlerinin uygulanması ile tek rejimin uygulanması arasında fark yoktur.<sup>(51)</sup> Alterne tedavi ile ardışık tedavi uygulaması arasında survi ve yanıt farkı yoktur. Alterne tedavide doz azaltılması daha fazladır.<sup>(52)</sup> Erken toraks radyoterapisi uygulanmasında survinin geç radyoterapiden daha uzun olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. ( Cisplatinli KT rejimi ile )<sup>(53)</sup> Radyoterapinin erken dönemde ve birinci veya ikinci kemoterapi siklusunda kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanması önerilmektedir.<sup>(54,55)</sup> Tam yanıt alınan hastalarda profilaktik kranial radyoterapi, hastaliksız yaşam süresini ve toplam surviyi arttırmaktadır.<sup>(56)</sup>

Kemoterapide cisplatinli kombinasyonlar tercih edilmelidir. En uygun kombinasyon cisplatin + etoposiddir.(EP)<sup>(54,55,57)</sup> EP doz şiddetinin artması ile survi arasında ilişki bulunmamıştır. Kombinasyon kemoterapisi ve toraks radyoterapisi tercih edilmelidir.<sup>(54)</sup>

Hastalarda :

1-Eş zamanlı KT / RT yapılabilir.Yanıt oranları daha yüksektir, survi daha uzundur. Ancak toksisitesi fazladır.

2-Alterne KT / RT yapılabilir. KT 'ler arasında RT verilir. KT ' ler geciktirilmeden devam edilmelidir.

3-Ardışık KT / RT yapılabilir. KT 'ler tamamlandıktan sonra RT verilebilir. Toksisitesi en düşük olan tedavi şeklidir. KT 4-6 siklus verilir.

**Eş zamanlı toraks RT için aranması gereken kriterler :** <sup>(53,54,55,57)</sup>

- Performans statusu iyi olmalı.( Zamanının % 50 'den fazlasında yatağa bağlı olmamalı.)
- Evre I-IIIB hasta olmalı , ancak plevral effüzyon olmamalı.( Sadece CT ile saptanabilen ipsilateral effüzyon hariç) , hastalık aynı hemitoraksta olmalı , kontrlateral supraklavikular veya skalen lenf nodu tutulumu olmamalı , perikardial effüzyon olmamalı.

- Yaş < 65 olmalı.
- Önemli kardiyak hastalığı olmamalı.
- Solunum fonksiyon testleri yeterli olmalı :  $pO_2 > 50$  mmHg ve  $pCO_2 < 50$  mmHg veya vital kapasite  $> \% 45$  ve  $FEV_1 > \% 40$ .

Eş zamanlı tedavide özefajit ve miyelotoksisite gibi yan etkilerin daha fazla olması nedeniyle hastaların toksisite yönünden yakın takibi önemlidir.

#### Eş zamanlı KT / RT ( Erken RT ) :

Toraks RT 1. veya 2.nci kemoterapi bitiminden sonraki 3 gün içinde başlanır. Radyoterapinin yapıldığı dönemde iki siklus arasında 4 hafta , diğer sikluslar arasında 3 hafta olmalıdır. RT günde iki fraksiyon şeklinde arada en az 4 saat olacak şekilde verilebilir. Total 45 Gy , 30 fraksiyonda , 3 haftada verilmiş olur. Diğer bir uygulama yöntemi , 180 cGy / gün , haftada 5 gün, toplam 45 Gy olacak şekilde verilmesidir. RT sahası ,KT öncesi tümör bölgelerini içine alacak şekilde olmalıdır. Tümör ile RT sınırı arasında en az 1.5-2 cm. olmalıdır. Tüm mediasteninin RT sahasına dahil edilmesi zorunlu değildir. Mediasteninin ışınlandığı vakalarda tutulmayan akciğer sahasında sınır 1 cm. olmalıdır. Tam yanıt alınan vakalarda kranyal RT , tüm KT'ler tamamlandıktan sonra yapılır. 24 Gy, 10 fraksiyon, 2haftada.

KT şeması :

Cisplatine	80 mg / m <sup>2</sup>	1. gün
Etoposide (6 siklus)	80 mg / m <sup>2</sup>	1-3 gün

Veya

Cisplatine	25 mg / m <sup>2</sup>	1-3 gün
Etoposide (4 -6 siklus)	100 mg / m <sup>2</sup>	1-3 gün

Veya

Cisplatine	60 mg / m <sup>2</sup>	1. gün
Etoposide (4 siklus)	120 mg / m <sup>2</sup>	1-3 gün

### Alterne KT /RT veya Ardışık KT / RT :

Erken dönemde eş zamanlı RT uygulanmayacak hastalara yapılabilir. 4 siklus EP tedavisinden sonra toraks RT başlanır. Daha sonra 2-4 kür KT verilebilir. Burada uygulanacak ilaç dozları :<sup>(50,51,58)</sup>

Cisplatine 60-75 mg / m<sup>2</sup> 1.gün (veya 25 mg / gün x 3 gün )  
Etoposide 100-120 mg / m<sup>2</sup> 1-3.gün

KT en fazla 6 ay verilir.<sup>(57)</sup> Operasyon sırasında tanı konulan ve mediasten negatif hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Bu hastalara daha sonra KT uygulanır. ( Hastalısız vakalara profilaktik kranyal RT yapılır.)<sup>(56)</sup> Patolojik olarak tanı konulan evre I hastalarda , tüm evreleme işlemleri yapıldıktan sonra hasta cerrahiye verilebilir. Cerrahi sonrası KT ve profilaktik RT yapılabilir. Kemoterapi uygulandıktan sonra cerrahi yapılması araştırma konusudur.

