

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RADYOTERAPİ UYGULANAN AKCİĞER KANSERİ TANILI
VAKALARDA RADYASYON PNÖMONİSİ GELİŞİMİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Melek Çoşar AKÇAY

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RADYOTERAPİ UYGULANAN AKCİĞER KANSERİ TANILI
VAKALARDA RADYASYON PNÖMONİSİ GELİŞİMİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Melek oşar AKÇAY

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Durmuş ETİZ

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Melek Çoşar AKÇAY'a ait 'Radyoterapi Uygulanan Akciğer Kanseri Tanılı Vakalarda Radyasyon Pnömonisi Gelişimini Etkileyen Faktörler' adlı çalışma jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr. Durmuş ETİZ
Radyasyon Onkolojisi A.D.

Üye Yrd. Doç.Dr.Evrim BAYMAN
Radyasyon Onkolojisi A.D.

Üye Doç.Dr. Hüseyin YILDIRIM
Göğüs Hastalıkları A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tez çalışmamı titizlikle takip eden ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Durmuş ETİZ'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olduğunu hissettiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN'a, tezimin yürütülmesinde ilgisi ve desteği için değerli hocam Doç.Dr.Hüseyin YILDIRIM'a ve tezimin tüm istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Akçay, M. Akciğer kanseri tanılı hastalarda radyoterapiye bağlı gelişen radyasyon pnömonisini öngörmeye incelenebilecek parametreler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD' da Şubat 2012 – Temmuz 2013 tarihleri arasında eşzamanlı 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 41 akciğer kanserli hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı $59,3 \pm 8,5$ 'tur. Hastaların 38'i (%92,7) erkek iken 3'ü (%7,3) kadındır. Histopatolojik tanısı skuamoz hücreli karsinom olan 24 (%58,5) hasta, adenokarsinom olan 10 (%24,4) hasta ve küçük hücreli karsinom olan 7 (%17,1) hastadır. Üst lob yerleşimli tümörü olan 23 (% 56,1), orta lob yerleşimli tümörü olan 2 (%4,9) ve alt lob yerleşimli tümörü olan 16 (% 39) hastadır. Lenf nodu yerleşimi beş (%12,2) hastada hiler, 15 (%36,6) hastada mediasten, 13(%31,7) hastada mediasten ve hiler bölgesidir. Sekiz (%19,5) hastada lenf nodu metastazı yoktur. Yirmialtı (%63,4) hastada radyasyon pnömonisi gelişmezken, 11 (%26,8) hastada grad 1 ve dört (%9,8) hastada grad 2 radyasyon pnömonisi gelişmiştir. Radyasyon pnömonisi gelişen hastaların sadece ikisi steroid tedavisi almıştır. Çalışmamızda N evresi ($p= 0,01$) , bazal DLCO ($p= 0,03$), kontrlateral akciğer maksimum dozu($p= 0,02$) ve tV60 ($p= 0,05$) RP gelişimi ile arasında korelasyon tespit edilen parametrelerdir. Yapılan Roc analizlerinde N evresinin N2-N3 olması, bazal DLCO değerinin $< \%64$, kontrlateral akciğerin aldığı maksimum dozun > 5405 , total akciğer V60 $> \%5$ olması RP gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: radyasyon pnömonisi, akciğer kanseri, radyoterapi

ABSTRACT

Akçay,M. The parameters that can be analyzed to predict radiation pneumonitis due to radiotherapy in patients diagnosed with lung cancer. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Eskişehir, 2014. 41 patients with lung cancer who attended and received three-dimensional conformal radiotherapy in Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology between February 2012 - July 2013 were evaluated prospectively. The median age of the patients included in the study is 59.3 ± 8.5 percent. 38 patients (92.7%) were male, while 3 (7.3%) are women. The histopathologic diagnosis of 24 (%58,5) patients is squamous cell carcinoma, 10(% 24,4) patients is adenocarcinoma and 7(% 17,1) patients is small cell carcinoma. 23(%56,1) patients have upper lobe tumor, 16 (39%) patients have lower lobe tumor, 2 (4.9%) patients have middle lobe tumor. Lymph node localization of five (12.2%) patients with hiler, 15 (36.6%) patients with mediastinum and 13 (31.7%) patients with both hiler and mediastinum were evaluated. Eight (19.5%) patients had no lymph node metastasis. Twenty-six (63.4%) patients did not develop radiation pneumonitis, 11 (26.8%) patients had grade 1 and four (9.8%) patients developed grade 2 radiation pneumonitis. Only two of the patients with radiation pneumonitis have been received steroid therapy. In our study, N stage ($p = 0.01$), baseline DLCO ($p = 0.03$), contralateral lung maximum dose ($p = 0.02$) and tv60 ($p = 0.05$) are the parameters that were found to be correlated with the development of RP. In the analysis of Roc, N2-N3 lymph node stage, basal value of DLCO $<64\%$, he maximum dose received by the contralateral lung > 5405 , total lung V60 $> 5\%$ were significant in terms of development of RP.

Key Words: radiation pneumonitis, lung cancer, radiotherapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akciğerlerin Anatomisi	4
2.1.1. Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması	5
2.2. Akciğerlerin Histolojisi	8
2.3. Radyoterapiye Bağlı Akciğer Doku Değişiklikleri	11
2.4. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	13
2.5. Akciğer Kanseri Etyolojisi	14
2.6. Akciğer Kanseri Patolojisi	14
2.6.1. Epidermoid Hücreli Karsinom	15
2.6.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)	16
2.6.3. Adenokarsinom	16
2.6.4. Büyük Hücreli Karsinom	17
2.6.5. Adenoskuamöz Karsinom	17
2.6.6. Karsinoid Tümör	17
2.6.7. Bronşial Bez Karsinomları	17
2.7. Akciğer Kanserinde Tümör Yayılımı	17
2.7.1. Direk Yayılım	18
2.7.2. Lenfatik Yayılım	18
2.7.3. Hematojen Yayılım	18
2.8. Genel Prezantasyon ve Klinik Özellikler	18

	Sayfa
2.9. Akciğer Kanserinde Tani Yöntemleri	20
2.9.1. Radyolojik Görüntülemeler	20
2.9.2. Laboratuvar Testleri	22
2.9.3. Girişimsel Yöntemler	23
2.10. Akciğer Kanserinde Evreleme	26
2.10.1. KHDAK'de Evreleme	27
2.10.2. KHAK'de Evreleme	28
2.10.3. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Cerrahi Yaklaşımlar	28
2.11. Akciğer Kanserinde Tedavi	30
2.11.1. KHAK'de Tedavi	30
2.11.2. KHDAK'de Tedavi	31
2.12. Prognostik Faktörler	33
2.13. Radyoterapi Teknikleri	34
2.13.1. Pozisyon ve İmmobilizasyon	34
2.13.2. Konvansiyonel Radyoterapi	35
2.13.3. Konformal Radyoterapi	39
2.14. Yan Etkiler	44
2.14.1. Akut Yan Etkiler	44
2.14.2. Kronik Yan Etkiler	44
2.15. Radyasyon Pnömonisi	45
2.15.1. Radyasyon Pnömonisinde Rol Oynayan Sitokinler	47
2.15.2. Radyasyon Pnömonisi İçin Predispozan Faktörler	48
2.15.3. Radyasyon Pnömonisinde Klinik	50
2.15.4. Radyasyon Pnömonisinde Radyolojik Bulgular	50
2.15.5. Radyasyon Pnömonisinde Laboratuvar Bulguları	51
2.15.7. Radyasyon Pnömonisinde Solunum Fonksiyon Testleri	51
2.15.8. Radyasyon Pnömonisinde Tedavi	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area Under The Curve
AP/PA	Anteroposterior/ Posteroanterior
BF	Bronşiyal Fırçalama
BY	Bronşiyal Yıkama
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	Prokalsitonin-lökosit
CTV	Klinik Hedef Hacim
DLCO	Diffusing capacity / Transfer factor of the lung for carbon monoxide
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DVH	Doz valum histogramları
EBİA	Endobronşiyal iğne aspirasyonu
FDG	Florodeoksiglukoz
FGF	Fibroblast Growth Factor
GTV	Görüntülenebilir Tümör Hacmi
Gy	Gray
IASLC	International Association For The Study Of Lung Cancer
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
İl-6	İnterlökin-6
İV	İşnlanan Hacim
iV5	5 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iV10	10 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iV20	20 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iV30	30 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iV40	40 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iV50	50 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iV60	60 Gy alan ipsilateral akciğer volüm yüzdesi
iMLD	İpsilateral Mean Lung Dose
kV5	5 Gy alan kontrilateral akciğer volüm yüzdesi
kV10	10 Gy alan kontrilateral akciğer volüm yüzdesi

kV20	20 Gy alan kontrlateral l akciğer volüm yüzdesi
kV30	30 Gy alan kontrlateral l akciğer volüm yüzdesi
kV40	40 Gy alan kontrlateral l akciğer volüm yüzdesi
kV50	50 Gy alan kontrlateral akciğer volüm yüzdesi
kV60	60 Gy alan kontrlateral akciğer volüm yüzdesi
kMLD	Kontrilateral Mean Lung Dose
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KPS	Karnovsky performans skalası
KT	Kemoterapi
MLD	Mean Lung Dose
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCAM	Nöral hücre adezyon molekülü
NCICTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
LAP	Lenfadenopati
OAR	Riskli Organ
PET	Pozisyon Emisyon Tomografisi
PRV	Planlanan Riskli Hacim
PTV	Planlanan Hedef Hacim
RP	Radyasyon Pnömonisi
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
TBB	Transbronşiyal Biyopsi
TD	Tolerans Dozu
TD5/5	Minimum tolerans dozu
TD50/5	Maksimum tolerans dozu
TGF- β	Plazma transforming growth factor- β
tMLD	Total Mean Lung Dose
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktör alfa

TV	Tedavi Hacmi
tV5	5 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
tV10	10 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
tV20	20 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
tV30	30 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
tV40	40 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
tV50	50 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
tV60	60 Gy alan total akciğer volüm yüzdesi
UICC	International Union Against Cancer
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Group
VEGFR	Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü
WHO	Dünya Sağlık Organizasyonu
3BKRT	3 boyutlu konformal radyoterapi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Akciğer Lobları Ve Lenf Drenajı (22)	4
2.2. Akciğer Lenfatikleri	7
2.3. Alveol Ve Hücreleri	9
2.4. Alveol Hücreleri	10
2.5. Terminal Bronşiyal Hücreleri	10
2.6. Radyasyon Direkt Ve Endirekt Etkileri	11
2.7. Üst Lob Yerleşimli Tümörlerde RT Alanı	56
2.8. Hiler Yerleşimli Tümörlerde RT Alanı	56
2.9. Alt Lob Yerleşimli Tümörlerde RT Alanı	57
2.10. Alt Lob Yerleşimli Tümör+Gros Mediastinal Lenf Nodu Tutulumunda RT Alanı	58
2.11 GTV ve CVT gösterimi	40
2.12 ICRU 62'ye Göre Radyoterapide Kullanılan Farklı Hacim Kavramları Ve Bu Hacimlere Ait Payların Şematik Gösterimi	42
2.13 Akciğer Kanserinde Konformal RT Alanları	45
5.1 Nevresi AUC	60
5.2 Bazal DLCO%AUC	61
5.3 Tv60 AUC	61
5.4 Kmax AUC	62

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması (WHO, 1982)	15
2.2. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Nc1ctc) V4.0 A Göre Rp Gradeleme Sistemi	46
5.1. Hasta Özellikleri	56
5.2. Tedavi Özellikleri	57
5.3. T Ve Mann-Whitney Test Sonuçları-1	58
5.4. T Ve Mann-Whitney Test Sonuçları	59
6.1 Rp İle İlgili Çalışmalar.	67

1.GİRİŞ

Radyoterapide amaç hedef tümör dokusuna yeterli dozu vererek lokal kontrolü sağlarken aynı zamanda tümör etrafındaki normal dokuyu koruyarak yan etkileri en aza indirmektir. Radyoterapi total dozunu arttırmak birçok tümör tipinde lokal kontrolü arttırmasına rağmen, erken ve geç yan etkiler nedeniyle genellikle yapılamamaktadır. Tümör kontrolü için doz artımı etraftaki normal dokuların tolere edebileceği düzeyde yapılabilmektedir.

Radyoterapi sonrası dokularda oluşan hasarlar; yaş, radyasyon dozu, ışınlanan volüm, fraksiyon dozu ve sayısı, eşzamanlı uygulanan kemoterapiler, hastanın performans durumu (KPS), altta yatan diğer kronik hastalıklar, ışınlanan dokunun oksijenasyonu ve rejenerasyon kapasitesi gibi faktörlere bağlıdır. Akciğerler ise rejenerasyon kapasitesi kısıtlılığı nedeniyle torasik radyoterapi sırasında doz kısıtlayıcı organdır.

Akciğer kanseri dünya genelinde en çok görülen kanser türüdür ve diğer kanserlere oranla daha fazla ölümlerle sonuçlanmaktadır (1,2). Tüm dünyada kanser olgularının %13'ünden ve kanser ölümlerinin %18'inden sorumludur. Her yıl ortalama 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (3,4). Etiyolojide %85-90 olguda aktif ya da pasif sigara içimi rol oynamaktadır . Akciğer kanseri medyan görülme yaşı 70'tir . Akciğer kanseri genel olarak küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 tiptir. Akciğer kanserlerinin %80-85'i KHDAK'dir. KHDAK'nin %50'den azı tanı anında rezektabl iken %25'i lokal ileri evrededir. KHAK'de ise tanı anında yalnızca %30 hasta sınırlı evrededir (5).

Akciğer kanserinde, en etkin tedavi yöntemi, özellikle erken evrede cerrahi olup hastaların ancak %20-25'ine uygulanabilmektedir. Lokal ileri evrede ise tedavi yöntemi kemoterapi ve radyoterapidir.

Akciğer kanseri tedavisinde RT önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası hayatlarının bir döneminde RT almaktadır. Opere edilemeyen KHDAK ve sınırlı evre KHAK'de yüksek doz RT'nin tedavideki yeri gösterilmiştir (6,7). Operasyon sonrası marjin pozitifliği ve mediastinal lenf nodu

tutulunda da RT'nin sağkalım avantajı sağlamadan lokal nükse etkisi gösterilmiştir (8,9). Etkin tedavi için gerekli doz uygulanırken olası akut ve kronik yan etkiler de yakın takip edilmelidir. Torasik RT için en önemli doz sınırlayıcı olaylardan ikisi radyasyon pnömonisi (RP) ve fibrosizidir. Radyasyon pnömonilerinin yaklaşık %10'u 2.derece, %4,6'sı 3.derece, radyasyon fibrozisinin ise yaklaşık %20'si 2.derece, %8'i 3.derece veya üzerindeki oranlarda bulunmuştur(10). Mikroskopik tümör kontrolü için gereken eşik doz 50 Gy, akciğeri korumak için gereken eşik doz ise 30 Gy'dir. Bu nedenle tedavi dozlarında yan etkilere sıkça maruz kalınmaktadır. Radyasyon pnömonisinin oluşumunu etkileyen başlıca etkenler; akciğerin ışınlanan volümü, tedavi öncesi pulmoner kapasite, radyasyon dozu, fraksiyon büyüklüğü, kemoterapi uygulanmasıdır (11). Tedavi yöntemlerinden gelişmeler ve modern görüntüleme yöntemleri ile anatominin üç boyutlu gözlenebilmesi ve tümöral doku ile ilişkisinin daha net belirlenebilmesi ile 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) bugün için tedavideki yerini almıştır. Bu teknik ile dokuya maksimum doz verilirken, normal dokuların aldığı doz en aza indirilerek olası yan etkilerin bir kısmının önüne geçilebilmektedir (12).

3BKRT'nin yaygın kullanılması ile birlikte RP ile çeşitli dozimetrik parametreler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. 3BKRT tekniğinde tanımlanan volümlerin aldığı radyasyon dozu, doz volüm histogramları (DVH) ile tam olarak saptanabilir (13-15). Radyasyon pnömonisini öngörmek için bazı biyolojik belirleyiciler üzerinde de çalışılmaktadır. Plazma transforming growth factor- β (TGF- β) radyasyon sonrası meydana gelen doku hasarı, özellikle de radyasyon fibrozisi ile ilişkisi en sık gösterilmiş bir sitokindir (16). TGF- β fibroblast proliferasyonunu başlatıp, ekstrasellüler matriks miktarında artışa neden olur. Yüksek plazma TGF- β miktarlarının radyasyon pnömonisi meydana gelebilecek hastaları belirlemede faydalı olabileceği ve böylece daha yüksek radyasyon dozları uygulanacak hastaların seçilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (17). Mevcut serilerde primer radyoterapi gören olgularda bir ve iki yıllık radyasyon pnömonisi görülme oranı sırasıyla %17 ve %20 olarak bildirilmektedir (18).