### YAYGIN SCLC TEDAVİSİNDE GENEL PRENSİPLER

Kombinasyon kemoterapisinin 6 aydan uzun süreli verilmesinin yararı gösterilmemiştir.<sup>(56,59)</sup> KT 'de kullanılan rejimler :

EP veya EC ( Etoposide-Cisplatine veya Etoposide-Carboplatine )

CAV ( Cyclophosphamide 800 mg/m<sup>2</sup> , Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> q 3 hafta ).

Tam yanıt alınan seçilmiş hastalarda ( Başlangıçta hastalığı toraksta sınırlı fakat yaygın evre kabul edilen hastalarda ) profilaktik kranyal RT yapılabilir.<sup>(56)</sup>

VCSS 'nda tedaviye kemoterapiyle başlanır. Yanıt alınamayan vakalara RT başlanır.<sup>(60)</sup>

Beyin metastazı olan hastaya KT veya kranyal RT başlanır. Beyin metastazı asemptomatik ise RT geç dönemde verilebilir. Epidural metastazda tedaviye RT ile başlanır.<sup>(60)</sup> Kırılma riski yüksek olan kemik metastazlarında tedaviye palyatif RT ile başlanır.

Kemoterapiye cevapsız vakalarda ikinci seri KT denenebilir. KT tamamlandıktan sonra, 3-6 ay içinde relaps olan vakalarda ikinci seri KT uygulanabilir. KT tamamlandıktan sonra , 3- 6 aydan daha geç relaps olan vakalarda aynı KT rejimi kullanılabilir.

Malign plevral effüzyonu olan ve uzak metastazı olan vakalarda radyoterapi uygun bir tedavi değildir.

Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal RT 'nin çeşitli doz ve fraksiyonları ile kontrol altına alınabilir. Seçilmiş uygun vakalarda , hipofraksiyone RT ( 1-5 frx ) daha az zaman ve maliyetle ve az toksisite ile uygulanabilir.

## **KOMPLİKASYONLAR:**

SCLC tedavisinde uygulanan kombinasyon kemoterapilerinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen en önemli komplikasyon , miyelosupresyondur. Buna bağlı olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni görülür. Nötropeniye bağlı olarak ateş ve infeksiyon sık görülürken , trombositopeniye bağlı kanamalar oldukça ender gözlenir.

Febril epizodlar % 30 oranında , infeksiyon % 5 oranında , infeksiyona bağlı ölüm ise % 2 oranında gözlenmiştir. KT-RT kombinasyonlarının uygulandığı hastalarda miyelosupresyon daha şiddetli olur ve infeksiyona bağlı ölüm oranı da artar.( Özellikle eşzamanlı RT uygulamalarda ) PCI uygulanmasıyla bu toksisite daha da artacaktır.<sup>(2,3)</sup>

SCLC ' lı hastalarda kombinasyon KT ' si uygulanan ve long-term survi elde edilen hastalarda , akut myeloblastik lösemi gelişme oranı 2-3 yılda % 2-4 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda da Hodgkin hastalığının tedavisinden sonra gelişen kromozomal anomalilerin olduğu saptanmıştır. Özellikle bu bulgu prokarbazin ve nitrozüre kullanılan durumlarda artmaktadır.<sup>(2)</sup>

Tek başına KT uygulanan hastalarda sık olmamakla beraber ; özellikle metotreksat, siklofosamid ve nitrosüre kullanılan kombinasyonlarda pulmoner toksisite saptanmıştır. Lokoregional RT de eklenince pulmoner toksisite daha sık görülür.<sup>(2,5)</sup>

Akut tümör lizis sendromuna bağlı olarak hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi görülebilir. Serum elektrolitlerinin moniterize edildiği hallerde rutin allopurinol kullanmaya gerek yoktur. <sup>(2,3,5)</sup>

Tedaviye bağlı ölüm oranı lokoregional RT uygulanmasına bakmaksızın sınırlı hastalıklı hastalar için % 0-4 ; yaygın hastalıklı hastalar için % 2-8 ' dir. <sup>(2,3,4)</sup>

#### IV-MATERYAL ve METOD

Kliniğimize 01.01.1989-31.12.1997 tarihleri arasında toplam müracaat eden , akciğer kanseri tanısı almış hasta sayısı 2284 olup ; bu çalışmaya takipleri 6 ay ve daha uzun süreli olan 562 akciğer kanserli hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan da 112 'si küçük hücreli kanser histolojisine sahiptir.( % 19.9 ) SCLC histolojik tanıli hastalar ,retrospektif olarak irdelenmiştir.Tedavi modaliteleri ve bunların sağkalıma etkisi karşılaştırılmıştır.

İstatistiki olarak Ki-kare metodu kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 112 hastanın yaş ortalaması 55 olup ; en genç hasta 35, en yaşlı hasta ise 78 yaşındadır.

Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları şöyledir:

YAŞ GRUPLARI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
31-40 yaş	1	15	16
41-50 yaş	2	10	12
51-60 yaş	2	45	47
61-70 yaş	-	35	35
71 yaş ve üzeri	-	2	2
TOPLAM	5	107	112

**Tablo-1** : Hastaların dağılımı

Hastalarımızdaki sigara içme alışkanlığının dağılımı şu şekildedir:



1:Sigara içenler

2:Sigara içmeyenler

**Tablo-2** : Sigara içme alışkanlığı

Sigara alışkanlığı olanların alışkanlık süreleri :

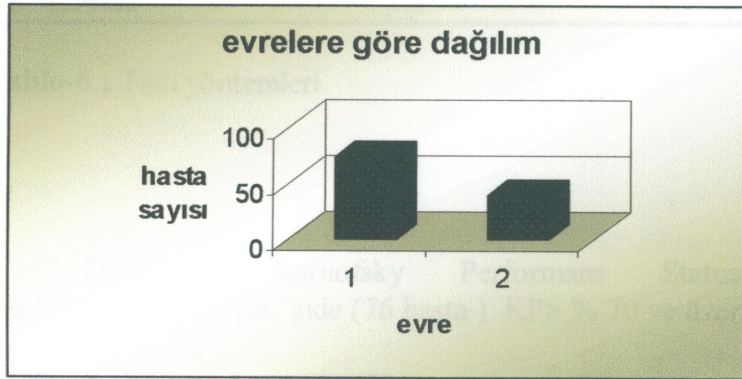
ADET/GÜN SAYISI	20 YILDAN AZ	20 YILDAN FAZLA
20adet/günden az	5	51
20adet/günden fazla	8	37

**Tablo-3** : Sigara içimi alışkanlık süreleri

Hastaların doktora başvurularındaki ilk semptomları şöyledir:

SEMPTOM	HASTA SAYISI
Öksürük.....	84
Hemoptizi.....	60
Dispne.....	47
Yan ağrısı.....	45
Ses kısıklığı.....	8
Boyunda kitle.....	9
Horner sendromu.....	1
Halsizlik.....	15
Kilo kaybı.....	15
VCSS.....	10
Diğer (Baş dönmesi,bulantı,kusma,ödem ).....	21

Hastaların evrelere göre dağılımları aşağıdaki gibidir:



1: Yaygın hastalık

2: Sınırlı hastalık

**Tablo-4** : Evrelere göre dağılım

Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre :

Zaman (ay)	0-3 ay	4-6 ay	6 aydan fazla
Hasta sayısı	77	28	7

**Tablo-5 :** Tanı konulana kadar geçen süre

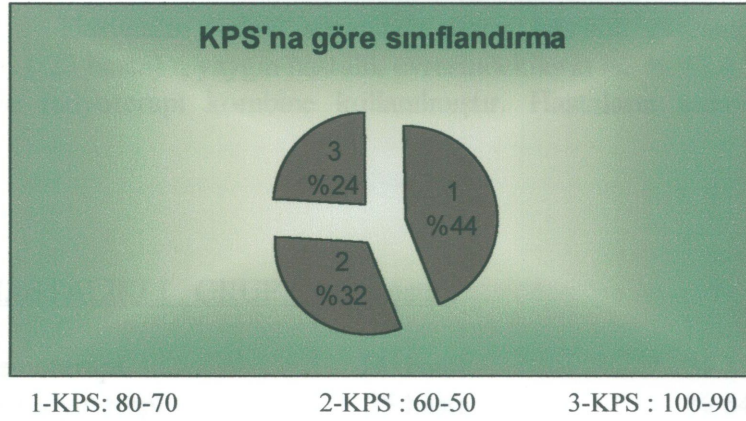
Tanı yöntemlerinin hastalara göre dağılımı şu şekildedir :

Tanı yöntemi	Hasta sayısı
Balgam sitolojisi	47
Bronkoskopi	35
LAP biopsi	19
Torakotomi	6
Torasentez	5

**Tablo-6 :** Tanı yöntemleri

Hastaların Karnofsky Performans Statusuna (KPS) göre sınıflandırılmasında , % 67.8 'inde (76 hasta ) KPS % 70 ve üzerinde bulunmuştur.

<u>KPS</u>	<u>Hasta sayısı</u>	<u>%</u>
100-90	27	24.1
80-70	49	43.7
60-50	36	32.2



**Tablo-7 : KPS ' na göre hastaların dağılımı**

Çalışmamızda 62 hastada metastaz gözlenmiş olup; 9 hastada ( % 14.5 ) multiple organ metastazı tesbit edilmiştir. Metastaz yerleri sıklık sırasına göre şu şekildedir:

Beyin.....	29 hasta ( % 46.7 )
Karaciğer.....	14 hasta ( % 22.5 )
Kemik.....	14 hasta ( % 22.5 )
Surrenal.....	10 hasta ( % 16 )
Cilt.....	3 hasta ( % 0.04 )
Karşı akciğere metastaz.....	1 hasta ( % 0.01 )

Primer tümör yerleşim yerine göre hastaların dağılımı :

Yerleşim yeri	Sağ akciğer	Sol akciğer	Toplam
Santral	56 hasta	43 hasta	99 hasta
Periferik	2 hasta	11 hasta	13 hasta
Toplam %	51.8	48.2	100

**Tablo-8 : Tümör yerleşim yerine göre dağılım**

Hastaların tedavi seçiminde sınırlı hastalık evresine sahip olanların % 64.2 'sinde ( 25 hasta) ; yaygın hastalık evresindekilerin ise % 42.4 'ünde ( 31 hasta) kemoterapi ve radyoterapi kombine kullanılmıştır. Hastaların tedavi seçimine göre dağılımı:

SINIRLI HASTALIKLI GRUP ( 39 hasta )

Tek başına kemoterapi	14 hasta	% 35.8
Kemoterapi + radyoterapi	25 hasta	% 64.2

YAYGIN HASTALIKLI GRUP ( 73 hasta )

Tek başına kemoterapi	42 hasta	% 57.8
Kemoterapi + radyoterapi	31 hasta	% 42.4

Sınırlı hastalığa sahip 39 hastada yapılan tedavi modalitelerine göre genel sağkalım oranları şöyle bulunmuştur:

Tek başına KT.....	14 hasta.....	11.4 ay
KT + RT.....	25 hasta.....	13.8 ay

Kombine tedavi uygulanan ( KT + RT yapılan) hastalarda sağkalımda, tek başına KT yapılan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.(p=0.0001)