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD'da 3BKRT uygulanan akciğer kanserli hastalarda radyasyon pnömonisi sıklığı ve radyasyon pnömonisi görülmesini etkileyen faktörleri

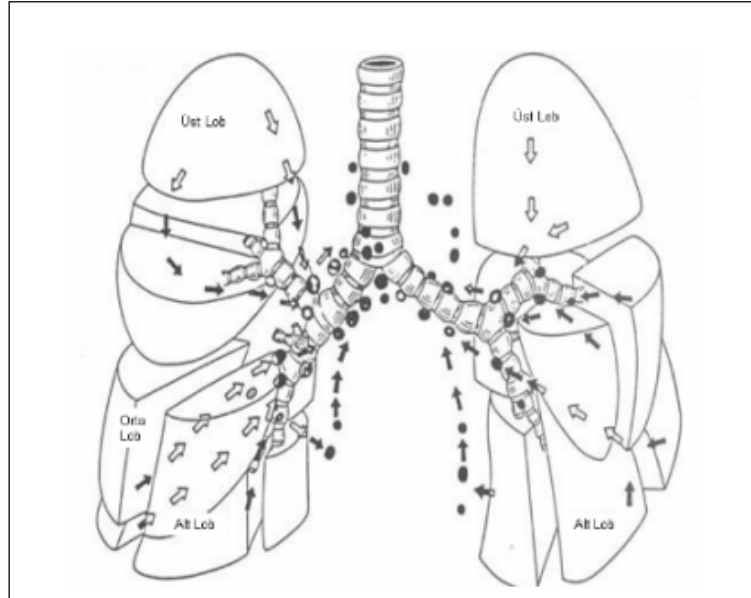
belirlemek amacıyla yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda 3BKRT’de DVH parametrelerinden V20 (20 Gy alan akciğer volüm yüzdesi), V30 (30 Gy alan akciğer volüm yüzdesi) ve MLD (ortalama akciğer dozu) sıklıkla araştırılmıştır (19,20). Her iki akciğerin tek bir fonksiyonel ünite olarak değerlendirilmesi nedeniyle primer tümörün bulunduğu akciğerdeki ve karşı taraf akciğerdeki dozların dağılımının olası dengesizliği dikkate alınmamaktadır .Bazı vakalarda doz yoğunluğu ipsilateral akciğerde toplanmakta, karşı akciğer hemen hiç doz almamaktadır. İpsilateral dozimetrik parametrelerin de RP gelişme riskini belirlemede önemli olduğu ön görülebilir. Bu çalışmada total, ipsilateral ve kontrilateral DVH parametreleri, RT total dozu, fraksiyon sayısı ve fraksiyon dozu, yaş, cinsiyet, performans statüsü, sigara kullanım öyküsü, bilinen kronik hastalıklar, tümör histolojisi ve yerleşimi, hastalık evresi, kemoterapi öyküsü, CRP-prokalsitonin-lökosit- TGF- β gibi kan parametreleri ve solunum fonksiyonlarının RP gelişme riskine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğerlerin Anatomisi

Alt solunum sistemi akciğerler ve trakeadan oluşur. Trakea larenksin alt ucundan (yaklaşık servikal 6. Vertebra) başlayıp, torasik 4-5. Vertebra arasında karina olarak adlandırılan bifurkasyona kadar devam eder. Karina seviyesinde sağ ve sol ana bronşlara bölünür. Ana bronşlar, sekonder bronş denilen lobar bronş dallarını oluşturur. Bu lobar bronşlar daha dar olan segmenter bronşlara bölünür. Segmenter bronşlar mikroskopik yapılan olan bronşiolle ve ardından akciğerlerin fonksiyonel birimi olan alveollere dönüşürler. Burada zengin kapiller damarlar bulunur. Oksijen-karbondioksit değişimi bu düzeyde, alveolar-kapiller membrandan difüzyon yolu ile olur (21,22).

Sağ akciğer üst, orta ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşur. Bu loblar, oblik veya majör fissür ve de horizontal veya minör fissür ile birbirinden ayrılır. Sol akciğer ise iki lobdan oluşur. Akciğer hilusları bronşlar, pulmoner arterler, venler ve pulmoner lenfatikleri içerir (Şekil 2.1) (22).



Şekil 2.1 Akciğer lobları ve lenf drenajı (22)

Akciğer yoğun olmayan interstisyel konnektif dokudan oluştuğundan, zengin lenfatik akım ağı vardır. Bu lenf damar ağı; intrapulmoner(hiler), mediastinel, supraklavikuler ve skalen nodlar olmak üzere beş gruba ayrılır.

Intrapulmoner lenf nodları, segmental bronş boyunca ya da pulmoner arter dalları bifurkasyonu boyunca uzanabilir.

Mediastinal lenf nodları iki gruba ayrılır:

1. Üst mediastinal lenf nodları; karina üzerinde bulunan, üst paratrakeal, pretrakeal, retrotrakeal, alt pretrakeal (azigos lenf nodları) ve aortik lenf nodları
2. Alt mediastinal lenf nodları; subkarinal, paraözefageal ve pulmoner ligament lenf nodları

Sağ üst lob lenfatikleri, trakeobronşial lenf nodlarına drene olur. Sol üst lob lenfatikleri ise sadece aynı tarafa değil, ayrıca karşı üst mediastene drene olur. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri ise subkarinal lenf nodlarına buradan sağ üst mediastene ve doğrudan alt mediastinel lenf nodlarına dökülür (Şekil 2.1) (22).

2.1.1. Bölgesel Lenf Bezi Sınıflaması

a. N2 Lenf Bezleri

Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

*** Superior Mediastinal Bezler**

1- Yüksek mediastinal bezler: Brakiosefalik venin üst kenarının trakeanın orta hattını çaprazladığı noktadan geçen horizontal doğrunun üstünde kalan lenf bezleridir.

2- Üst Paratrakeal bezler: Aort kavsinin üst kenarından geçen horizontal doğru ile 1. alanın altında kalan lenf bezleridir.

3- Prevasküler ve retrotrakeal Bezler: 3A ve 3P olarak da isimlendirilebilir. Orta hat lenf bezlerinin ipsilateral olduğu kabul edilir.

4- Alt Paratrakeal Bezler: Sağda; trakea orta hattının sağında, aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da kapsayan alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleri, solda; trakea orta hattının solunda; aort kavsinin üst kenarından geçen doğrunun altında, üst lob bronşunun en üst kenarı hizasına kadar ana bronşu da

kapsayan ligamentum arteriosumun sağındaki alanda yer alan ve mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir.

*** Aortik Lenf Bezleri**

5- Subaortik (aortiko-pulmoner pencere) Bezler: Ligamentum arteriosumun ya da aortanın ya da sol pulmoner arterin lateralinde, sol pulmoner arterin ilk dalının proksimalinde ve mediastinal plevra içinde yer alan subaortik bezlerdir.

6- Paraaortik (çıkan aorta veya frenik) Bezler: Çıkan aortanın ve aortik kavsin ya da innominant arterin önünde ve yanında yer alan lenf bezleridir; üst sınır aortik kavsin üst kenarı hizasıdır.

*** İnfirior Mediastinal Lenf Bezleri**

7- Subkarinal Bezler: Karınanın alt seviyesinde yer alan lenf bezleridir, ancak akciğer içindeki alt lob bronşu veya arteriyle ilişkili değildir.

8- Paraözofagial Bezler: subkarinal nodlar hariç özofagusa komşu lenf bezleridir.

9- Pulmoner Ligament Bezler: Pulmoner ligamentin içindeki lenf bezleridir, posterior duvarda ve inferior pulmoner venin alt bölümünde yer alır.

b.N1 Lenf Bezleri

(Mediastinal plevranın distalinde kalıp visseral plevra ile çevrili lenf bezleridir)

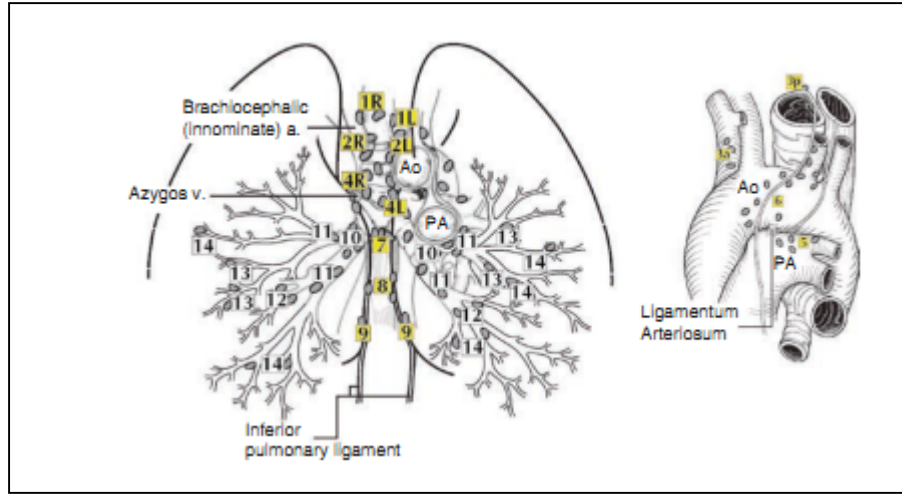
10- Hiler: Mediastinal plevranın distalinde lob bronşları ayrılmadan önceki alanda yer alan, sağda intermediyer bronşa kadar uzanan proksimal lobar lenf bezleridir. Radyografik olarak hiler bölgedeki dansite artışı hiler ve interlober lenf bezlerinin büyümesi ile oluşabilir.

11- İnterlober Bezler: Lobar bronşlar arasında kalan lenf bezleridir.

12- Lobar Bezler: Lobar bronşların distalindeki lenf bezleridir.

13- Segmental Bezler: Segment bronşuna komşu lenf bezleridir.

14- Subsegmental Bezler: Subsegment bronşu çevresindeki lenf bezleridir (Şekil 2.2)(23,24).



Şekil 2.2 Akciğer Lenfatikleri (24)

2.2. Akciğerlerin Histolojisi

Akciğerler trakeadan itibaren bronş, bronşiol ve kan damarları ile beraber eşit oranda yaklaşık yirmidört kez ikiye bölünerek üç yüz milyon alveolu oluşturular.

Asinus, terminal bronşiolün distalinde kalan akciğer ünitesine denir. Bronşiol yapısı, lenfi ve sinirleri ile fonksiyonel bir yapı oluşturur. Akciğerlerde yaklaşık otuz bin asinüs vardır.

Solunum sistemi kanaliküler bir yapıya sahip olduğundan, benzer sistemler gibi genel olarak içte mukoza, altında submukoza, dışta ise adventisya- seroza ile sınırlıdır.

Üst solunum yollarından burun, ağız boşluğu, dil , farenks yüzeyi ve epiglottisin bir bölümünde mukoza ile çok katlı nonkeratinize epitel ile örtülü iken nazal kaviteler, paranasal sinuslar, nazofarenks, epiglottisin bir bölümü ve bronşiolelere kadar devam eden bronş mukozası tek katlı çok sıralı epitelium ile örtülüdür. Bronşiol yüzeyleri tek katlı tek sıralı epitelium ile örtülü iken alveol yüzeyleri tek katlı yassı epitelium ile döşelidir.

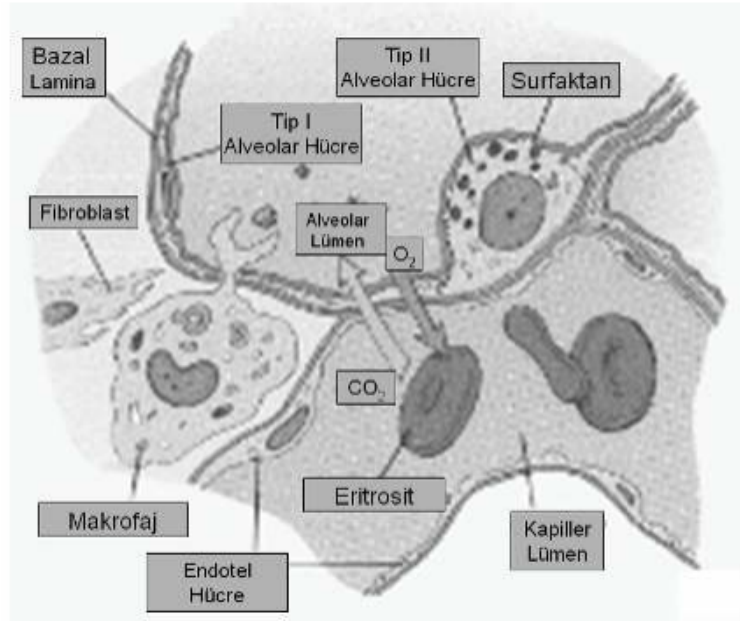
Akciğerleri distal solunum bölgelerinde başlangıçta görülen kübik epitelium ve klara hücreleri, yerlerini kübik epitelium ve yassı hücrelere, daha proksimale doğru alveolar kanallarda döşeyici tip 1 hücrelerine dönüşürler. Mukoza altında kollajen ve elastik liflerden ibaret ince bir bazal membran alveolar kanallar boyunca devam eder.

Alveolar kanallar alveol keseleri ile atriumlara açılırlar. Keseleri çevreleyen elastik ve retiküler lifler karışık bir ağ oluşturur. Elastik lifler soluk almada genişlemeyi, soluk vermede pas olarak büzülmeyi sağlarken; retiküler lifler kapiller ve alveol septumlarını aşırı genişlemeye karşı zarar görmekten korur. Alveoller bronş ağacının son bölümüdür ve ışık mikroskopunda arı kovanı şeklinde görünürler. Alveoller hava, kan damarları arasında O₂-CO₂ değişiminin gerçekleştiği yerdir. Alveol septumunda kapiller kan damarları, fibroblastlar, elastik ve retiküler lifler ile makrofajlar bulunur.

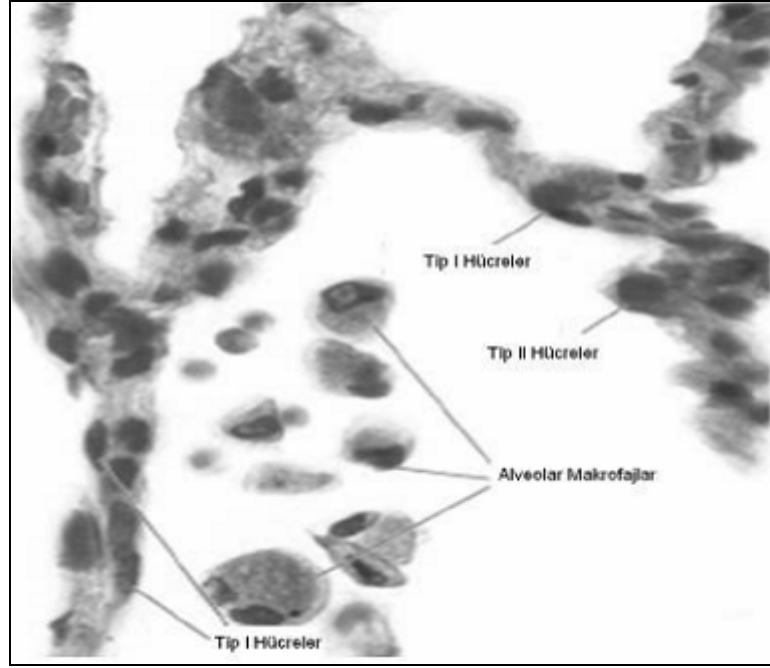
Akciğerlerde yaklaşık üç yüz milyon alveol ve yaklaşık yüz kırk metre kare yüzey alanı vardır.

İntraalveolar septumda beş çeşit hücre bulunur. Bunlar alveol tip I (%8), alveol tip II (%16), endotel hücresi (%30), intertisyel hücre (%36) ve makrofajlar (%10) bulunur.

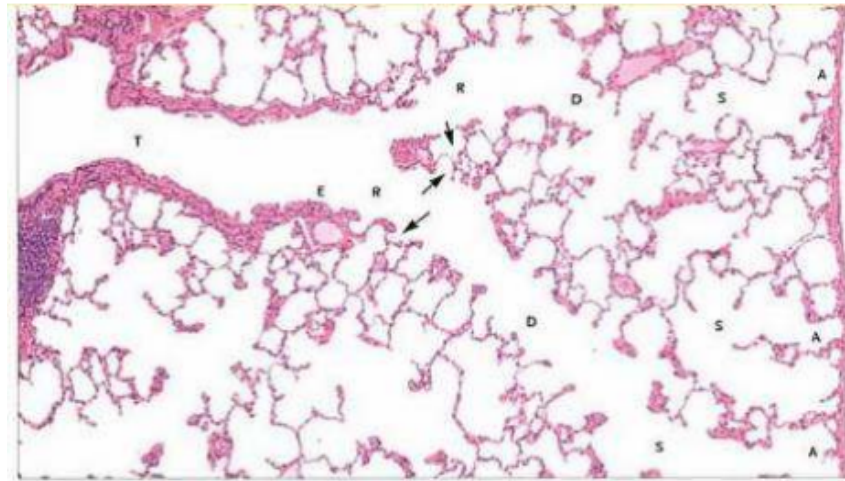
Fibroz sürecinde rol oynayan en önemli hücreler fibroblastlardır. Kollajen, elastik lif ve glikozaminoglukan sentezlerler. İntertisyumdaki parankimal kitlenin yaklaşık %15' i kollajendir. Bu tip I ve III kollajen orijinindedir. Tip 1 iletilci hava yolları ve plevrada, tip III ise alveolar retiküler liflerde yoğunlaşmıştır. Kollajenin artması fibroze yol açar. Kontraktil fibroblast hücreleri alveol epitelyum bazal yüzeyine bağlanabilirken endotele bağlanmazlar. Antiaktin ve antimiyozin antikoları ile reaksiyona giren bu hücreler kasılarak alveol lümeninin yüzeyini azaltırlar. Epinefrin ve histamin gibi ajanların akciğer parankim dokusunu kontraksiyonu kontraktil fibroblastlar yoluyla sağlanabilir (Şekil 2.3-3.5) (25-27).