Yaygın hastalığa sahip 73 hastada ise sağkalım oranları şöyledir:

Tek başına KT.....	42 hasta.....	6.4 ay
KT + RT.....	31 hasta.....	7.1 ay

Yaygın hastalıklı hastalarda kemoterapiye radyoterapi eklenmesiyle, sağkalım oranlarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.(p=0.591)

Çalışmamızda sıklıkla kullanılan kemoterapi tedavi protokolleri :

1-Alterne tedavi şeması : (28 günde bir )

<u>Tek kürler:</u> Vincristine	1.4 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1. gün
Epidoxorubicine	40 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1 ve 2. günler
Cyclophosphamide	500 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1 ve 2. günler
<u>Çift kürler:</u> Cisplatine	50 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1 ve 2. günler
Etoposide	120 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1 ve 2. günler

2-EP tedavi şeması : (28 günde bir )

Cisplatine	50 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1 ve 2. günler
Etoposide	120 mg / m <sup>2</sup>	IV. 1. ve 2.günler

Alterne tedavi yapılan 76 hastada genel sağkalım süresi 11.6 ay ; EP yapılan 32 hastada ise bu süre 10.6 ay bulunmuştur. İki tedavi protokolü arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.( p=0.687 )

Çalışmamıza dahil edilen 112 SCLC hastasının 56 'sına RT + KT uygulanmış olup ; hastaliksız sağkalım 7.4 ay , genel sağkalım ise 13.8 ay bulunmuştur. Sadece KT yapılan 56 hastada ise hastaliksız sağkalım 6.1 ay ; genel sağkalım ise 9.8 aydır. Bu iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. (p=0.005 )

Sınırlı hastalığa sahip hastalara uygulanan tedavi protokolü ve sağkalım :

	Yalnız KT yapılan hasta sayısı	KT +RT yapılan hasta sayısı
Alterne tedavi yapılan	10	18
EP tedavisi yapılan	4	7
Ortalama genel sağkalım (Ay)	11.4	13.8

**Tablo-9 :** Sınırlı hastalıkta uygulanan tedavi protokolü ve sağkalım

Sınırlı hastalığa sahip 39 hastadan tek başına kemoterapi yapılanların 10 ' una alterne tedavi , 4 ' üne EP tedavisi uygulanmıştır. Ortalama genel sağkalım 11.4 ay olarak bulunmuştur.

Kombine KT + RT yapılan 25 hastadan 18 ' ine alterne tedavi , 7 ' sine ise EP tedavisi yapılmıştır. Ortalama genel sağkalım 13.8 ay bulunmuştur.

Alterne tedavi yapılan ; sınırlı hastalığa sahip 28 hastadan 18 ' i ( % 64 ) complete cevap , 9 ' u ( % 32 ) parsiyel cevap vermiş ve 1 tanesi de ( % 4 ) stasyonere kalmıştır.

EP tedavisi uygulana 11 hastadan 7 ' sinde ( % 63 ) complete cevap, 4 'ünde ( % 37 ) ise parsiyel cevap saptanmıştır.

Sınırlı hastalıkta complete cevap (CR) oranı % 63.5 ' tir.

Sınırlı hastalığa sahip hastaların 25 tanesine KT+RT yapılmış olup ; 3 kür KT + RT + 3 kür KT ( sandviç tedavi ) yapılan hasta sayısı 10 'dur. Kemoterapiler bittikten sonra RT yapılan hasta sayısı 6 tane ; Simültane KT + RT aynı anda yapılan hasta sayısı ise 9 tanedir.

Yaygın hastalığa sahip hastalara uygulanan tedavi protokolü ve sağkalım:

	Yalnız KT yapılan hasta sayısı	KT+RT yapılan hasta sayısı
Alterne tedavi yapılan	30	21
EP tedavisi yapılan	12	10
Ortalama genel sağkalım süresi	6.4 ay	7.1 ay

**Tablo-10:** Yaygın hastalıkta uygulanan tedavi protokolü ve sağkalım

Yaygın hastalığa sahip 73 hastadan , tek başına kemoterapi yapılanların 42 ' sinden 30 tanesine alterne tedavi , 12 tanesine EP yapılmıştır. Ortalama genel sağkalım 6.4 ay bulunmuştur.

Kombine KT + RT yapılan 31 hastadan 21 ' ine alterne tedavi , 10 hastaya ise EP yapılmıştır. Ortalama genel sağkalım 7.1 ay olarak bulunmuştur.

Alterne tedavi yapılan yaygın hastalığa sahip 51 hastadan 11 ' inde ( % 21.5 ) complete cevap , 15 ' inde ( % 29.4 ) parsiyel cevap , 23 ' ünde ( % 45 ) progresyon saptanmış ve 2 ' si ise ( % 3 ) stasyoner kalmıştır.

EP tedavisi yapılan 22 hastadan 5 ' inde ( % 22.7 ) complete cevap, 8 ' inde ( % 36.3 ) parsiyel cevap , 9 ' unda ise ( % 40.9 ) progresyon saptanmıştır.

Yaygın hastalıkta CR oranı % 22.1 ' dir.

Yaygın hastalıklı hastalardan 31 ' ine KT + RT yapılmış olup ; beyin metastazına yönelik irradiation yapılan hasta sayısı 29 ' dur. Bunlardan 8 ' inin hastalığı kemoterapiler sırasında tesbit edilmiş ve tümüne 10 frx.da 3000 cGy palyatif radyoterapi uygulanmıştır. 14 hastada kemik metastazı , bunların da 10 'unda multiple metastaz tesbit edilmiştir. Bunlardan 8 ' i vertebralarda , 4 ' ü iliak kanatlarda , 2 ' si femurda olup ; 10 frx.da 3000 cGy palyatif radyoterapi ile tedavi edilmişlerdir.