Şekil 2.3 Alveol ve hücreleri



Şekil 2.4 Alveol hücreleri



Şekil 2.5 Terminal Bronşiyol Hücreleri (27)

T- Terminal bronşiyol R-Respiratuvar Bronşiyol E- Epitel Değişme Bölgesi D- Alveolar Duktus S- Alveolar Kesecikler A- Alveoller

2.3. Radyoterapiye Bağlı Akciğer Doku Değişiklikleri

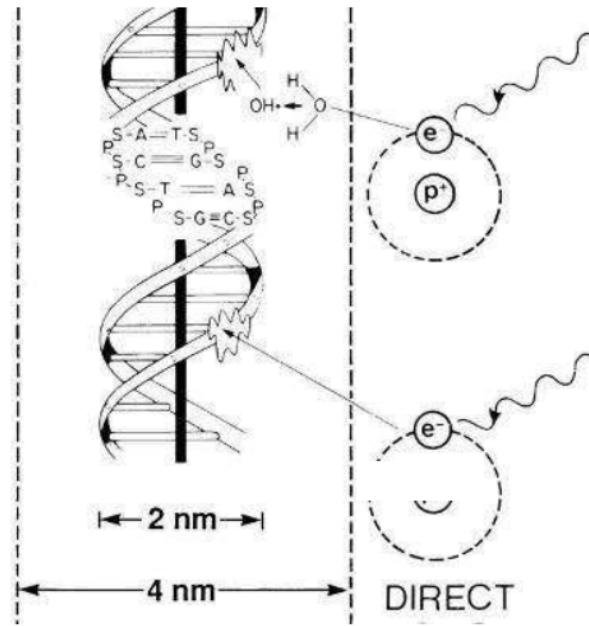
Radyasyonun, canlı dokuda oluşturduğu etkilerin incelenmesinde, radyasyon enerjisinin absorplanması ile hedef biyolojik etkinin ortaya çıkması arasında ortaya çıkan olayları üç etki fazında gruplamak mümkündür (28).

Fiziksel Faz:

İyonlaştırıcı radyasyonlar ile canlı dokudaki atom ve moleküller arasındaki 10-18 ile 10-12 saniye içerisinde olan ilk etkileşimlerdir. Bu fazda radyasyon enerjisi, doku moleküllerine aktarılır ve bu olay radyasyonu absorplayan dokunun moleküllerinde iyonlaşma ve uyarılmalara yol açar. Bu olay DNA molekülünde ya da hücredeki diğer moleküllerde hasara yol açar. DNA molekülü ya da hücredeki başka bir moleküldeki bu ilk hasara radyasyonun direk etkisi denir. Düşük lineer enerjili ışınların kullanıldığı ışın tedavilerinde , dokularda görülen etkinin yaklaşık üçte biri bu yolla olur, fakat daha yüksek lineer enerji transferi yapabilen nötron ya da alfa parçacıklarında, bu etki daha dominant olarak görülür. Bir Gray (Gy) radyasyon absorblayan bir hücrede bu yolla yaklaşık 10^5 iyonlaşma olayı meydana gelir (Şekil 2.6)(28,29).

Kimyasal Faz:

Bu ilk reaksiyonlarda ortaya çıkan yeni ürünler kararsızdırlar ve çok kısa bir sürede ikincil reaksiyonların oluşmasına yol açarlar. Bu reaksiyonların oluştuğu faza kimyasal faz denir. Bu fazda absorplanan enerji ile iyonlaşan ve kararsız hale gelen moleküller, hücrenin başka molekülleri ile zincirleme reaksiyonlara girerler. Sonuçta oluşan yüksek reaktif moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikal reaksiyonları, radyasyon absorblanması sonrası 1 msaniye içerisinde tamamlanırlar. Doğrudan enerji transferi ile olmayan bu hasara radyasyonun indirekt hasarı denir. Konvansiyonel RT'de hedef dokuda oluşan hasarın büyük çoğunluğu indirekt mekanizma ile olur (Şekil 2.6)(29).



Şekil 2.6 Radyasyonun Direkt ve İndirekt Etkileri (28)

Biyolojik Faz:

Bu faz radyasyonun, canlıda ortaya çıkan biyolojik etkilerinin gözlemlendiği dönemdir. Hasarlara yol açan enzim reaksiyonları ile başlar. DNA moleküllerinde hasarlar olabilir. Bu hasarların bir kısmı onarılabılır bir kısmı onarılamaz ve hücre ölümüne yol açar. Eğer kök hücre popülasyonunda meydana gelirse, ışınlamadan birkaç hafta sonrasında ortaya çıkan etkiler görülebilir.

Akciğerlerde histopatolojik değişikliklerin ortaya çıkması için birkaç yüz cGy doz yeterlidir. Alt solunum yolu değişik tipte dokulardan oluşmaktadır ve dokuların radyosensitivitelerini tipleri belirlemektedir. Trakea ve bronşlar siliyayı kolumnar epitelden oluşmaktadır ve bu epitelyum ancak yüksek radyasyon dozlarında dökülmektedir. Mikroskopik değişiklikler epitelde incelme ve goblet hücre sayısında artış meydana gelmekte bu da siliyer fonksiyon kaybı ve mukozada kuruluk ve klinik olarak da öksürüğü neden olmaktadır. Terapötik dozlardan (50-60 Gy) sonra yapılan bronkoskopide hiperemik mukoza, kalınlaşmış sekresyon ve bu sekresyona bağlı olarak obstrakte lümen görülmektedir (30). Trakeabronşiyal sistemin aksine akciğer dokusu radyosensitiftir. Akciğer dokusunda meydana gelen hasar zamanlama,

histolojik ve moleküler değişikliklere göre radyasyon pnömonisi (erken etkiler) ve fibrozis (geç etkiler) olmak üzere iki bölümde incelenmektedir (31).

Akut Etkiler:

Enflamatuvar hücrelerin eşik ettiği ilk RT uygulamasından sonra 6 ay içeriende başlayan genellikle tedaviye yanıt veren ve üç bölümden oluşan dönemdir. Latent dönem RT sonrası 3-4 hafta kadar süren belirgin hücre hasarının olmadığı dönemdir. Bu dönemde klinik ve radyolojik olarak herhangi bir bulgu yoktur; bazal lamina proteaoglikan kaybı, kapiller permeabilite artışına bağlı olarak alveollerin içine protein geçişi ve endotel hücre kaybı gibi histopatolojik bulgular ancak elektron mikroskobu ile gösterilebilir. RT sonrası 3-8 hafta sonrası eksudatif proteinden zengin salgıların hava boşluklarını doldurması ve epitelyal ve endotelyal hasarın görülmesi ile eksudatif dönem başlar. Akut pnömonit dönemi ise RT sonrası 2-6 ay içinde hava boşluklarında ve alveolar septada belirgin ödemin görüldüğü ve mononükleer ile enflamasyon hücrelerinin alveoller boşluklarda arttığı, epitelyal ve endotelyal deskuamasyonla karakterize dönemdir.

Geç Etkiler:

RT sonrası 6 ay- yıllar arasında oluşan hücre tipi, sayısında ve organ yapısında kayıplara neden olan yaygın kollajen salgılanması ve fonksiyon kayıplarına neden olan fibrozis ile karakterize etkilerdir (32,33).

2.4. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür. Tüm dünyada yeni kanser olgularının %12.4'ünden ve kanser ölümlerinin %17.6'sından sorumludur. Erkeklerde en sık görülen kanserdir, kadınlarda ise görülme sıklığı son yıllarda belirgin şekilde artma göstermektedir. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden ölmektedir. Gelişmiş ülkelerde insidans 100.000'de 71, gelişmekte olan ülkelerde 14'tür. Avrupa Birliği ülkelerinde ise 52.5 bulunmuştur. Ülkemizde insidans oranları konusunda kesin veri yoktur ancak Sağlık Bakanlığına bildirine vakaların sonucuna göre insidans 100.000'de 11.5, erkeklerde 100.000'de 9.9, kadınlarda 1.0'dır. akciğer kanseri erkeklerdeki kanserlerin %30'u oranıyla 1. sırada, kadınlardaki kanserlerin %5'i oranıyla da meme, kolorektal ve tiroid kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır (34,35).

2.5. Akciğer Kanseri Etyolojisi

Sigara, akciğer kanseri etyolojisinde sorumlu başlıca faktördür. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin %85-90'ından sigara sorumludur (36). Akciğer kanseri görülme riski, günlük içilen sigara miktarı ve sigara kullanım süresi ile ilgilidir. Pasif sigara içicileri de akciğer kanseri riski altındadır (37). Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal madde bulunur. 60'dan fazlasının kanıtlanmış karsinojen özelliği vardır. Bunların bir kısmı radyoaktif özelliktedir; radon, kurşun, bizmut ve polonyum gibi. Polisiklik hidrokarbonlar ve N-nitrozamin özellikle pro-karsinojenik olarak tanımlanmıştır (34). Sigara dışındaki risk faktörleri ise; radon, asbest, nikel, krom, arsenik ve radyoaktif madde maruziyetidir (34).

2.6. Akciğer Kanseri Patolojisi

Patolojik olarak akciğer kanserinde 4 ana histolojik grup bilinmektedir:

Skvamoz hücreli (epidermoid) karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom(KHAK). Hücre tipi hem tedavi hem de prognoz ile çok ilişkilidir. KHAK, diğer tiplerle karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı davrandığı için, klinisyenler akciğer kanserini KHAK ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri(KHDAK) olarak iki grupta sınıflandırmaktadır. Dört büyük grup akciğer kanserinin %95'ini oluşturmaktadır. 1967 yılında dünya sağlık örgütü (WHO) bugün kullanılan sınıflamanın esasını yapmıştır. Bu sınıflama son olarak 1982 yılında WHO tarafından gözden geçirilerek bugün yaygın olarak kullanılan son halini almıştır (38,39) (Tablo 1).

Tablo 2.1 Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması (WHO, 1982)

1-	EPİDERMOİD HÜCRELİ KARSİNOM İyi diferansiye Orta derecede diferansiye Az derecede diferansiye Spindle cell
2-	KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM Yulaf hücreli tip (oat cell) İntermediyer hücreli tip Miks tip
3-	ADENOKARSİNOM Asiner tip Papiller tip Bronşiolalveoler tip Musinli solid karsinom
4-	BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM Dev hücreli (Giant cell) karsinom Berrak hücreli (Clear cell) karsinom
5-	ADENOSKUAMOZ KARSİNOM (Miks Tümörler)
6-	KARSİNOİD TÜMÖR
7-	BRONŞİAL BEZ KARSİNOMLARI Adenoid kistik karsinom (Silendiroma) Mukoepidermoid karsinom
8-	DİĞERLERİ

2.6.1. Epidermoid Hücreli Karsinom

Akciğer kanserinin en sık görülen tipidir. En sık erkeklerde ve yaşlı bireylerde görülür. Genellikle ana bronşlardan birinde başlar, görece olarak yavaş büyüme eğilimi sergiler. Diğer akciğer kanserleri tiplerine göre daha uzun süre toraksta lokalize kalır, erken dönemde metastaz eğilimi göstermez. Sigara kullanımıyla yüksek oranda ilişkilidir. Tümör çoğunlukla santral yerleşimlidir. Lenf nodlarına invaze olabilir. Kitlenin ortasında nekroz sıklıkla meydana gelir. Histolojik olarak kertain formasyonu ve iyi gelişmiş intersellüler bağlantılarla karakterlidir. İyi diferansiye tip, nukleolusu seçilemeyen geniş soluk ve belirgin eosinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu gruplarla karakterlidir. Az diferansiye olan tiplerde nukleolus belirginleşir, nukleer membran düzensizdir. Tek hücre keratinizasyonları görülür. Bol mitoz dikkati çeker (40).

2.6.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Çoğunlukla büyük bronşlardan kaynaklanırlar. Tüm akciğer kanserleri arasında %25 oranında görülürler. Genellikle bronş duvarını infiltre ederek lümeni daraltırlar. Erken evrede mediastinal ve hiler lenf bezlerine metastaz yaptıklarından, tanı anında nadiren lokalizedirler. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, lenfositten iki kez büyük hücrelerin oluşturduğu gruplardan oluşur. Hücreler birbirlerine yaslanmış görünümündedir. Fuziform, poligonal hücre şekilleri görülebilir. Bol mitoz, yaygın nekroz gösterir. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı, organelden fakir hücrelerdir. İnce sitoplazmik uzantıları mevcuttur. Sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülür. Bu nedenle bronş mukozasında normal olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. İntermedier tipte daha geniş sitoplazma bulunur. Miks tipte ise KHAK ile adenokarsinom veya skuamoz karsinom birlikte bulunurlar (40).

2.6.3. Adenokarsinom

Sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipidir. %25 oranında görülür. Kadınlarda görülen en yaygın akciğer kanseridir ve yeni olgu sayısı artmıştır. Nadiren santralde yer alırlar. Nekroz görülebilir ancak kaviteasyon sık değildir. Periferik olanlar plevrayı çeker, kalınlaştırır ve invaze edebilir. Bu makroskopik olarak malign mezotelyoma ile karışmaya yol açabilir.

Tümörde değişik düzeylerde glandüler diferansiyasyon görülür. Papiller yapılar, psammom cisimcikleri görülebilir. Tümör hücrelerinin nükleolusları belirgin, vesiküler nükleuslu, geniş soluk ya da eosinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Mucin damlaları içerebilir. En önemli özellik, gerçek lümen oluşumudur. İnter veya intrasellüler boşluklar, iyi gelişmiş desmosomal bağlantılar mevcuttur. Sitoplazmada tonofilament demetleri vardır.

Bronkoalveoler tipi solid periferik nodül, multipl nodüller ya da periferik infiltrasyon şeklinde görülür. Terminal bronşiyol veya alveollerden kaynaklanır. Histolojik olarak akciğer parankim yapısını bozmaksızın duvar boyunca yayılır. Nükleusları daha çok bazalde yer alan, nükleolusları belirgin silendirik ya da kübik, mukus sekresyonu içerebilen hücrelerden oluşur. Bazen lümene doğru gelişen küçük papiller yapıları oluşturur. %10-15 oranında psammom cisimcikleri görülebilir (40). Bağlantılar mevcuttur. Sitoplazmada tonofilament demetleri vardır. Hastaların pelvik

2.6.4. Büyük Hücreli Karsinom

Genellikle periferik bazen santral yerleşimlidir. Nekroz içerebilir. Sıklığı çeşitli serilerde %10-20 arasında değişmektedir. Histolojik olarak belirgin pleomorfizm gösteren, belirgin nukleoluslu, iri düzensiz nukleuslu, oval, fuziform ya da poligonal, soluk ya da eosinofilik sitoplazmalı, 30-50 milimikron büyüklüğündeki hücrelerden oluşur. Mitoz sık görülür. Berrak hücreli tiplerde sitoplazmada belirgin berrak görünüm, dev hücreli tipte eritrosit ve polimorf nüveli lökosit fagositozu gösteren pleomorfik dev hücreler görülür (40).

2.6.5. Adenoskuamöz Karsinom

Adeno ve skuamöz karsinom özelliklerinin birlikte görüldüğü tümörlerdir. Tümör hücresinin çok yönlü diferansiasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (40).

2.6.6. Karsinoid Tümör

Nöroendokrin kökenlidir. Büyük çoğunluğu santral yerleşimlidir. Ortalama 40 yaş civarında kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Akciğer karsinoid tümörlerinde, karsinoid sendrom görülme oranı düşüktür. Makroskopik olarak nodüler veya polipoid tarzda görülür. Yüzeydeki epitel genellikle sağlamdır. Damardan zengin, gri soluk renkli bir kitledir. Bölgesel lenf ganglionlarına yayılım gösterebilir. Mikroskopik olarak kaba kromatin yapısına sahip, nukleolusu seçilemeyen, santral nukleuslu, geniş soluk ya da eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Hücresel pleomorfizm, nekroz ve mitoz minimaldir. Fibrovasküler stroma dikkati çeker. Sitolojik olarak bol nörosekretuar granüller, desmosomlar ve bol mitokondri içerir. Lümen oluşumu ve tipik mikrovillüsler görülür. Tümör hücrelerini çevreleyen iyi gelişmiş bazal lamina mevcuttur (40).

2.6.7. Bronşial Bez Karsinomları

Bronş bezlerinden çıkan karsinomlardır. Tükrük bezinde görülen şekilleri ile aynı morfolojik özellikleri taşır (40).

2.7. Akciğer Kanserinde Tümör Yayılımı

Akciğer kanseri üç yolla yayılım göstermektedir.

2.7.1. Direk Yayılım

Tümör hücreleri çoğalmaya devam ederken tümör boyutu da artar. Kitle tek başına çevre yapılarına doğru büyüyüp invaze olabilir, buna lokal yayılım denir (41). Akciğer kanserinde kitle genellikle akciğerin diğer bölgelerine, kostalara, kalbe, ösefagus ve vertebral kolona doğru yayılım yapmaktadır (42). Kapsüllü olmayan tümörlerde; göğüs duvarı, diafragma, plevra ve perikarda invazyon görülebilmektedir. Akciğer kanserinde direk yayılım meydana geldiğinde tümör T3 ya da T4 evrededir (43). Direk yayılım viseral plevra aracılığıyla plevral boşluğa olabilir ve malign plevral efüzyona yol açabilir.

2.7.2. Lenfatik Yayılım

Tümör hücreleri, tümör bölgesin drene olduğu lenf nodları boyunca yayılabilir. Tümör hücreleri, lenfatik dolaşım ile lenf nodlarına gelirler ve burada kolonize olarak çoğalırlar. Lenfatik yayılım aynı zamanda ‘ rejyonel yayılım ‘ olarak da bilinmektedir. Akciğerlerin drenajı mediastinal ve intrapulmoner lenfatikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Diafragma, kalp, ösefagus ve plevral kavite gibi toraks boşluğunda ye alan diğer organlar da lenfatik yayılımda rol oynar. Plevral yüzeyler lenfatik kanallar açısından zengindir. İnterkostal lenfatik kanallar arasında anastomozlar mevcuttur. İnterkostal lenf nodları; parasternal, paravertebral ve internal mamarian lenf nodlarına drene olurlar (44).

2.7.3. Hematojen Yayılım

Dolaşım sistemi uzak metastaz gelişiminde büyük rol oynar (41).

2.8. Genel Presentasyon ve Klinik Özellikler

Hastalık anlamlı biçimde ilerleyinceye dek birçok hastada semptomlar ortaya çıkmaz ya da yalnızca belli belirsizdir. Sonuç olarak akciğer kanserlerinin yalnızca %15’i küratif tedavi olasılığının en yüksek olduğu erken evrede yakalanabilmektedir.

Presentasyon; bronkopulmoner dokudaki lokal hastalığa, rejyonel yayılıma ve uzak metastazlara bağlıdır (41).

Lokal Hastalık: %75 hastada ilk semptom öksürüktür. %40 hastada bu öksürük aralıksız ve ciddi boyuttadır. Hemoptizi %60 hastada görülür ve %5 hastada bu ilk semptomdur. %15 oranında ise dispne ve göğüs ağrısı görülür (41).

Rejyonel Hastalık: Genellikle santral mediasten, paratrakeal, parahiler ve subkarinal lenf nodu metastazlarına bağlı olarak ağrı, öksürük, dispne ve obstruktif pnömoniye bağlı olarak abse formasyonu gözlenebilir. Ösefagusa basıya bağlı disfaji görülebilir. Vena cava superior basısına bağlı dispne; kol, boyun ve yüz ödemi; ortopne ve siyanoz ile giden vena kava superior sendromu belirtileri olabilir. Nervus laringeus rekurrens sinir invazyonuna bağlı horlama gelişebilir. Superior sulkusta gelişen ve omuz ve kol ağrısı, kol kaslarında atrofi, Horner sendromu ve vertebra ve kostalarda kemik invazyonu ile giden tümörlere pankost tümörleri denir. Horner sendromunda ipsilateral myosis, pitosis, enoftalmus ve anhidrozis gözlenir (41).

Metastatik Hastalık: Genellikle yorgunluk, kilo kaybı ve anoreksiya gözlenir. Tümör hücrelerinin salgıladığı kimyasal ve hormonlara bağlı olarak %2 hastada paraneoplastik sendrom gözlenebilir (45). Genellikle semptomlar tümör kontrol altına alındığında hafifler ya da geçer. Bu sendromlar; kaslar, sinir sistemi ve endokrin organları etkiler. Hipertrofik pulmoner osteoartropati de sıklıkla gözlenebilir.

Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır (46,47). Tüm kemikleri tutmakla birlikte aksiyel iskelet özellikle de uzun kemiklerin proksimalini tutar. Kemik metastazları asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda hassasiyeti, bulantı, kusma, kilo kaybı, anemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde artma görülebilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu ise genellikle asemptomatiktir. İntrakraniyal metastaz; tanı esnasında akciğer kanserli olguların %10'unda görülebilmektedir. Bulantı, kusma, başağrısı, nöbet, konfüzyon, kişilik değişiklikleri gibi semptomlar ile karakterizedir (46,47).

2.9. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri

2.9.1. Radyolojik Görüntülemeler

a. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Konvansiyonel posteroanterior (PA) ve lateral projeksiyonlarda çekilmiş direk akciğer garfisi ilk seçilecek radyolojik yöntemdir ve %75 olguda ilk radyolojik yöntemde kitleyi görmek mümkündür (48). Küçük nodüllerin saptanmasında duyarlılığı oldukça düşüktür. Öyle ki 2 cm den küçük lezyonların yarıdan fazlası gözden kaçabilmektedir. Standart PAAG ile boyutu ortalama 3 cm olan lezyonlar rahatlıkla görülebilir (49). Ayrıca lezyona eşlik eden atelektazi, postobstrüktif pnömoni, kot erozyonu, plevra sıvısı ve mediastinal lenfadenopati (LAP) gibi indirekt bulgular hakkında bilgi edinilebilir (50).

Özellikle Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde en sık seçilen görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Soliter pulmoner nodüllerin tespitinde ise PAAG'ne göre daha duyarlı bir yöntemdir. Standart akciğer radyografisi ile saptanan nodül büyüklüğü 3 cm iken düşük doz spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanan akciğer kanserli olgularda ortalama nodül büyüklüğü 1,5 cm' dir. BT ile ayrıca nodülün çapı, şekli, kenar yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi, dansitesi, büyüme hızı gibi benign-malign ayırımında kullanılabilecek özelliklere ulaşılabilir (49). Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri de benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayırımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri ise genellikle (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir (50).

Mediastinal invazyon; BT ile mediasten invazyon % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (50). Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den, kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi, kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması, kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti, kitlenin aortayı 90

dereceden fazla çevrelemesi bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal invazyonu gösteren bulgulardır (51).

BT ile plevra tutulumu ve uzak metastazlar hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Plevra kalınlaşması ve plevra sıvısı; plevra tutulumunun önemli göstergeleridir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler; akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar olup BT ile bu bölgeleri değerlendirmek mümkündür (52).

Göğüs duvarı invazyonu kriterleri ise BT' de; kitle ile plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması, tümör ile göğüs duvarı arasında geniş açı olması, eşlik eden plevra kalınlaşması ve plevra çekintisi olması olarak tarif edilmektedir (51).

b. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yöntemi daha çok mediastinal ve paravertebral hastalık bulgularını tespit etmek için tercih edilir.

Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT'den daha üstündür (52,53).

Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ekstraplevral yağ dokusu, kaslar, brakial pleksus, komşu damarlar ve vertebra invazyonu MRG ile daha iyi gösterilebilir (52,53).

c. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile pozitron yayan ‘‘Cyclotron ‘‘ ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot-13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. PET'in onkoloji, nöropsikiyatri ve kardiyoloji gibi alanlarda kullanıma endikasyonu bulunmaktadır. Onkolojide yaygın olarak çalışılan alanlardan biri de akciğer kanserleridir. Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülemesi yapılabilmektedir (54).

En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (FDG). F-18 FDG PET BT'nin akciğer kanserinde kullanım endikasyonları;

Soliter pulmoner nodülün benign- malign ayırıcı tanısı

Evreleme

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi

Prognostik bilgi elde edilmesi

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık %96, özgüllük %78-80, doğruluk %91 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde gelen olarak duyarlılık %98, özgüllük %92 ve doğruluk %91 olarak bildirilirken; Bt'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırası ile %73 ve %97 iken, BT'de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler %95 ve %76 olarak rapor edilmektedir (55).

Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve % 98 gibi yüksek oranlardadır. Surreal bez metastazlarının saptanmasında ise %96 ve %99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır (54,55).

2.9.2. Laboratuvar Testleri

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (56).

Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde , akciğer kanserinin varlığını, evrelemesini ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyecisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir (56).

Balgam sitolojisi; akciğer kanserinin tanısında invaziv olmayan, duyarlılığı % 20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Örnekleme sayısının artmasıyla duyarlılığı artmaktadır. Tümörün santralde ve üst lobda yer alması, büyük olması; tanı olasılığını arttırmaktadır (57).

2.9.3. Girişimsel Yöntemler

a. Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi vb) kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilmeyebilir (58).

Santral lezyonlarda bronkoskopik teknikler: Santral yerleşimli tümörlerde bronş forceps biyopsi ile histolojik tanı %76-82 oranında bildirilirken, bronşiyal yıkama (BY) ve bronşiyal fırçalam(BF) örnekleri ile bu oran %87'lere yükselmektedir (58,59). Santral lezyonlarda, 3-4 biyopsi örneğinin alınması yeterlidir (60,61). Ana bronş ve trakeanın yan duvarlarında lokalize tümörlerde standart forcepsleri yerine iğneli biyopsi forcepsleri tercih edilebilmektedir. Santral endobronşiyal tümörlerde bronş forceps biyopsisi ile endobronşiyal iğne aspirasyonunun (EBİA) tanısal verimliliği birbirine yakındır. Üzveri nekrotik materyal ile kaplı endobronşiyal egzofitik lezyonlarda, 21 veya 22 gauge sitolojik transbronşiyal aspirasyon iğneleri ile uygulanan EBİA, forceps biyopsi ile birlikte yapılmalıdır. Aşırı vasküler görünümlü tümörlerde hemoroji riski nedeniyle sadece EBİA kullanılabilir (62) . Karsinomların submukozal yayılım ve dıştan bası gösterdiği durumlarda transbronşiyal iğne aspirasyonu daha hassastır (63). Transbronşiyal iğne aspirasyonu, mediastinal ve hiler lenf bezlerinin örneklenmesinde kullanıldığında duyarlılığı %50, özgüllüğü %96 ve doğruluğu %78'dir. Endoskopik ultrasonografi ile girişim yerinin saptanması ile duyarlılık %87- 92 ve özgüllük %100e çıkarılabilmektedir (64).

Periferik lezyonlar için bronkoskopik teknikler: Endoskopik olarak görülen lezyonun olmadığı durumlarda fiberoptik bronkoskopi ile tanı daha zordur. Fluoroskopi rehberliğinde transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleri ile periferik akciğer tümörlerinin %40-80'ine tanı konabilmektedir. Bronşiyal yıkamanın diğer iki yönteme ilave edilmesi tanıya %3

oranında katkıda bulunabilmektedir (65). Bronşiyal fırçalamanın, oluşabilecek bir kanama ile fırça örtülebileceği için , diğer işlemlerden önce yapılması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda fırçalamanın iki kez yapılması yeterli olabileceği belirtilirken, fluoroskopi eşliğinde TBB’de en az altı kez örnek alınması önerilmektedir(65). Periferik lezyonlarda TBİA’nın (P-TBİA) fluoroskopi eşliğinde kullanılması , periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde ortalama %60 oranında tanı verimliliği sağlayan yararlı bir tekniktir. P-TBİA’nın tanısal verimliliğini etkileyen faktörlerden birisi de lezyonun büyüklüğüdür. Çapı 2 cm ‘den küçük lezyonlarda tanı oranı %33 iken, 2 cm ‘den büyük lezyonlarda bu oran %76’dır (66).

Periferik akciğer lezyonlarında fiberoptik bronkoskopinin diyagnostik verimliliğini etkileyen faktörler; tümör büyüklüğü, bronş işareti (BT’de tümör- bronş ilişkisinin saptanması verimliliği arttırır), ve tümör lokalizasyonudur.

Fiberoptik bronkoskopide santral lezyonlara yapılan girişimlerde en sık komplikasyon kanam olup, 50 ml’den fazla kanama sıklığı %2’dir. Periferik tümörlerde ise en sık görülen komplikasyonlar %2’den az oranda pnömotorakas ve kanamadır (67).

b. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm ‘den küçük tümörlerde tanı oranı %80 -95’tir (68). Bt eşliğinde girişimin özgüllüğü %96- 100, duyarlılığı %82-92’dir. Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı %10 ile %30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı %35-65’tir (56). Tanı değerini etkileyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, iğnenin çapıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunda BT rehberliğinin tercih edildiği durumlar; fluoroskopi ve ultrasonografi ile lokalize edilemeyen lezyonlar, hiler ve mediastinal kitleler, torasik inlet lezyonlar, vena kava superior sendromlu olgular, oblik ve açılı uygulamalar, yaygın böllöz hastalıklardır (68,69).

Transtorasik iğne aspirasyonun endikasyonları:

- *Soliter ve multipl pulmoner noduller,konsolidasyon, kavite ve sepsis varlığı,
- *Plevral lezyonlar
- *Mediastinal kitlelerin tanısı
- *Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen

olguların evrelendirilmesi.

Transtorasik iğne aspirasyonu kısmı kontraendikasyonlara sahip bir yöntemdir. Kanam diyatezi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, kist hidatik şüphesi, yaygın amfizem, kontrol edilemeyen öksürük varlığı, kooperasyon bozukluğu , pnömonektomi varlığı başlıca kontrendikasyonlardır (70).

Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (% 25-42) olup %5-12 oranında tüp torakostomi uygulanması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparakimal kanam, ağır hemoraji, hava embolisi, iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur (70).

c. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi

Akciğer kanserlerinin % 50'sine plevral sıvı eşlik eder (67). Akciğer kanserli olguların % 8-15'inde plevra sıvısı saptanır. Plevra sıvılarının bir bölümü paramalign nedenlerden (post obstrüktif atelektazi, pnömoni ve mediastinal lenfatik obstrüksiyon) de kaynaklanabilir (71,72). Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarında materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir (72). Tanı değeri % 50-60 kabul edilmektedir. Olguların % 65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir (73). Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır. En iyi sonuçlar adenokarsinomada elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür (74). Tekrarlanan torasentezler yeni hücre eksfoliyasyonu nedeniyle % 30 hastada tutulumu kanıtlayabileceği için torasentez tekrarlanmalı ve tanı konamaz ise sonraki basamakta kapalı plevra biyopsisi ve torakoskopi uygulanmalıdır (72). Torasentez komplikasyonları; pnömotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi ve nadiren hava embolisidir (73).

d. Kapalı Plevra Biyopsisi

Plevra biyopsisinin tek başına plevra sıvılarında tanı oranı % 40-70 (ortalama % 46) olarak bildirilmektedir. Tekrarlanan torasentezler ile tanı konamayan malign plevra sıvılarında plevra biyopsisinin tanıya katkısının % 10'un altında olduğu bildirilmiştir (74). Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilişkilidir. İnvazif tümörlerde pozitiflik oranı daha yüksek olur. Diyafagma, viseral plevra ve mediastinal plevrada tümör varlığında ise tanısal verimlilik düşüktür (73).

Biyopsinin malignite alanına denk gelmesi % 40-69, tanı konma şansı % 46'dır. Pariyetal plevranın tutulumunun viseral plevraya göre daha geç ve yama şeklinde olması biyopsinin tanı yüzdesinin torasentezden daha düşük olmasında etkindir. Toraks ultrasonografisi sıvının, plevra kitlelerinin ve göğüs duvarına dayalı parenkimal lezyonların kolaylıkla tanınmasına yardımcı olur. Bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında ultrasonografinin plevra lezyonlarının tanısında % 95 gibi verimlilik sağladığı, başka bir çalışmada ise Abram's iğnesiyle yapılan plevra biyopsisi ile % 44 tanısal duyarlılık sağlanırken, ultrasonografi eşliğindeki kesici iğne plevra biyopsilerinde bu oranın % 70'lere ulaştığı saptanmıştır (72). Torasentez ile tanı konulamayan plevra sıvılarında plevranın en fazla anormallik gösteren ve biyopsi için en uygun kısmını belirlemede ultrasonografik inceleme önerilmektedir (75).

e. Torakoskopi

Biyopsi ve diğer tetkiklere rağmen, plevra sıvılarının % 21-27'sine tanı konamamaktadır. Tanısal torakoskopinin endikasyonları; erken aşamada ve aşırı olmayan sıvı varlığı, malign mezotelyomada ve non malign plevra sıvılarının saptanması, mediasteninin değerlendirilmesi ve akciğer kanserlerinin evrenmesi, göğüs duvarı invazyonu ayırımı, Doku tanısıdır (metastatik adenokarsinom ve mezotelyoma ayırımı, kapalı akciğer wedge rezeksiyon biyopsileri, soliter pulmoner nodül ve satellit nodül değerlendirilmesi). Torakotomiden daha az invazif, maliyeti düşük, hospitalizasyon süresi kısa, ağrı, morbidite ve komplikasyonları daha azdır (72).

2.10. Akciğer Kanserinde Evreleme

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp, tedavilerini planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (76).

Akciğer kanseri için yedinci evreleme çalışmaları 1998 yılından itibaren başladı. International Association For The Study Of Lung Cancer (IASLC) uluslararası evreleme komitesi tarafından belirlenen sonuçlar 2009 yılında açıklandı.

Akciğer kanserinde tanı esnasında hastalığın evresi; tedavi seçimi ve sonuçta prognoz ile yakından ilişkilidir. Evrelemede kullanılan TNM (T:primer tümör, N: bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) sistemi; tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını göstermekle birlikte evreleme sistemi ile oluşan standardizasyon sonucu tedavi yaklaşımları, tedavi sonuçları, hastalığın prognozu hakkında da veriler sağlanılabilmektedir (77).

2.10.1. KHDAK'de Evreleme

TNM evreleme revizyonu (AJCC, 7. Edisyon) 1 Ocak 2010 tarihinden sonra efektif olarak kullanılmaya başlanmıştır (78). Yeni evreleme sistemine göre lokal ileri evre olgular evre 3 iken , ileri olgular evre 4 olarak gruplandırılmıştır. Revize edilen AJCC evreleme sistemi (7. Edisyon) evrelerde düşme (downstaging) ve yükselme (upstaging) içermektedir (79). Yeni evrelemdeki değişiklikler hastaların prognozları göz önüne alınarak yapılmıştır. 1999-2007 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) datalarına göre, %15 vakaya lokalize evrede, %22 vakaya lokal ileri evrede, %56 vakaya metastatik evrede tanı konurken, %7 hastanın tanı anında evresi bilinmemektedir (80).

Altıncı evrelendirme sistemine göre yeni evreleme sisteminde TNM belirleyicilerinde değişiklikler ortaya çıktı. Patolojik evreleme ve klinik evreleme sonuçlarına göre bu son evreleme sisteminde; T1 tümörler T1a (≤ 2 cm) ve T1b (> 2 cm ve ≤ 3 cm) olarak iki altgruba ayrıldı. Yedinci evrelendirme sisteminde T2 olarak sınıflandırılan tümörler için 7 cm üst sınırı getirildi. Tümör boyutuna göre T2 tümörler; T2a (> 3 cm ve ≤ 5 cm) ve T2b (> 5 cm ve ≤ 7 cm) olarak iki alt gruba bölündü. Tümör boyutunun 7 cm' den büyük olması durumu T3 olarak sınıflandırıldı. Akciğer kanserinde tümörle aynı lobda olan nodüller T3 olarak, tümörle aynı akciğerde olan ancak farklı bir lobda bulunan nodüller ise T4 olarak sınıflandırıldı (81,82,83).