#### **Uygulanan radyoterapinin özellikleri :**

Kliniğimizde radyoterapi ile tedavi edilen hastalara , karşılıklı paralel alanlardan primer tümör bölgesi ve mediastinal lenf nodları bölgelerine irradiation Co-60 cihazlarıyla yapılmıştır.( Gammatron-S ve Alcyon )

Sınırlı hastalıklı evredeki 39 hastadan 25 ' ine RT uygulanmıştır. Bu hastaların tedavi dağılımları şu şekidedir:

4 hastaya 30 fraksiyonda , 200 cGy / gün toplam 6 haftada 6000 cGy konvansiyonel irradiation uygulanmıştır. ( Primer tümör ve mediastene 5000 cGy ; Primer tümöre 1000cGy boost şeklinde.)

8 hastaya 25 fraksiyonda , 200 cGy / gün toplam 5 haftada 5000 cGy konvansiyonel RT uygulanmıştır.

3 hastaya 27 fraksiyonda , 170 cGy / gün toplam 5.5 haftada 4590 cGy irradiation uygulanmıştır.

2 hastaya 21 fraksiyonda , 200 cGy / gün toplam 4 haftada 4200 cGy irradiation uygulanmıştır.

2 hastaya 23 fraksiyonda , 170 cGy / gün toplam 4.5 haftada 3910 cGy irradiation uygulanmıştır.

6 hastaya 10 fraksiyonda , 300 cGy / gün toplam 2 haftada 3000 cGy split course irradiation uygulanmıştır.

Dozlar orta hat dozu olarak verilmiş olup ; derinlik her alan için toraks ön-arka uzunluğunun yarısı olarak ölçülmüştür. Radyoterapi haftada 5 gün süreyle uygulanmış , hafta sonları ( cumartesi ve pazar günleri ) tedavi uygulanmamıştır.

Yaygın hastalıklı evrede bulunan hastaların, başvurdukları andan itibaren metastazları mevcut olup , 31 hastaya kemoterapi ile birlikte palyatif radyoterapi yapılmıştır.

Beyin metastazı tesbit edilen 29 hastaya , 10 fraksiyonda 300 cGy / gün toplam 3000 cGy iki lateral alandan cranial irradiation yapılmıştır.

14 hastada kemik metastazı tesbit edilmiş ve bunların 10 tanesinde multipl metastaza rastlanılmıştır. Kemik metastazlarından 8 'i vertebralarda , 4 'ü iliak kanatlarda , 2 'si femurda tesbit edilerek ön-arka alanlardan 300 cGy / gün 10 fraksiyonda 3000 cGy irradiation ile tedavi edilmiştir. Bu hastalara radyoterapi ve kemoterapiden başka Bifosfonatlar da ( Pamidronate İV. ) 21 günde bir 60 mg dozda uygulanmıştır.

## V- TARTIŞMA ve SONUÇ :

01.01.1989-31.12.1997 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden 2284 primer akciğer kanseri tanısı alan hastadan 6 ay ve daha uzun süreli yaşamış olan 112 ' si SCLC histolojili olup ; çalışmaya dahil edilen ( 562 hasta ) toplam hasta sayısına oranı % 19.9 ' dur. Bu oran literatürdeki verilerle uyumludur.<sup>(2,3,4,5)</sup>

112 hastanın Kadın / Erkek oranı : 1 / 21.5 olup , literatürde belirtilen 1 / 3 oranından oldukça düşüktür.<sup>(2)</sup> Bunun sebebi ; ülkemizdeki kadın popülasyonda sigara içme alışkanlığının azlığı ve SCLC histolojik tipinin sigarayla ilişkisinin kuvvetli olmasındandır. Nitekim olgularımızdan sigara içmeyen 11 hastanın 4 ' ü de kadındır.

Hastaların 82 ' si 51-70 yaş grubundadır ve olguların % 73.2 ' sini meydana getirir. Literatürde bu hastalığın görülme sıklığı pik intervalı 51 yaş ve üzeridir.<sup>(2,5)</sup>

112 hastanın 101 'inde ( % 90.2 ) sigara içme alışkanlığı mevcuttur. Bu oran literatürde belirtilen primer akciğer kanserlerinin sigara alışkanlığı ile ilişkisi kesin belirlenmiş iki histolojik tipten birinin SCLC olduğunu destekler niteliktedir.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Literatürde de belirtildiği gibi SCLC santral yerleşimli primer akciğer kanseri olup ; bu oran bizde 99 / 112 'dir. ( % 88.4 )

SCLC ' li hastalarda en sık görülen başlangıç semptomunun " öksürük" olduğu literatürdeki pek çok çalışmada belirtilmektedir. Bizim serimizde de 84 hastada ilk semptom olarak saptanmıştır. ( % 75 )<sup>(2,4,5)</sup>

Santral yerleşimli akciğer kanserlerinde balgam sitolojisi çoğunlukla pozitif sonuç verdiğiinden , hastalığın histolojik olarak verifiye edilmesinde sıklıkla kullanılan bir tanı yöntemidir. Çalışmamızda 47 hastaya ( % 41.9) balgam sitolojisi ile tanı konulmuştur.