Lenf bezi belirleyicisinde herhangi bir değişikliğin yapılmadığı yedinci evreleme sisteminde metastaz tanımlayıcısında da değişiklikler yapıldı. Buna göre M tanımlayıcısı M1a ve M1b olarak iki alt gruba ayrıldı. Altıncı evreleme sistemine

göre T4 olarak sınıflandırılan; plevral yayılım (malign plevral efüzyon, plevral nodül) ve perikardiyal malign efüzyon yeni evreleme sistemine göre M1a evresine alındı. Karşı akciğerde veya karşı plevrada saptanan nodüller M1a evresine dahil edildi. Akciğer ve plevra dışındaki uzak metastazlar ise M1b olarak sınıflandırıldı (82,83).

2.10.2. KHAK'de Evreleme

Son yıllara kadar AJCC TNM evrelendirme sisteminden sadece KHDAK olgularının değerlendirilmesinde yararlanılmaktaydı. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların değerlendirilmesinde ise; sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olmak üzere iki basamaklı bir evrelendirme sistemi kullanılmaktaydı.

TNM evrelemesi KHDAK ile aynıdır.

“Veterans Administration Lung Cancer Group”un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma sisteminde:

Sınırlı Evre KHAK: Olguların 1/3’ü bu evrededir. Orjin aldığı hemitoraksa sınırlı, aynı taraf hiler, mediastinel lenfatiklerin tutulduğu hastalık olarak tanımlanmıştır. Aynı taraf hemitoraksta plevral efüzyon varlığında evre , yaygın evredir. Aynı taraf supraklavikuler lenf nodu tutulumunun olup olmaması sınırlı evre hastalığı etkilememektedir.

Yaygın Evre KHAK:

Orjin aldığı hemitoraks dışına çıkmış hastalıktır (metastaz ve plevral efüzyon dahil).

” International Association for the Study of Lung Cancer “ (IASLC) bu evrelemeyi modifiye etmiş ve tümör bir radyoterapi alanı içinde kalması şartıyla; kontrateral mediastinal lenf nodları ve malign olmayan plevral efüzyonu da sınırlı evreye dahil etmiştir. Bunların dışında kalan durumların hepsi, yaygın evre KHAK olarak tanımlanmıştır (84).

2.10.3. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Cerrahi Yaklaşımlar

Mediastinoskopi: Carlens tarafından 1959’da tanımlanan servikal mediastinoskopinin en sık kullanım alanı, rezeksiyon uygulanacak primer bronş karsinomlu hastalarda mediastinal lenf nodlarındaki metastatik tutulumun araştırılmasıdır (85). Primer bronş karsinomu nedeniyle opere edilmesi planlanan

tüm hastalara mediastinoskopi yapılmasını savunanlar olduğu gibi, toraks BT’de belli boyutun üstünde mediastinal lenf nodu saptandığında işlemin uygulanmasından yana olanlar da bulunmaktadır (86,87).

Standart servikal mediastinoskopiyle, 2R ve 2L (üst paratrakeal), 4R ve 4L (alt paratrakeal),7. (anterior subkarinal) lenf nodlarından biyopsi alınabilmektedir.Sol üst lob tümörlerinde tutulma olasılığı yüksek olan 5.(subaortik) ve 6. (paraaortik) lenf nodlarına standart yöntemle ulaşılamaz. Ginsberg 1987 yılında, bu lenfatik istasyonlara da ulaşmayı sağlayan “genişletilmiş” servikal mediastinoskopi yöntemini tanımlamıştır (88).

En ciddi komplikasyon % 0,1-0,2 oranında görülen büyük damar yaralanmasına bağlı kanamadır. Kord vokal paralizi, pnömotoraks, özefagus, duktus torasikus, trakeobronşiyal ağaç yaralanması nadirdir. Mortalite ise değişik serilerde % 0-0,15 arasında değişmektedir (85,86).

Anterior Mediastinotomi:Mc Neill ve Chamberlain tarafından 1966 yılında uygulanan bu yöntem, sol üst lob yerleşimli primer bronş karsinomunda sıklıkla tutulan 5. (subaortik - aortikopulmoner bölge) ve 6. (paraaortik) lenfatik istasyonlardaki nodlara ulaşım olanağı sağlamasının yanı sıra, paramediastinal yerleşimli tümörlerin mediasten invazyonunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Girişimin komplikasyon, morbidite ve mortalitesi çok düşüktür (85).

Video Eşliğinde Torakoskopik Cerrahi (VATS): Periferik akciğer tümöründen biyopsi alınması, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, 5., 6., 7., 8. ve 9. mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılması, malign plevral tutulumun doğrulanması, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesi tanı ve evreleme amaçlı başlıca kullanım alanlarını oluşturmaktadır. Kardiyak instabilite, tek akciğer ventilasyonunun tolere edilememesi, ciddi amfizem varlığı, ventilatör bağımlılığı, aşırı fibrotoraks, aşırı skolyoz, çapı 1 cm’den küçük, derin yerleşimli akciğer nodülü ise işlemin başlıca kontrendikasyonlarıdır (89).

2.11. Akciğer Kanserinde Tedavi

2.11.1. KHAK'de Tedavi

Sınırlı hastalıkta seçilecek tedavi kemoterapi ve radyoterapinin eş zamanlı uygulanmasıdır. Sadece kemoterapi alan olgularda %50-90 oranında lokal nüks saptanır. Eş zamanlı radyoterapi hem lokal kontrolü sağlamakta hem de yaşam süresini uzatmaktadır. Mümkünse kemoterapinin ilk siklusunda radyoterapiye başlanmalıdır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde seçilecek olan kemoterapi en az iki etkin ajan içermelidir. Standart tedavi Etoposid 100 mg/ m² 1-3 gün, Sisplatin 80-100 mg/m² 1. gün kombinasyonudur. Genellikle 21 gün arayla 4-6 kür uygulanır. Doz arttırarak yapılan kemoterapi cevap oranını arttırır ancak toksisiteye bağlı erken ölüm oranı da artmakta ve uzun süreli yaşama katkı sağlamadığı kabul edilmektedir (90,91).

a. İyi Performans Skorlu Sınırlı Evre KHAK'de Tedavi

KHAK'de evre kadar hastanın performans skoru da tedaviyi belirler. İyi performans skoruna sahip hastaşarda standart tedavi sisplatin ve etoposid ile birlikte torasik radyoterapidir. Önerilen tedavi; fraksiyon dozu 1,5 Gy olmak üzere günde iki fraksiyon, toplam doz 45 Gy torasik radyoterapi ve 4 kür kemoterapidir. Büyük tümörler, postobstrüktif pnömoni, atelektazi hacrinde diğer tüm vaklarda torasik radyoterapinin, mümkünse kemoterapinin ilk siklusu ile birlikte uygulanması önerilmektedir.

b. Kötü Performans Skorlu, Yaşlı Sınırlı Evre KHAK'de Tedavi

Performans skoru iyi olan (KPS > 70), 70 yaş üzeri hastalarda önerilen tedavi genç hastalar ile benzerdir. KPS < 70 olan hastalar mevcut tedaviyi tolere edemeyecekleri için bu grup hastalara 1,8- 2 Gy /gün, total 50-70 Gy doz önerilmektedir. Torasik radyoetrapi kemoterpinin ilk ya da ikinci siklusu ile birlikte önerilmektedir. Eşzamanlı kemoterapi için uygun kriterleri taşımayan hastalara ise ardışık kemoterapi önerilmektedir.

c. Yaygın evre KHAK'de Tedavi

KHAK'nin kemoterapi yanıtı oldukça iyi olduğundan KT mutlaka verilmelidir. KT'ye ek olarak metastazlara palyatif RT önerilmektedir. Özellikle beyin ve kemik metastazı ışınlanmalıdır. Eteposid ve sisplatin kombinasyonu ilk seçilecek KT ilaçlarıdır. Sisplatin yerine karboplatin kullanma eğilimi gittikçe artmaktadır. Karboplatinin böbrek ve mukozal yan etkileri sisplatine göre daha az ancak miyelosüpresif yan etkisi daha fazladır (90). Yeni tedavi protokolleri olarak; paklitaksel, gemitabin, topotekan, irinotekan gibi ilaçlar kullanılmakta olup ancak bunların standart tedaviye üstünlüğü gösterilmemiştir ve bu ilaçlarla tedavi daha pahalıdır (90).

İyi performans skoruna sahip hastalarda kemoetrapkiye parsiyel / tam yanıt durumunda tedaviye torasik radyoterapi eklenmesi önerilmektedir .

d. Yaygın ve Sınırlı evre KHAK'de Profilaktik Kranial Radyoterapi

Kemoterapi ya da eşzamanlı kemoradyoterapiye yanıt veren vakalarda profilaktik kranial radyoterapi önerilmektedir. Önerilen doz 10 fraksiyonda 25 Gy'dir .

2.11.2. KHDAK'de Tedavi

Bütün akciğer kanserlerinin %75'i bu grupta toplanır. Ancak olguların çoğuna evre III ve IV de tanı konduğu için ortalama 5 yıllık yaşam şansı %13 oranındadır (92).

a. Evre 1A- 1B KHDAK'de Tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur (993).

Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir (94). Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Postoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Bu amaçla tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez (95,96,97). Tam olmayan rezeksiyonda

(cerrahi sınır pozitifliğinde), olgunun kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse RT uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (98).

b. Evre 2A- 2B KHDAK'de Tedavi

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır (93).

Opere olmuş olan olgularda adjuvan KT'nin sağkalım üzerine etkisi netlik kazanmamış olup bu konuda klinik çalışmalar sürmektedir. Postoperatif kemoterapi sonuçları son yıllarda olumlu olarak kabul edilmiştir. Meta-analizlerde ölüm oranının %13 azaldığı ve 5 yıllık yaşam süresinin %5 oranında arttığı bulunmuştur. Sonuçlar istatistik olarak anlamlı bulunduğundan adjuvan kemoterapi standart olarak önerilmektedir. Postoperatif kemoterapiye hasta uyumu genellikle %50-66 oranında sağlanabilmektedir. Son yıllarda preoperatif kemoterapi sonuçları hasta uyumu ve mikrometastazların kontrolü açısından olumlu sonuçlar bildirmesine rağmen henüz standart tedavi yöntemi değildir. Çünkü yaşam süresi açısından sonuçları istatistik olarak sınırlı avantaj sağlamaktadır (98,99).

c. Evre 3A KHDAK'de Tedavi

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olan olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Postoperatif KT önerilmekte ancak RT standart değildir. Sadece cerrahi yapılan olgularda 5 yıllık yaşam %37 oranındadır. Neoadjuvan KT almış ve opere edilmiş olgularda postoperatif aynı protokol ile adjuvan olarak 2-3 kür devam edilmesi önerilmektedir (100,101). Neoadjuvan kemoterapiden sonra progresyon gelişirse cerrahi yapılması önerilmez. Bu durumda radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Cerrahi sonrası mediastinal N2 si olan olgulara ve inkomplet rezeksiyon yapılan olgulara radyoterapi uygulanmalıdır. Postoperatif N2 ye yapılan radyoterapi lokal nüksü azaltıp, hastaliksız yaşamı uzatmakta ancak uzun süreli yaşam avantajı sağlamamaktadır (100,101). Pre ve post

operatif kemoradyoterapi kombinasyonları yanıt oranını ve toksisiteyi arttırmaktadır ancak uzun süreli yaşam avantajı gösterilmemiştir (101).

d. Evre 3B KHDAK'de Tedavi

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT' si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilmelidir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi düşünülmelidir. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmalıdır. KT ve RT'nin kombine verildiği tedavi protokollerinde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri tercih edilmelidir (102). Sisplatin içeren kombine kemoterapi sonrası yapılan 60-65 Gy RT nin tek başına RT yapılmasına belirgin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Seçilmiş olgularda indüksiyon kemoterapisi + radyoterapiden sonra cerrahi denenebilir (102).

e. Evre 4 KHDAK'de Tedavi

Performans durumu iyi olan olgularda KT verilmelidir. Tedavide cisplatin içeren tedavi protokolleri tercih edilmelidir. Tedavi ile yaşam kalitesi düzelir, hastaliksız yaşam süresi uzatılmış olur ve ortalama yaşam süresi kısmen uzamış olur. Ortalama yaşam süresi evre IV' de 18-64 haftadır. Beyin ve kemik metastazı olan olgulara, palyatif lokal RT önerilmektedir. Aynı şekilde hastalarda hemoptizi, dispne gibi semptomlar varsa palyatif amaçlı torasik radyoterapi uygulanmalıdır (103).

2.12. Prognostik Faktörler

Akciğer kanserli hastalar için prognostik faktörler; hasta, tümör ve tedaviye özgü değişkenler olmak üzere ayrılmaktadır. Stanley , yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör; performans durumu (Karnofsky skoru), hastalığın yaygınlığı ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenler olarak tespit etmiştir (104). . Tümör boyutu ve histolojik alt tipi gibi tümöre özgü faktörler tek başlarına dikkate alındıklarında önemli görünseler de çok değişkenli analizler bunu desteklememiştir.

Operabl hastalar için önemli prognostik faktörler, cerrahi evre (T ve N evresi) ve cerrahinin yeterli olup olmadığıdır.

Warner-Wasik ve ark, 1983-1994 tarihleri arasında yapılmış 9 RTOG çalışmasına alınmış toplam 1999 radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen lokal ileri KHDAK hastaları için prognostik faktörleri analiz etmiştir. Tek değişkenli analizler, şu değişkenlerin artmış medyan sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir; %8'den daha az kilo kaybı, 90-100 arası Karnofsky skoru, 70'den küçük yaş, kadın cinsiyet, dispne, disfoni, öksürük, T1 veya T2 hastalık, plevral efüzyonun olmayışı, minimal atelektazi, anormal pulmoner fonksiyon testi, normal protein, normal hemoglobin düzeyi, normal BUN veya LDH, klinik No hastalık, adenokarsinom veya adenoskuamöz histoloji, periferik yerleşimli tümör ve tedaviye kemoterapinin eklenmesi (105).

Akciğer kanserinde moleküler prognostik belirteçlerin listesi büyümeye devam etmektedir. KHDAK' inde negatif prognostik faktörler şunlardır; K-ras onkogen mutasyonu, tümör süpresör gen delesyonu (örn. p53), NCAM (nöral hücre adezyon molekülü) ekspresyonu, yüksek serum nöron-spesifik enolaz düzeyi, ErbB-1 (epidermal büyüme faktör reseptörü) ve ErbB-2 (Her2/neu) gibi ErbB ailesinden genlerin aşırı ekspresyonu, proliferatif belirteçlerin (Ki67, siklin D1, P16 kaybı, siklin E ve siklin B1), yüksek anjiyogenez belirteçleri (microvessel density, VEGFR ve matriks metalloproteinazlar) ve düşük apoptotik belirteçler (apoptotik indeks, fas hücre yüzey reseptörü ve kaspaz-3). Bu faktörler akciğer kanserinin biyolojisine yeni bir klinik anlayış getirmişlerdir ve bu biyobelirteçlerle halen yapılmakta olan prospektif çalışmaların, prognostik ve terapödik etkilerinin olması muhtemeldir.

2.13. Radyoterapi Teknikleri

2.13.1. Pozisyon ve İmmobilizasyon

Simulasyon, supin pozisyonda ve eller baş üzerinde yapılır. Ellerin baş üzerinde olması, lateral ve oblik alanlardan ışınlamaya izin verir. Pron pozisyon, posterior yerleşimli tümörlerde bazen tercih edilebilir ancak bu pozisyonda supin pozisyona göre organ hareketleri daha fazladır. Solunum hareketi, tümör volumunde deformasyon ya da rotasyondan çok tümör pozisyonunda değişime yol açmaktadır (106).

2.13.2. Konvansiyonel Radyoterapi

Hastaların radyoterapi alanlarının belirlenmesi; primer tümörün yerleşimine, tümör boyutuna, tümörün lenfatik drenajına, histolojisine ve tedavide kullanılacak cihazın özelliğine göre ayarlanır. Düzensiz şekilli alanlar kullanılır. Normal doku bloklarla korunur.

Akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan tipik radyoterapi alanı, primer tümör volümünü ve komşu mediasteni içeren karşılıklı paralel ön-arka mediastinal sahalardan oluşur. Tipik olarak AP/PA saha dizaynı, her hangi bir gros tümör etrafında 2 cm sınırla ve eğer ışınlanacaksa elektif lenf nodlarının etrafında 1 cm sınırla ayarlanır. Primer tümör volümüne ve tutulmuş lenfatiklere 40-45 Gy sonrasında ek doz sahası planlanır. Düzensiz şekilli alanlar tercih edilmelidir ve normal dokuları mümkün olduğu kadar korumak için özel ikincil bloklar kullanılmalıdır.

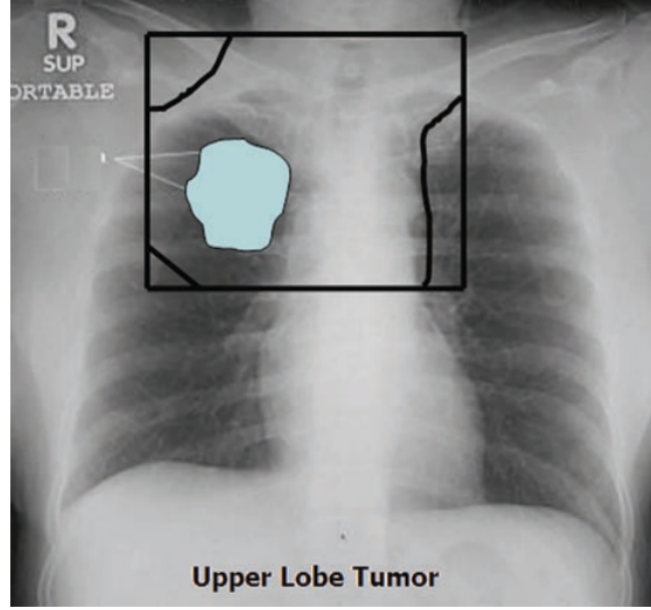
Olası tümör yerleşimlerine göre RT sahaları;

Üst lob tümörlerinde; bilateral supraklavikuler alan, üst mediasten, subkarinal alanı (karinanın iki vertebra altı ve karinanın 5-6 cm aşağısı) içerir. Tümöre 2 cm marj verilir (Şekil 2.7).

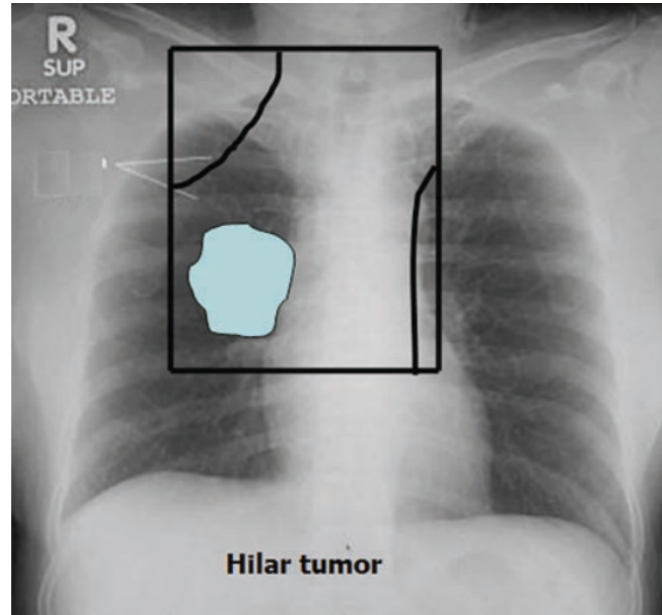
Hiler bölge tümörlerinde; alan üst kenarı torasik girimden başlar. Alan alt kenarı karinanın 8-9 cm altına dek iner. Mediasten içerilir. Tümöre 2 cm marj verilir (Şekil 2.8).

Alt lob tümörlerinde; alan üst kenarı toraik girimden başlar. Alan alt kenarı karinanın 8-9 cm altına dek iner (tümörün yerleşimine göre daha da aşağı inebilir, diafragma içerilebilir). Mediasten içerilir. Tümöre 2 cm marj verilir (Şekil 2.9).

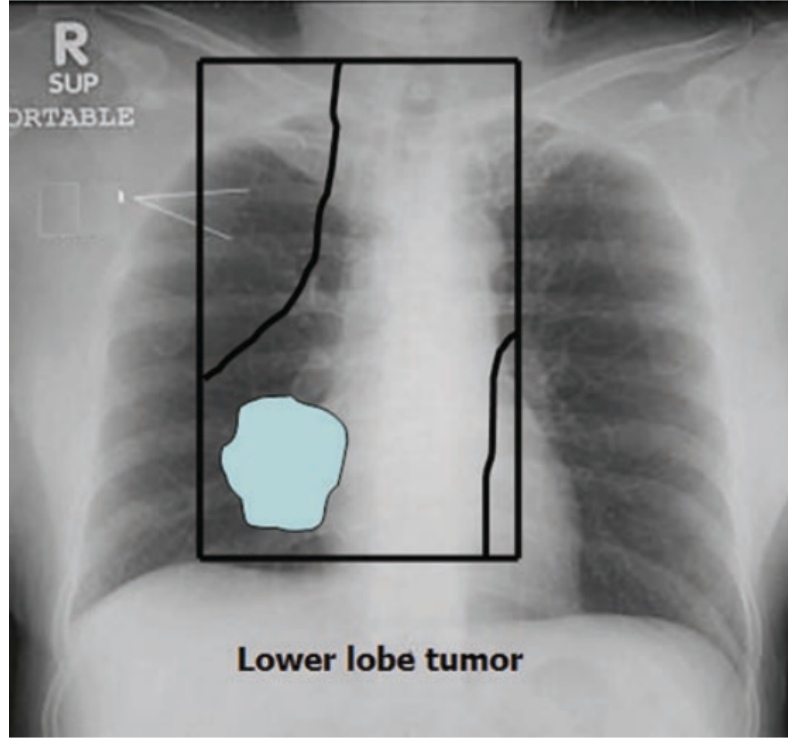
Alt lob tümörü ve gros mediastinal lenf nodu tutulumunda; alan üst kenarı torasik girimden başlar. Alan alt kenarı karinanın 8-9 cm altına dek iner (tümör yerleşimine göre daha da aşağı inebilir). Supraklavikuler alan dahil edilir. Mediasten içerilir. Tümöre 2 cm marj verilir (Şekil 2.10).



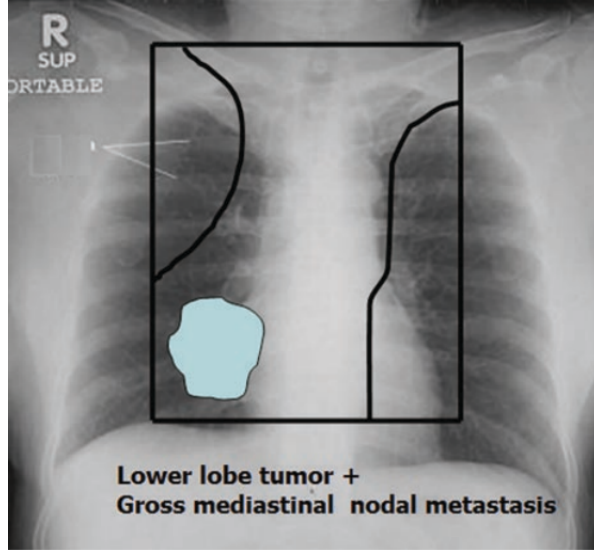
Şekil 2.7 Üst lob yerleşimli tümörlerde RT alanı (107)



Şekil 2.8 Hiler yerleşimli tümörlerde RT alanı (107)



Şekil 2.9. Alt lob yerleşimli tümörlerde RT alanı (107)



Şekil 2.10. Alt lob yerleşimli tümör + gros mediastinal lenf nodu tutulumunda RT alanı (107).

Çeşitli çalışmalarda, klinik evre I seçilmiş KHDAK' li vakalarda, bölgesel lenfatiklere elektif ışınlama yapılmadığında, yapılanlarla benzer tümör kontrolü ve sağkalım görülmüştür ve bu nedenle elektif nodal ışınlama bu çalışmalarda önerilmemektedir (108,109,110).

Göğüs yüzeyinin eğimi, tedavi sahası üzerinde değişen kaynak tümör mesafesine ve dolayısı ile eşit olmayan doz dağılımına yol açar; bu kompensatör filtrelerin kullanımıyla düzeltilir. Lateral alanlar bazı merkezlerde primer tümör ve hiler ve mediastinal lenf nodlarına ek doz vermek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, göğüsün lateraldeki kalınlığı nedeniyle, bu alanlardan uygulanacak doza bağlı olarak, normal akciğer dokusuna belirgin olarak daha fazla ışın dozları verilmiş olur.

Posterior spinal kord blok kullanımı (5 yarı-değer kat, 2cm genişlik) mediasten dozunun azalması nedeniyle tercih edilmemelidir.

40-45 Gy'e dek ön- arka ışınlama yapıldıktan sonra, medulla spinalis koruması yapılır ve primer tümörü ile varsa gros lenf nodlarını içerecek şekilde oblik alanlar kullanılarak 60 Gy ve üzeri dozlara çıkılır. Co60 veya foton enerjileri kullanılabilir. Postoperatif olgularda da planlama aynı şekildedir. Cerrahi sınır pozitifliği veya yakınlığı, nodal ekstrakapsüler yayılım veya N2 lenf nodu varlığında endikedir. Mikroskopik kalıntı yoksa, 46-54 Gy uygulanabilir (1,8 – 2 Gy fraksiyon

dozunda). Mikroskopik kalıntı varsa 46 Gy'den sonra alan küçültülüp 60-66 Gy'e çıkılır (1,8 – 2 Gy fraksiyon dozunda) (107).

2.13.3. Konformal Radyoterapi

Hedef volüme mümkün olan en yüksek dozu vererek normal dokuyu radyasyon hasarından korumayı amaçlayan radyoterapi yöntemidir.

Erken tanı, tümör için en uygun ışının, toplam ve fraksiyon başına düşen dozun belirlenmesi, seçilen ışının en uygun teknikle tümör bölgesine ulaştırılması radyoterapi tedavilerinin başarılı olması için önemlidir. Radyasyon tedavisinde iyi bir tedavi planlaması yapılabilmesi için çeşitli tümör hacim kavramları tanımlanmıştır. Bu hacim kavramları ICRU 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements) ve ICRU 62 (1999) protokollerine göre ifade edilir.

a. Hacim Kavramları

Bu hacim kavramları;

1. Görüntülenebilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume, GTV)
2. Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume, CTV)
3. Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume, PTV)
4. Tedavi Hacmi (Treated Volume, TV)
5. Işınlanan Hacim (Irradiated Volume, IV)
6. Riskli Organ (Organ at Risk, OAR)
7. Planlanan Riskli Organ (Planning Organ at Risk Volume, PRV)

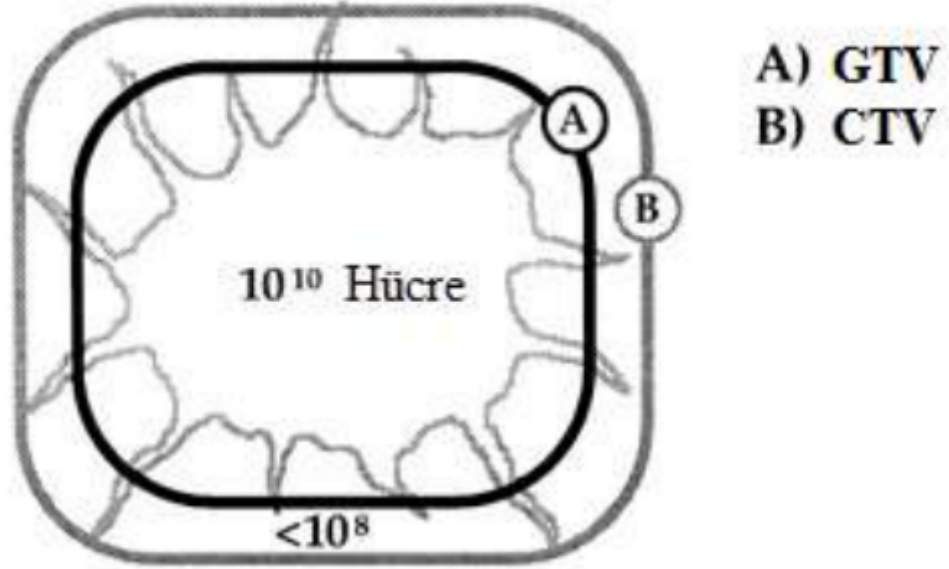
b. Görüntülenebilir Tümör Hacmi (Gross Tumor Volume, GTV)

Malign büyümenin gerçekleştiği, tanımlanabilir, sınırları belirgin, görüntülenebilir tümör hacmidir. GTV'nin genişliği ve büyüklüğü çeşitli görüntüleme teknikleri ile belirlenebilir. Yeni görüntüleme yöntemleri GTV'nin boyutunu arttırabilir.

c. Klinik Hedef Hacim (Clinical Target Volume, CTV)

GTV'ye fizik inceleme ya da görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan olası mikroskopik tümör yayılımının eklenmesi ile belirlenir. (ICRU 62). CTV, tomografi kesitlerinde görülen tümör ve mikroskopik tümör uzanımı için riskli bölgeleri içine

alan hacim olarak belirlenir (111). Küratif amaçlı tedavilerde mutlak tedavi edilmelidir. Birden fazla CTV olabilir. CTV sınırları görüntüleme tekniğine göre de değişebilir (BT/MRG). Patolojik  zellikler hakkındaki birikim ve deneyim önemlidir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 GTV ve CVT gösterimi

d. Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume, PTV)

Planlanan hedef hacim (PTV), tedavi planlaması için kullanılan geometrik bir kavramdır. Ayrıca bu tanım, önceden belirlenen ve klinik hedef hacme verilmek istenen doz için uygun demet alanı ve uygun demet yerleŐiminin belirlenmesinde kullanılır. PTV, CTV'ye organ hareketliliğinden dolayı bırakılan (Internal Margin (IM)) ve set-up hataları nedeniyle bırakılan (set-up margin (SM)) payların eklenmesi ile elde edilir.

CTV'ye belli bir pay verilerek PTV'nin tanımlanmasının nedeni planlamadan sonra yukarıda açıklanan nedenlerle ortaya çıkacak bazı belirsizlikler nedeniyle tedavi boyunca CTV'nin radyoterapi alanı dışına çıkmasını engellemektir (ICRU 62).

e. Tedavi Hacmi (Treated Volume, TV)

Tedavi hacmi, tümör tedavisinin başarılı olması için belirlenen dozun, planlanan hacme verilmesi sırasında kabul edilebilir komplikasyonlara neden olabilecek doz sınırı içinde değerlendirilen miktarda doz alan doku hacmidir. Kısaca

bir izodoz yüzeyi tarafından tamamen sarılmış hacim olarak ifade edilebilir (ICRU 62).

e. Işınlanan Hacim (Irradiated Volume, IV)

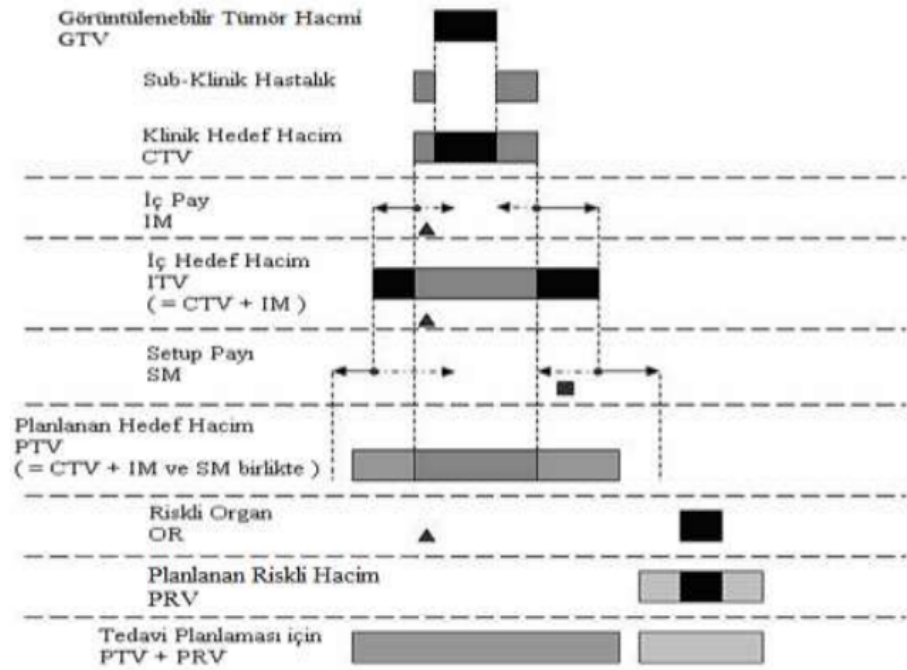
Işınlanan hacim normal doku toleransına göre kayda değer miktarda doz alması beklenen doku hacmidir (ICRU 62). Işınlanan hacmin doz seviyesi, tanımlanan tedavi dozunun % si (%50) olarak ifade edilir. Işınlanan hacim kullanılan tekniğe bağlıdır.

f. Riskli Organ (Organ at Risk, OAR)

Riskli Organ (Kritik normal yapı), radyasyon hassasiyeti tedavi planlamasını ve / veya önceden belirlenen dozu etkileyen normal dokular (omurilik, göz lensi vs.)'dir (ICRU 62).

g. Planlanan Riskli Organ (Planning Organ at Risk Volume, PRV)

Hasta hareketiyle riskli organ da hareket eder ve fizyolojik değişikliklere maruz kalır. Bu nedenle riskli organ hacmine de ilave paylarla planlanan PRV belirlenir. Risk altındaki organlarda beklenmedik yüksek dozları önlemek için PTV içindeki hacmini belirlemek ve PTV/PRV ilişkisine göre doz düzenlemesi yapmak gerekir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 ICRU 62'ye göre radyoterapide kullanılan farklı hacim kavramları ve bu hacimlere ait payların şematik gösterimi .