SCLC ' in sağ ve sol akciğerde yerleşimi yaklaşık olarak eşittir. 58 hastada ( % 51.8 ) lezyon sağ akciğerde ; 54 hastada ( % 48.2 ) ise sol akciğerdedir.<sup>(2,4,5)</sup>

1970 ' li yılların başında lokal tedavi modalitelerinin , klinik olarak sınırlı hastalıkta bile sistemik hastalık nedeniyle başarısız kaldığı anlaşılmıştır. Bu yıllarda önceleri lokal tedavi modalitelerine adjuvan olarak uygulanan tek ajan kemoterapide başarı elde edilmesiyle başlayan gelişme, modern kombinasyon kemoterapileri ve yeni etkin ajanların bulunması kemoterapiyi standart tedavi modalitesi haline getirmiştir. Ancak 80 'li yılların ikinci yarısında kombinasyon kemoterapilerinin lokal hastalığı kontrol etmede başarısız kaldığı anlaşılmıştır. Bu durum lokal tedavi modalitesi olarak etkinliği bilinen radyoterapiyi yeniden gündeme getirmiştir. Biz de sınırlı hastalıklı SCLC vakalarımızın 25 ' inde ( % 64.2 ) sistemik multiajan kemoterapisine ilave , lokoregional tedavi modalitesi olarak radyoterapiyi kullandık.<sup>(8)</sup>

Alterne tedavi yapılan 76 hastada genel sağkalım süresi 11.6 ay ; EP tedavisi yapılan 32 hastada ise 10.6 ay bulunmuştur. Bu iki tedavi protokolü arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (  $p=0.687$  )

Çalışmamızdaki radyoterapi yaklaşımı tedavi başlangıcında dispne, hemoptizi veya primer tümör gerisindeki akciğer alanlarında atelektazi bulunup bulunmamasına bağlı olarak farklılık göstermiştir. İrdelediğimiz tüm hasta grubunu ele alınca, RT+KT uygulanan 56 hastanın hastaliksız sağkalım süresi 7.4 ay ; genel sağkalım ise 13.8 aydır. Sadece kemoterapi yapılan 56 hastada ise hastaliksız sağkalım 6.1 ay ; genel sağkalım 9.8 ay olup ; bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. (  $p=0.005$  )<sup>(8)</sup>

Sınırlı hastalığa sahip 39 hastanın ; RT+KT yapılan 25 ' inde sağkalım , tek başına KT yapılanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.(  $p=0.0001$  )

Yaygın hastalıkta kemoterapiye radyoterapi eklenmesiyle sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.(  $p=0.591$  )

SCLC primer akciğer kanserleri arasında epidermoid karsinomdan sonra en sık görülen ikinci histolojik tiptir. İleri yaş hastalığı olup ; erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Etyolojide en önemli faktör sigaradır. Sigara içme alışkanlığının azalması için yapılacak çalışmalar , bu kötü prognozlu hastalığın görülme sıklığını azaltabilecektir. Santral yerleşimli primer akciğer neoplazmlarındandır. Kolay uygulanabilen , nisbeten ucuz tanı yöntemi olan balgam sitolojisi risk grubuna ( 50 yaşın üzerinde, sigara içen kimselere ) yılda bir veya iki defa uygulanarak hastaların erken evrede tesbit edilmesine çalışılmalıdır.

Tedavisinde son yıllarda uygulanan lokal radyoterapi + multiajan sistemik kemoterapi kombinasyonu ile uzun dönem hastalıksız yaşam oranının artması tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulanan tüm tedavi modalitelerine rağmen ; median survinin 1 yıl civarında olması , prognozu kötü hastalıklardan olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda sınırlı hastalıkta radyoterapinin kemoterapiye eklenmesi ile lokal kontrol ve sağkalım süreleri açısından istatistiki olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Buna karşılık yaygın hastalıkta kemoterapiye radyoterapinin eklenmesi lokal kontrol ve sağkalım süreleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Uygulanan kemoterapi protokolleri arasında da sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akciğer kanserinin patogenezi ile ilgili araştırmalar , özellikle moleküler biyoloji alanında hızla devam etmektedir. Gen transfeksiyon çalışmaları , gen düzeyinde oluşturulan değişikliklerle akciğer kanserlerinin farklı tiplerinin birbirine dönüşebileceği gösterilmiştir. Yeni bir görüş ; tüm akciğer kanserlerinin tek bir stem cell 'den oluşmakta olduğudur. Buna göre büyük hücreli kanserler en az differansiye tipi temsil etmekte ; epidermoid kanserler squamos epitel yönünde; adeno kanserler gland ve mukus oluşumu yönünde ; küçük hücreli kanserler ise nöro- endokrin yönde bir farklılaşmayı temsil etmektedirler.

Moleküler biyolojideki gelişmelerin kanser patogenezinin daha iyi anlaşılmasındaki katkılarının yanısıra , buna paralel olarak kanser taraması , erken tanı ve patogeneze yönelik tedavinin geliştirilmesinde de öncü olacağı kuşkusuzdur.

## VI-LITERATÜRLER:

- 1-Choi CN et al : Small cell carcinoma of the lung : A progress report of 15 years experience . Cancer 59:6-14,1987.
- 2-DeVita VT Jr:Cancer: Principles and practice of Oncology.3<sup>rd</sup> edition Philadelphia,1990.
- 3-Morostyn G et all:Small cell lung cancer 1973-1983:Early progress and recent obstacles Radiation oncology Biol Phys,Vol:10,pp.515-539,1984.
- 4-Perez CA, BradyL:Principles and practice of radiation oncology, JB. Lippincott Company , Philadelphia,1989.
- 5-Rosenberg SA, Schein PS,Calabresi P:Medical Oncology,basic principles and clinical management of cancer.Macmillan Publishing Company,Newyork,1985.
- 6-Fukuoka M et all: Three -year disease-free survivors of small cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without chest irradiation.Eur J Cancer Clin Oncol, vol:25,No:2.pp 331-336,1989.
- 7-Fukuoka M et all: Combination chemotherapy with or without radiation therapy in small cell lung cancer:An analysis of a 5 year follow-up.Cancer 65:1678-1684,1990.
- 8-Souhami RL et all:Radiotherapy in small cell cancer of lung treated with combination chemotherapy:a controlled trial.British Medical Journal vol:288,pp 1643-1646,1984.
- 9-Mira J,Livingstone R,Moore T:Influence of chest radiotherapy in frequency and patterns of chest relapse in disseminated small cell lung (a Southwest Oncology Group Study)Cancer 50:1266-1272,1982.
- 10-America Thoracic Society :Clinical staging of primary lung cancer .Am Rev Respir Dis 127: 1,1983.
- 11-Parker S,Tong T,Bolden S et al: Cancer statistics-1997.CA Cancer J Clin 47(1):5-27,1997.
- 12-Holmes EC Livingston R,Turrusi A.Neoplasms of the thorax .Cancer Medicine:JF Holland , E.Frei, RC Bast, DW Kufe,DL Morton,RR Weichselbaum. Philadelphia, Lea and Febiger . 1993.