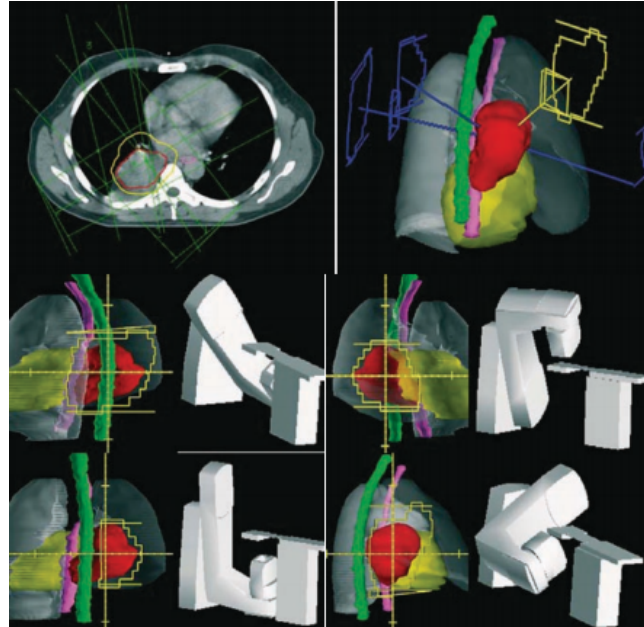
Akciğer kanseri cerrahi piyeslerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve ark. hastaların %95' inde mikroskopik tümörü kapsamak üzere (CTV) GTV etrafına, adenokanser için 6 mm, skuamöz hücreli kanser için ise 8 mm sınır eklemenin gerekli olduğunu bildirmiştir (112).

Aynı taraf hiler veya mediastinal lenf nodları da tedavi edilecekse, bunlar da CTV içerisine dahil edilmelidir. Lenf nodları 1.5cm'den büyük olduğunda, %90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden, mutlaka GTV içine katılmalıdır. Planlanan hedef volüm (PTV) ve tedavi edilen volüm hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumuyla hareketi de dikkate alınmalıdır. Aktif solunum kontrolü, eş zamanlı tümör izleme sistemi ve derin solunumda nefes tutma çeşitli sistemler bu belirsizliği azaltmak için değerlendirilmektedirler (113,114,115).

Konturlarının çevrenmesi gereken kritik organlar genellikle akciğerler, kalp, spinal kord, özofagus, karaciğer, brakial pleksus ve cilttir. Akciğer kanseri tedavisinde verilen doz miktarını kısıtlayan kavramlar minimum ve maksimum tolerans dozlarıdır ve normal doku ve organların tolerans sınırlarının çok üzerinde

doz verilmemelidir. Minimum tolerans dozu (TD5/5) ışınlanan doku veya organda 5 yıl içerisinde % 5 oranında geç radyasyon hasarına neden olan doz miktarıdır. ve doz limiti değerlerini belirlemektedir. Maksimum tolerans dozu (TD50/5) ise, 5 yıl içerisinde ışınlanan doku veya organda % 50 oranında komplikasyona neden olan doz miktarıdır. Akciğer kanseri tedavisi ışınlanmasında kritik organlardan biri olan akciğerin tüm ışınlanması durumunda (her iki akciğer) TD5/5 değeri 17.5 Gy, TD50/5 değeri 24.5 Gy iken kısmi (100 cm²) ışınlamalarda TD5/5 30 Gy ve TD50/5 değeri 40 Gy'dir (111). Kalbin % 60'ı için TD5/5 değeri 45 Gy iken TD50/5 değeri 55 Gy'dir. Kalbin 35 Gy ve üzerinde doz alması durumunda kardiyak riskinde artma gözlenmektedir. Spinal kord için TD5/5 değeri, tamamının ışınlanması durumunda 47 Gy ve kısmi (10x10 cm) ışınlanması durumunda 50 Gy'dir. Özefagus için tamamının ışınlanması durumunda TD5/5 değeri 55 Gy iken kısmi ışınlanması durumunda bu değer 58 Gy olarak gösterilmiştir (111).

İstenilen doz dağılımını sağlamak için başlangıçta ön/arka alanlar kullanılır, takiben açılı alanlar ve sonrasında daha da küçültülmüş volümde açılı alanlar kullanılır. Akciğer kanseri tedavisinde üç boyutlu konformal radyoterapi planlama örnekleri şekil 2.13'te verilmiştir (107).



Şekil 2.13. Akciğer kanserinde konformal RT alanları

2.14. Yan Etkiler

2.14.1. Akut Yan Etkiler

Akut toksisite; radyoterapi uygulanması süresince oluşan veya tedavinin bitiminden 3 aya kadar ortaya çıkan, genellikle ışınlanan organın veya dokunun hızlı yinelenen hücrelerinin kaybı, hiperemi ve ödemle karakterli değişikliklerdir. Akut yan etkiler genellikle ciddi olmayıp tedaviyi aksatmazlar. Destek tedavisi ile hafifletilirler. Ciddi oldukları durumlarda radyoterapiye ara verilmesi ve ilgili tedavinin başlatılması gerekir.

Radyasyona bağlı gelişen cilt reaksiyonları, radyoterapi gören hastalarda en sık gözlenen yan etkilerden biridir.

Akut radyasyon özofajiti radyoterapinin 3. haftasında, yaklaşık 30 Gy dozda başlar. Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ve akselere fraksiyonasyon rejimleri özofagus sekellerini artırır. Tedavisinde; yumuşak gıdalarla beslenme, topikal anestezi ve analjezikler, sistemik narkotik analjezikler ve irrite olmuş yüzeyleri örten ajanların kullanımı yer almaktadır. Semptomlar geçmezse ve beslenme durumu bozulursa nazogastrik tüp, geçici gastrostomi veya intravenöz hiperalimentasyon gerekebilir.

Öksürük (bronşiyal mukozal irritasyona bağlı) siktir; ama çoğunlukla şiddetli değildir. Antitüssif tedavi kodein fosfat ile birlikte veya olmaksızın genellikle etkilidir.

Radyasyon pnömonisinin akut fazının tedavisi yatak istirahati, bronkodilatör kullanımı ve kortikosteroid tedaviden oluşmaktadır. Şiddetli vakalarda pozitif basınçlı oksijen kullanılabilir. Sekonder enfeksiyon olmadıkça antibiyotikler kullanılmaz. Akut semptomların kontrolünden sonra kortikosteroidler birkaç haftalık periyotta azaltılır. Steroidlerin ani kesilmesi akciğerin subklinik radyasyon hasarının aktivasyonuna yol açabilir (116).

2.14.2. Kronik Yan Etkiler

Geç sekeller; pnömoni ve pulmoner fibroz (semptomatik ve radyografik), özofagus darlığı, kardiyak sekeller (perikardiyal efüzyon, konstrüktif perikardit, kardiomyopati), spinal kord miyelopatisi ve brakial pleksopatiji içermektedir.

Radyasyon myeliti, torasik radyoterapinin en korkulan yan etkilerinden birisidir, ancak günümüzdeki radyoterapi teknikleri ile görülmek sıklığı oldukça nadirdir. Spinal kord için TD5/5 tolerans dozu 50 Gy'dir ancak günlük çoklu fraksiyon tedavilerde bu eşik doz daha düşük tutulmalıdır (117).

RTOG çalışmalarında en sık yayınlanan sekel, pnömoni (yaklaşık %10 grade II, ve %4.6 grade III) ve pulmoner fibrozdur (yaklaşık %20 grade II, ve %8 grade III ve daha fazla). Radyasyon pnömonisi için eşik doz değeri 20-22 Gy' dir. Radyasyon pnömonisi insidansı ve derecesi toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer volümüne bağlıdır (116).

Darlık, ülserasyon, perforasyon ve fistül oluşumu gibi uzun dönem özofagus problemleri, yaklaşık %5-15 vakada görülür. Yüzde 5 özofagus hasar insidansı için önerilen doz 30 fraksiyonda 63 Gy olup, 66.5 Gy (30 fraksiyon) verilmesi durumunda insidansı %50'dir. Geç özofagus komplikasyonları sisplatin kemoterapisiyle birlikte verilen brakiterapiyle artmaktadır. Karboplatin ve konvansiyonel veya akselere fraksiyonasyon kombinasyonu sadece radyoterapiye göre artmış hematolojik ve özofagus morbiditesine yol açmaktadır (116).

Akciğer kanserinde radyoterapiye bağlı kardiyak hastalık düşüktür. En sık perikardit görülür. Çeşitli kemoterapi ilaçları, doksorubisin gibi, radyasyonla birlikte sinerjistik kardiyotoksositeye yol açarlar. Bu ilaçlarla birlikte radyoterapi uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır (116-117).

2.15. Radyasyon Pnömonisi

Akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası hastalıklarının herhangi bir döneminde radyoterapi (RT) almaktadır. Radyasyon sekelleri 1920'li yıllarda farkedilmiş, radyasyon pnömonisi ilk kez 1925 yılında Evans ve Leucitin tarafından bildirilmiştir. RP, RT'nin gerçek dozlarda kullanımını sınırlar. Özellikle radyasyon pnömonisinde radyasyon hasarı her zaman morbiditeye yol açmayabilir ve sadece radyografik bozukluk düzeyinde kalabilir. Mikroskopik tümör kontrolü için gereken eşik doz 50 Gy, akciğeri korumak için gereken eşik doz ise 30 Gy'dir. Bu nedenle tedavi dozlarında yan etkilere sıkça maruz kalınmaktadır. Torasik RT alanların %1-37' sinde semptomatik RP görülmektedir.

RT'ye bağılı değişikliklerin ise hastaların %13-100' ünde görüldüğü bilinmektedir. İnsidanstaki bu farklılığın nedeni uygulanan RT teknikleri, doz ve fraksiyonları, uygulanan akciğer volümleri ve eşzamanlı KT kullanımı gibi faktörlerin çalışmalar arasında çok farklılık göstermesidir. RP nin ciddiyetine göre sıklığına bakılacak olursa; ikinci derece RP %10, üçüncü derece RP ise %4.6 oranında görülmektedir (118). RP toksisite derecelendirmesi Tablo 2.4 da verilmiştir.

Tablo 2.2: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 a göre RP Gradeleme Sistemi

Grade 1	Aseptomatik. Klinik yada tanısal gözlem endikasyon değildir.
Grade 2	Semptomatik, medikal tedavi endikedir. Günlük yaşam aktivitesini minimal etkiler.
Grade 3	Ciddi semptomatik, Günlük yaşam aktivitelerini etkiler, Oksijen desteği gereklidir.
Grade 4	Hayatı tehdit eden solunum yetmezliği, acil müdahale gerekir (örneğin, trakeotomi veya entübasyon)
Grade 5	Ölüm

Pulmoner parankim hücrelerinin düşük mitotik indeksi nedeniyle 1-3 aylık (doza da bağılı) latent dönem gerekir. Latent dönemde klinik - radyolojik bulgu yoktur. Bu dönemde histopatolojik bulgular, ancak elektron mikroskopuyla gösterilebilmektedir. Bazal laminar proteoglikan kaybı, kapiller permeabilite artışına bağılı olarak alveollerin içine protein geçişi ve endotelhücre kaybı olur. Radyasyon pnömonisi döneminde alveollere ve interstisyuma makrofaj, lenfosit ve mononükleer hücreler birikmektedir. Bu dönem aslında infeksiyöz pnömonilere benzemektedir, ancak en önemli fark radyasyon pnömonisinde nötrofillerin görev almamasıdır. O nedenle bu döneme pnömoni yerine alveolitis denmesinin daha uygun olacağı da düşünülmektedir. Tip II pnömositlerde proliferasyon ve hava yollarında köpüksü makrofajlar bulunmaktadır. Bir çalışmada RT alan hastaların

%75'inde her iki akciğerde BAL sıvısında lenfositoz geliştiği, ancak hastaların sadece %10'unda klinik olarak radyasyon pnömonisi bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür (118).

Radyasyondan ilk etkilenen hücreler mitotik indeksi nispeten yüksek olan Tip I pnömositlerdir. Tip I pnömositlerin apoptozise uğramaları sonucunda Tip II hücrelerde proliferasyon ve hiperplazi meydana gelmektedir. Alveol duvarlarında kalınlaşma ve alveoler epitelyumda boşluğa doğru deskuamasyon olmaktadır. Radyasyon pnömonisinde Tip II pnömositler ve vasküler endotel hücreleri olmak üzere iki hedef hücre grubu önemli rol oynamaktadır. Bu iki hücre grubu da radyasyona bağlı olarak oluşan serbest oksijen radikallerinden etkilenmektedir. Buna bağlı olarak hem pulmoner parankim hem de vasküler yapılarda değişiklikler olur. Vasküler endotel hücrelerindeki hasar sonucunda RT'ye bağlı olarak vasküler kayıp oluşmaktadır.

Vasküler endotel hücrelerinin; ACE üretimi, plazminojen aktivatör aktivitesi, prostasiklin ve tromboksan üretimi ve endotelial fonksiyon olmak üzere dört önemli görevi bulunmaktadır. RT'den sonra ACE düzeylerinde azalma olmaktadır. Vasküler endotel hasarına bağlı olarak kapiller permeabilite artmakta ve alveoler boşluğa protein eksüdasyonu olmaktadır. Otopsi yapılan ve 398 radyasyon pnömonisinin alındığı bir çalışmada hyalinize membranlar, alveol duvar hücrelerinde hiperplazi ve deskuamasyon ve ödem bulgularının radyasyon pnömonisi için üç önemli kriter olduğu iddia edilmiştir. İyonize radyasyona bağlı oksidatif stres ve reaktif oksijen radikalleri oluşmakta ve bu da hücre hasarına yol açmaktadır. Ayrıca, RT'den sonra nitrik oksit sentetaz (NOS) düzeyleri dokuz kat artmaktadır. NOS'ın potent bir vazodilatatör olduğu ve buna bağlı olarak proteinlerin vasküler yatak dışına çıkışını ve hücre göçünü kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

2.15.1. Radyasyon Pnemonisinde Rol Oynayan Sitokinler

a. Transforming growth faktör-beta(TGF- β) :

RP'nde solübl mediatörler ve sitokinler de önemli rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlisi TGF- β 'dir. TGF- β , lenfosit ve fibroblastları stimüle eder ve yoğun fibronektin, kollagen üretimi ve fibrozis gelişimine yol açar. RT'den 1-14 gün sonra TGF- β gen ekspresyonu artmakta ve RT süresince de persistan olarak

yükselmektedir. Ayrıca, RT bitikten sonra yüksek kalmasının RP' nin prediktörü olabileceği düşünülmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki sitokinler aynı zamanda tümörlerden de salgılanabilmektedir (118).

b. Fibroblast growth faktör (FGF):

Fibroblastlardan salgılanmakta, RT alanlarda yükselmekte ve steroidler tarafından baskılanmaktadır. RP' nde steroidlerin etkili olmasında bunun rolünün olabileceği düşünülmektedir (118).

c. Tümör nekroz faktör-Alfa (TNF- α)

Proinflamatuvar ve immünmodülatördür. Ekstraselüler matriks protein sekresyonu, kollagenaz ve interlökin-6 üretimi ve fibroblast proliferasyonuna yol açmaktadır. Deneysel çalışmalarda RT'den sonra BAL'da arttığı gösterilmiştir ve RP' nin erken fazında rol aldığı düşünülmektedir (118).

d. İnterlökin-6 (IL-6)

Akciğer hasarında lenfositik alveolitinin majör nedeni olarak görülmektedir. Tedaviden sonra yüksek seyretmesinin RP için prediktör olabileceği iddia edilmektedir (118).

2.15.2.Radyasyon Pnömonisi İçin Predispozan Faktörler

Radyasyon pnömonisi için eşik değer 30 Gy'dir. Ancak burada radyasyona maruz kalan akciğer volümü çok büyük önem taşımaktadır. Örneğin; tüm akciğerin %25'ine fraksiyone olarak 30 Gy uygulandığında herhangi bir semptom olmayabilir. Ancak aynı doz bütün akciğer alanlarına uygulanırsa fatal olabilir. 24 çalışmadan toplam 1911 hastanın alındığı bir çalışmada 45 Gy altında RP insidansı %6, 55 Gy üzerinde ise %12 olarak bildirilmiştir (118).

Birçok çalışma; belirli bir dozu alan AC Volümü (Vdose) ve Ortalama AC dozu (MLD) gibi dozimetrik faktörlerin rolünü araştırmış ve radyasyon pnömonisi (RP) riskini azaltmak amacıyla bir strateji belirlemeye çalışmıştır. Yapılan önceki çalışmalar V20, V30 ve MLD yi RP gelişimi ile ilişkili bulmuştur. Vdose ve MLD; her iki AC i tek bir fonksiyonel birim olarak ele alan ve primer tümörün ve karşı akciğerin alabileceği dozlarda oluşabilecek dengesizlikleri gözönünde

bulundurmada hesaplanan değerlerdir. Yani her bir dozimetrik parametre total AC parankimi için ortalama değerdir (118).

Radyasyona maruz kalan normal akciğer dokusu ne kadar azsa RP de o kadar az olur. Bu açıdan 3B konformal RT geleneksel RT yöntemlerine göre 2-4 kat avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, akciğerin tabanında alveol sayısı daha fazla olduğu için bu bölgeye RT uygulanması durumunda apekse göre RP daha çok görölmektedir. Eşik volüm, bazal akciğer alanları için %10, apeks için %30-40' tır. 60 hastanın alındığı bir çalışmada alt akciğer alanları ışınlandığında RP sıklığı %70, üst alanlar için ise %20 olarak bildirilmiştir. 25 Gy doz %30'dan fazla akciğer volümüne verildiğinde radyasyon pnömonisi %38, %30'dan az volüme uygulandığında ise %4 oranında görölmüştür (118).

Günde iki kez uygulamada bir kez uygulamaya göre daha az sıklıkta radyasyon pnömonisi görölmektedir. Günde 2.67 Gy dozu tek seferde alanlarda, iki seferde alanlara göre riskin arttığı gösterilmiştir (118).

Çalışmalar 10 Gy altındaki dozları büyük bir akciğer volümüne vermenin daha uygun olacağını düşündürmektedir. Ancak daha yüksek dozlarda bunun tersinin daha uygun olacağı ifade edilmektedir. Elbette ideal olanı mümkünse hem RT dozunu hem de ışınlanan akciğer volümünü sınırlamaktır. Ancak tümör dozunu azaltmanın aynı zamanda tümör kontrolünü de azaltacağı düşünülerek normal akciğerin korunması için gerekli önlemleri almak daha akılcı olacaktır (118).