- 13-Garfinkle L, Auerbach O ve Joubert L. Involuntary smoking and lung cancer: A case control study. *J Natl Lung Cancer Inst* ; 75:463, 1985.
- 14-Agronson SA, Tronick SR. Growth factors. *Cancer Medicine*. JF Holland, E Frei, RC Bast, DW Kufe, DL Morton, RR Weichselbaum. Philadelphia, Lea and Febiger, S.33, 1993.
- 15-Fearon ER, Vogelstein B. Tumor suppressor genes and cancer. *Cancer Medicine*: JF Holland, E Frei, RC Bast, DW Kufe, DL Morton, RR Weichselbaum. Philadelphia, Lea and Febiger. S:77, 1993.
- 16-Carbone DP: Molecular biology in the diagnosis and therapy of lung cancer, *Am Soc Clin Oncol Educational Symposia*, 322-332, 1994.
- 17-The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and Beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, 330:1029, 1994.
- 18-Bunn PA, Jr. Lung cancer. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, 1992.
- 19-Johnson BE, Ihde DC, Makuch RW ve ark. *myc* family oncogene amplification in tumour cell lines established from small cell lung cancer patients and its relationship to clinical status and course. *J. Clin Invest.* 79:1629-1634, 1987.
- 20-Mitsudomi T, Viallet J, Mulshine JL ve ark. *Oncogene*, 6: 1353-1362, 1991.
- 21-Falco JP, Baylin SB, Lupu R ve ark. *v-ras* induces non-small cell phenotype, with associated growth factors and receptors in a small cell lung cancer cell line. *J Clin Invest.* 85: 1740-1745, 1990.
- 22-Graziano SL, Pfeifer AM, Testa JR ve ark. *Genes Chromosom Cancer*. 3:283-293, 1991.
- 23-Hibi K, Takahashi T, Sekido Y ve ark. *Oncogene*, 6:2291-2296, 1991.
- 24-Carney DN. Biology of small-cell lung cancer. *Lancet* 339:843-846, 1992.
- 25-Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER ve ark. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 249:912-915, 1990.

- 26-Fateh-Moghadam A, Stieber P.Sensible use of tumour markers .Editiones Roche, Basel, Switzerland.1993,ss 41-43.
- 27-Bensch KG, Corrin B, Priente R, Spencer H.Oat cell carcinoma of the lung.Its origin and relationship to bronchial carsinoid.Cancer.22:1163,1968.
- 28-Emanni B,Scott C,Byhardt R,et all:The value of regional nodal radiotherapy in the treatment of unresectable NSCLC:An RTOG analysis.Presented at American Society for Therapotic radiology and Oncology .Los Angeles, California,1996.
- 29-Muers M,Round C: Palliation of symptoms in NSCLC:A study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group.Thorax 48:339-343,1993.
- 30-Moore EH,Shepard JO,Mc Loud TC.Positional precautions in needle aspiration lung biopsy.Radiology 175:733-735,1990.
- 31-Arch Intern Med 153:329-37,1993.
- 32-Johnson BE,Management of small cell lung cancer:Clinics in Chest Medicine.1:173-187,1993.
- 33-Shepherd FA,Ginsberg RJ, Feld R . Surgical treatment for limited SCLC:The universty of Toronto Lung Oncology Group experience.J.Thorax Cardiovasc. Surg.101:385-393,1991.
- 34-Doll R,Glyray R,Hafner B,Peto R.Br Med.J. 280:967-971,1980.
- 35-Kern JA,ve ark:pl85 neu expression in human lung adenocarcinoma predicts shortened survival.Cancer Res 50:5184,1990.
- 36-Ratto GB,Fabiano RF,Motta G:Effects of exploratory thoracotomy or incomplete resection on the outcome of patients with stage 3 non-small cell lung cancer.Lung Cancer 4(Suppl):A97-1988.
- 37-Perez CA,Einhorn RK,Oldham FA,ark:Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation.A preliminary report.J Clin Oncol 2 (11) : 1200-1207,1984.

- 38-Bunn PA,Lichter AS,Makuch RW,ve ark:Chemotherapy alone or chemotherapy with chest irradiation in limited stage small cell lung cancer.A:prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 106:655-662,1987.
- 39-Perry MC,Eaton WL,Propert KJ,ve ark:Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316:912-918,1987.
- 40-Greco Birch R,Omurra GA,Greco A ve ark:Patterns of failure in combined chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer.Southeastern Cancer Study Group experience. *NCI Monogr* 6:265-270,1988.
- 41-Murray N,Coy P,Pater J,ve ark:Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11:336-344,1993.
- 42-Rosenthal MA,Tatters all MHN,Fox RM,ve ark:Adjuvant thoracic radiotherapy in small cell lung cancer:Ten year follow up of a randomized study . *Lung Cancer* 7:235-241,1991.
- 43-Creech R,Richter M,Finkelstein D:Combination chemotherapy with or without consolidation therapy for regional small cell carcinoma of the lung. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 7:195 Abstract 756,1988.
- 44-Osterlind K,Hansen HH,Hansen HS,ve ark:Chemotherapy versus chemotherapy and irradiation in limited small cell lung cancer.Results of a controlled trial with 5 years follow up *Br J Cancer* 54 : 7-17,1986.
- 45-Coy P,Hodson I,Payne DG ,ve ark:The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer initial results of a canadian multicenter randomized trial . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:219-226,1988.
- 46-Turrusi AT,Wagner H,Gloven DJ,ve ark:Limited stage small cell lung cancer:Concurrent BID thoracic radiotherapy with platinum -etoposide .An ECOG study. *Proc Ann Soc Clin Oncol (Abstract)* 9:230,1990.
- 47-Roth BJ,Johnsomn DN,Einhorn LH,ve ark:Randomize study of cyclophosphamide plus doxorubicin and vincristine versus etoposide plus cisplatin versus alternating of these two regimens in extensive small cell lung cancer :A phase 3 trial of Southeastern Cancer Study Group.

- 48-Ihde DC,Mulshine JL,Kramer BS,ve ark:Randomized trial of high dose vs standart dose etoposide and cisplatin in extensive stage small cell lung cancer.Proc Am Soc Clin Oncol 10:240,1991.
- 49-Pedersen AG,Kristjansen PEG,Hansen HH:Prophylactic cranial irradiation and small cell lung cancer.Cancer Treat Rev 15:85-103,1988.
- 50-Meta - analiz:Pignon JP.N.England J Med 327:1618-24,1992.
- 51-Fukuoka M.J Natl Cancer Inst 83:855-61,1991.
- 52-Gregor A.J Clin Oncol 15:2840-49,1997.
- 53-Murray N.J Clin Oncol 11: 336-44,1993.
- 54-Turrusi A.N Eng J Med 340:265-71,1999.
- 55-Takada M.Proc Am Soc Clin Oncol 15:372,1996.
- 56-Meta-analiz:Auperin A.N Eng J Med 341:476-84,1999.
- 57-Johnson BE.J Clin Oncol 14:806-13,1996.
- 58-Meta-analiz:Arriagada R.Anticancer Res 14:333-35,1994.
- 59-Bleehan NM.Br J Cancer 68:1150-56,1993.
- 60-USA,NCI PDQ,Mart 1999.
- 61-Ihde DC,Chemotherapy in lung cancer In:Brain MC,Carbone PP,eds.Current therapy in hematology oncology :Oncology 3.Toronto:BC Decker,1988,213.
- 62-Modified from Kristjansen PEG,Hansen HH,Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer:an update.Lung Cancer 1995; 12 (Suppl 3):523.
- 63-Payne D,Arriagada R,Domberovsky P, ve ark.: The role of thoracic radiation therapy in small cell carcinoma of the lung:A concensus report .Lung cancer 5:135-138,1989.

64-Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, ve ark.: Multimodel therapy for limited small cell lung cancer. A randomised study of induction chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders ; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders. A Southwest Oncology group study. Clin Oncol 5 : 592-600 ,1987.

65-Livingston RB, Mirra JG, Cheu TT, ve ark.: Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 2:585-590,1984.

66-Livingstone RB, Schulman S, Mira JG, ve ark.: Combined alkylators and multiple-site irradiation for extensive small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 70: 1395-1401,1986.

67-Wilson RB, Mira JG, Chen TT, ve ark.: Comparison of chemotherapy alone versus chemotherapy and radiation therapy of extensive small cell lung cancer. J Surg Oncol 23: 181-184,1983.

68-Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: A perspective on two decades of clinical research. Semin Oncol 15 : 278-299, 1988.

69-Viallet J, Ihde DC. Small carcinoma of the lung: Clinical and biological aspects. Crit Rev Oncol Hematol 11: 109-135, 1991.

70-Jeff JR, Everson L, Thernean TM ve ark. Treatment of limited stage small cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicine and vincristine with or without etoposide. J Clin Oncol 8: 33-39, 1990.

71-Natale RB, Wittes RE. Combination cisplatin and etoposide in small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 9 (Supp A) : 91-94, 1989.

72-Fukuoka M, Furuse K, Saijo N ve ark. Randomised trial of cyclophosphamide, doxorubicine and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternating of regimens in small cell lung cancer. J Natl Can Inst 83: 855-861,1991.

73-Goodman GE, Crowley J, Livingstone RB ve ark. Treatment of limited small cell lung cancer with concurrent etoposide/cisplatin and radioterapy followed by intensification with high dose cyclophosphamide : A Southwest Oncology Group study. J Clin oncol 9: 453-457, 1991.

74-Clark PI, Cottier B, Joel SP ve ark. Prolonged administration of single agent oral etoposide in patients with untreated small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 9: 226, 1990.

75-Loehrer PJ, Raynard S, Ansari R ve ark. Etoposide, ifosfamide and cisplatinum in extensive small cell lung cancer. Cancer 69: 669-673, 1992.

76-Thatcher N. Ifosfamide / carboplatin / etoposide ( ICE ) regimen in small cell lung cancer. Lung Cancer 9 ( Suppl 1 ) : 51-67, 1993.

77-Quoix EA, Giaccona G, Jassem J ve ark. Epirubicin in previously untreated patients with small cell lung cancer. A Phase II study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 28 A: 1667-1670, 1992.

78-Gridelli C, Ianniello GP, Mariorino A ve ark. Carboplatin, epirubicin and VP 16 chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 17: 160-162, 1994.