Bağımsız bir risk faktörüdür. Bu konuda özellikle doksorubisin, aktinomis-D, busulfan, bleomisin, gemsitabine, mitomisin, irinotekan ve taksan grubu ilaçlar suçlanmaktadır. Beş klinik çalışmadan toplam 461 hastanın alındığı bir derlemede üçüncü derece ve üzerinde akciğer toksisitesinin eş zamanlı sisplatinli kemoradyoterapi alanlarda %20, ardışık alanlarda ise %10 oranında görüldüğü bildirilmiştir (118).

Eş zamanlı RT ve paklitaksel alan hastalarda %70'lere varan ikinci derece ve üzeri akciğer toksisitesi bildirilmiş, ancak bazı çalışmalarda da performans durumunun riski arttırmadığı görölmüştür. İrinotekanla ilgili çalışmalarda irinotekan alanlarda %56, almayanlarda ise %14 radyasyon pnömonisi bildirilmiştir. Dosetaksel ve eş zamanlı konvansiyonel RT alan hastalarda üçüncü derece ve üzeri RP %47, fatal seyreden RP oranı %19 olarak bildirilmiştir (118).

Hodgkin lenfoma nedeniyle daha önce RT uygulanan hastalarda tekrar RT uygulanması durumunda RP görülme oranının %15, ilk kez uygulananlarda ise %6.4 olduğu bildirilmiştir (118).

Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda RP riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada RP gelişen gruptaki hastaların %47.1'inde altta yatan akciğer hastalığı olduğu, %5.3'ünde ise olmadığı görülmüştür. PaO₂ 80 mmHg'nın altında olanlarda RP %19, üzerinde olanlarda ise %5 oranında görülmüştür. Bir başka çalışmada da KOAH' lılarda RP riskinin 4.82 kat arttığı gösterilmiştir. Sigarayla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada aktif sigara içiminin RP' den koruduğu bildirilmiş, bir başka çalışmada ise daha önce sigara içmiş olmanın RP riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sigaranın RP ne etkisine ilişkin daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Başka herhangi bir risk faktörü olmadığı halde yine de bazı hastalarda RP görülmesi nedeniyle genetik yapı farklılıklarının da radyasyon pnömonisi gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. RT'ye bağlı akciğer hasarında M6P/IGF2R geninin rol oynadığı ve bu genin kaybının RP riskini arttırdığı düşünülmektedir (118).

2.15.3. Radyasyon Pnomonisinde Klinik

RP, radyografik bulguları olmasına rağmen tüm hastalarda semptomlara yol açmamaktadır. Dispne en yaygın semptomdur ve olguların %93'ünde görülmektedir. Ayrıca, %58'inde nonproduktif öksürük ve %7'sinde hafif ateş görülebilmektedir. Radyografik bulgular oluşmadan önce hastaların semptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Daha az sıklıkta da kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık olabilmektedir. Fizik muayenede herhangi bir patolojik bulgu görülmeyebilir. İnce raller ve solunum sesi şiddetinde artma gibi konsolidasyon bulguları saptanabilir. RT'ye bağlı ciltte görülen bulgularla RP bulguları ve şiddeti korele değildir (118).

2.15.4. Radyasyon Pnomonisinde Radyolojik Bulgular

İlk bulgu olarak buzlu cam gibi puslu bir görüntü ortaya çıkmakta ve daha sonra hava bronkogramları içeren konsolidasyonlar ortaya çıkmaktadır. Daha sonra bu yamalı konsolidasyonlar birleşerek RT portuna uyan keskin bir hat oluşmaktadır. RT portu içinde kalan alanda değişiklikler olmakta ve akciğerin anatomik dağılımına uymamaktadır. Bu durum infeksiyöz pnömonilerden ayırıcı tanıda çok önem arz

etmektedir. Eğer bulgular hafifse birkaç haftada rezolüsyona uğrayabilmektedir. Aynı taraf akciğerde vasküler yapıların inceldiği ve azaldığı da görülebilmektedir. Hastalık ilerledikçe mediasten aynı tarafa doğru yer değiştirmeye ve diyafragma yukarıya çıkmaya başlar. Bazen de az miktarda reaktif plevral veya perikardiyal efüzyon olaya eşlik etmektedir. Ayrıca, toraks BT daha duyarlıdır. Ancak rutin kullanılmamalı, tanıda güçlük olursa çekilmelidir (118).

2.15.5. Radyasyon Pnomonisinde Laboratuvar Bulguları

BAL'da lenfositoz ve CD4/CD8 oranında artış olmaktadır. Transbronşiyal biyopsinin tanıya katkısı düşüktür. Ancak BAL ve transbronşiyal biyopsi ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. Tc99m ile perfüzyon sintigrafisinde RT hasarının olduğu alanda artmış tutulum görülebilir ve Xe133 veya Xe127 ile ventilasyon sintigrafileri yararlı olabilir. Ga67 sintigrafisi semptomatik bireylerin %57'sinde pozitif olabilir, hatta akciğer grafisinden önce değişiklikleri gösterebilir. Ancak özgülük ve duyarlılığının düşük olması kullanımın sınırlamaktadır (118).

2.15.7. Radyasyon Pnomonisinde Solunum Fonksiyon Testleri

SFT'de ölçülebilir değişiklikler iki-üç ay sonra ortaya çıkar ve bu değişiklikler dört-altı ayda maksimum düzeye ulaştıktan sonra 8-12 ayda genellikle eski seviyesine döner. Akciğer volümleri, kompliyans ve DLCO azalmaktadır. Ancak en önemli kayıp DLCO'da yaşanmaktadır ve olayın ciddiyetini saptamada en önemli test DLCO'dur. RT'den sonra üç-beş ayda DLCO'da %20-60 kayıp olabilmektedir. Bazı çalışmalarda RT'den sonra FEV1 kaybı %12'nin altındayken, DLCO kaybının %13'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Prospektif bir çalışmada ışınlanan normal akciğer volümünün her %1'lik artışında TLC'de %0.8, DLCO'da %1.3 kayıp olduğu gösterilmiştir. DLCO %30'dan fazla düştüğünde de ikinci derece ya da daha fazla pulmoner semptomlar ortaya çıkmaktadır. Aslında RT'den sonra tümörü belirgin küçülen hastalarda akciğer volümlerinde artış bile olabilmektedir. Ayrıca, başlangıçta düşen akciğer volümlerinin ilerleyen dönemlerde, özellikle RT'den bir yıl sonra yükselebildiği de bildirilmiştir (118).

2.15.8. Radyasyon Pnomonisinde Tedavi

Hastaların büyük çoğunluğu subklinik ya da hafif semptomlu olduğu için tedavi gerektirmemekte ve kendiliğinden rezolüsyona uğramaktadır. RT portuna uyan alanda hafif değişikliklerin olduğu hastalarda sadece izlem önerilmektedir. Ayrıca, minör semptomların ileride ciddi bir hastalık gelişeceğinin habercisi olmadığı da bilinmelidir.

RP tedavisinin temel taşı sistemik steroidlerdir. Deneysel çalışmalar ve klinik tecrübeler steroidlerin yararını desteklemektedir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada steroidin erken kesildiği grupta mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %80'i steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Steroid dozu konusunda kesin bir görüş olmamakla birlikte 1 mg/kg veya ciddiyetine göre 60-100 mg prednizonla başlanması ve iki haftada bir 10 mg azaltılarak üç-dört ayda kesilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. Hatta dispne ve öksürük düzelineye kadar başlangıç dozunda devam edilmesi ve düzeldikten sonra doz azaltılmasının uygun olacağı da ileri sürülmektedir. Ayrıca, özellikle lipooksijenazı inhibe eden nonsterid antiinflamatuvar ilaçların steroidlerin etkisine katkıda bulunduğu da bildirilmiştir.

Hastalığın ciddiyetine göre istirahat, bronkodilatatör ve oksijen tedavisi de yararlı olmaktadır. Yüksek doz inhale steroidlerle ilgili yeterli çalışma bulunmamakta ve genellikle olgu sunumları şeklinde yayımlar yer almaktadır.

Pentoksifilin, metil ksantin türevidir ve TGF- β inhibisyonu yapmaktadır. Ancak henüz penroksifilinin rutin kullanımını destekleyecek yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Azatioprin ve siklosporin, sistemik steroidleri tolere edemeyenlerde kullanılabilir. Ancak bu konuda da yeterli çalışma bulunmamaktadır (118).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD' da Şubat 2012 – Temmuz 2013 tarihleri arasında eşzamanlı 3 boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 41 akciğer kanserli hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri; 18-75 yaşında olmak, KPS 70 ve üzerinde olması, sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış KHAK veya KHDAK tanılı olmak, başka primer lezyonu olmamak, radyolojik (PA akciğer grafi veya toraks BT) olarak ölçülebilir hastalığa sahip olmak, yeterli hematolojik (hgb \geq 10 gr/dl, NE \geq 2,0 plt \geq 100/nL) rezerve ve normal hepatik [serum bilirubin seviyesi= 1,5 X üst normal limit (ÜNL), ALT ve AST= 3 X ÜNL] ve renal fonksiyona (serum kreatinin= 1.5 X ÜNL) sahip olmaktır. Başvuru anında metastatik evrede olan ve multipl primer tanısı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tedavi öncesi değerlendirmesinde, ayrıntılı anamnez (hastalığa bağlı şikayetler, sigara ve diğer alışkanlıklar, kronik hastalık öyküsü ve sürekli kullandığı ilaçlar, almış olduğu KT kür sayısı gibi) alınmıştır. Fizik muayene, performans skor değerlendirmesi, vücut yüzey alanı hesaplaması, tam kan sayımı ve tam biyokimya testleri, kanda TGF-beta, prokalsitonin ve CRP'yi içeren laboratuvar testleri, 2 yönlü akciğer grafisi, toraks BT ve solunum fonksiyon testleri yapılmıştır. Evreleme için batın usg veya BT, Beyin BT veya MR, hastaların semptomlarına göre kemik sintigrafisi ve F18 FDG PET- BT çekilmiştir.

Hastaların, tedavi öncesi supin pozisyonda wing-board ile kollar baş üstünde olacak şekilde stabilizasyonu sağlanarak, Toshiba Aquilion 64 slice bilgisayarlı tomografi cihazı ve 5mm kesit aralığı ile krikoid kıkırdak - L2 vertebra arası olacak şekilde planlama tomografileri çekilmiştir. Çekilen tomografiler, planlama bilgisayarına aktarılıp CMS XiO software release 4.2. programıyla kritik organlar (akciğerler, özefagus, kalp ve MS) ve hedef volümler ICRU 50/62 ye göre tanımlanarak konturlanmıştır.

Hedef volüm konturlamasında; GTV [(GTV1=GTV tümör) + (GTV2= GTV lenf nodu)] tümör ve patolojik lenf nodlarını kapsayacak şekilde konturlanmıştır.

Tümör etrafındaki atelektazik alanlar GTV'ye dahil edilmiştir. CTV, GTV + 0,6-1 cm ve PTV de; CTV +0,5-1 cm marjlarla belirlenmiştir. Gerek CTV gerekse PTV marjlarında hastaların kliniğine ve kritik organ tolerans dozlarına göre düzenleme yapılmıştır. Elektif nodal ışınlama yalnızca KHAK tanılı hastalara yapılmıştır.

Kritik organ tolerans dozları aşılmayacak şekilde (MS < 4500cGy, özefagus V55 < %50, Kalp V40 < %50) uygun bir doz volüm histogramlar elde edilip Lineer akseleratör cihazı (Elekta Precise Lineer hızlandırıcı) ile hastalar tedaviye alınmıştır. Tedavide 6MV-18MV foton enerjileri kullanılmıştır. Tedavi planlama sisteminde her bir hastanın; ipsilateral- kontralateral akciğerler ayrı olarak konturlanarak DVH' lar elde edilmiştir. Bu doz volüm histogramlarından, her hastaya ait t(total) V5-10-20-30-40-50-60, k(kontralateral) V5-10-20-30-40-50-60, i(ipsilateral) V5-10-20-30-40-50-60, tMLD, iMLD, kMLD, tümör volümleri elde edilmiştir.

Hastaların yaş,cinsiyet, tanı, performans durumu, primer tümör yerleşimi ve histopatolojisi, cerrahi durum, RT fraksiyon ve total doz, RT öncesi uygulanan KT ve eşzamanlı KT sayısı, RT öncesi ve RT sonrasında lökosit, CRP, prokalsitonin, TGF-beta degerleri, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafisi ve toraks BT değerlendirmesi, t V5-10-20-30-40-50-60, i V5-10-20-30-40-50-60, k V5-10-20-30-40-50-60, tMLD, iMLD, kMLD,tümör volümü gibi dozimetrik değerler kaydedilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır.

Kreatin klirensi, KPS, kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar değerlendirilerek eşzamanlı kemoterapi alması uygun görülen hastalar RT öncesinde tespit edilmiştir. KHAK tanılı hastalara 3 haftada bir olmak üzere 60 mg/m²'den sisplatin (1. Gün) ve 100 mg /m²'den etoposid (1-2-3.günlerde) verilirken, KHDAK tanılı hastalara 40 mg/m²'den haftalık sisplatin kemoterapisi uygulanmıştır. Kemoterapi uygulanan hastalara haftada iki kez kan tetkikleri görülmüş olup yakın yan etki takibi yapılmıştır.

Tüm hastalardan radyoterapiden hemen önce ve radyoterapi bitiminden 1 ay sonra ve 3 ay sonra EDTA'lı tüpler içerisine TGF-beta seviyesi tayini için kan örnekleri alındı. Daha sonra ELİSA yöntemi ile çalışılmak üzere santrifüj edilerek -70 derecede saklandı. Kan örnekleri 'Human TGF-beta1 Platinum ELISA BMS 249/4 / BMS249/4TEN ' kiti ile bir gün içerisinde kitin kullanım klavuzuna uygun şekilde çalışıldı.

Tüm hastalara profilaktik olarak sukralfat ve nistatin RT ile birlikte başlanmıştır. Hastaların kronik hastalıkları nedeniyle kullanmakta oldukları ilaçlar değerlendirilmiş ve gerekli durumlarda ilgili bölümünlerce konsulte edilerek ilaçları düzenlenmiştir.

RT süresince tedavisi poliklinik hizmetiyle/ayaktan devam eden hastalar haftada iki kez poliklinik kontrollerinde görülmüş, semptomları sorgulanıp fizik muayeneleri yapılmıştır. Haftada iki kez kan tetkikleri yapılmış olup gerekli görülen hastalardan akciğer grafisi istenmiştir. Yataklı serviste hospitalize edilerek tedavisi sürdürülen hastaların her gün düzenli vizit ve genel durum takibi ile tedavileri tamamlanmıştır. RT sonrası birinci, ikinci ve üçüncü aylarda ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapılmış olup, RT sonrası birinci ve üçüncü aylarda tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin, TGF-beta, SFT, 2 yönlü akciğer garfisi ve toraks BT'leri istenmiştir. RT sırasında ya da RT sonrası birinci ayda radyasyon pnömonisi tespit edilen hastalar ESOGÜTF Göğüs Hastalıkları bölümünü ile birlikte tedavi edilmiş ve onbeş günde bir kontrole çağırılmıştır. Radyasyon pnömonisi gelişen hastalardan tedaviye yanıt durumlarını belirlemek için belli aralıklarla pa akciğer garfisi, toraks BT istenmiş ve günlük vücut sıcaklıklarını ölçmeleri istenmiştir. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 a göre RP Gradeleme Sistemi kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 programı ile yapılmış olup $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Radyasyon pnömonisi gelişimine etki eden faktörler , iki yönlü tekrarlı ölçümler varyans analizi (tek faktör tekrarlı) , ki- kare, Fisher's Exact Test, T-test ve Mann- Whitney test ile belirlenmiştir. P değerleri İstatistiksel olarak anlamlı olan parametreler ROC analizi ile tekrar değerlendirilmiş olup bu parametlerin kesme noktaları, sensitivie ve spesifiteleri hesaplanmıştır.

ESOGUTF 05.11.2010 tarihli ve 2010/287 sayılı etik kuruk kararı ile onaylandıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı $59,3 \pm 8,5$ 'tur. Hastaların 38'i (%92,7) erkek iken 3'ü (%7,3) kadındır. Histopatolojik tanısı skuamoz hücreli karsinom olan 24 (%58,5) hasta, adenokarsinom olan 10 (%24,4) hasta ve küçük hücreli karsinom olan 7 (%17,1) hastadır. KHDAK tanılı hastalardan birisi (%2,4) evre 1B , beşi (%12,2) evre 2A, ikisi hasta(% 4,9) evre 2B, 12'si (%29,3) evre 3A ve 14'ü (% 34,1) evre 3B olarak evrelendirilmiştir. Sınırlı evre KHAK tanılı yedi (% 17,1) hasta mevcuttur. Medyan sigara kullanımı $49 \pm 17,5$ paket/yıldır. Hasta özellikleri Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1:Hasta Özellikleri

	n	%
Cinsiyet Kadın/Erkek	3/38	7,3/92,7
Histopatoloji SCC/adenokarsinom/SCLC	24/10/7	58,5/ 24,4/ 17,1
Tümör yerleşimi Sağ/ Sol	24/17	58,5/41,5
Tümör yerleşimi Üst/ Orta/ Alt	23/2/16	56,1/4,9/39
Evre 1B/2A/2B/3A/3B	1/5/2/12/14/7	2,4/12,2/4,9/29,3/34,1/17,1
Kronik Akciğer Hastalığı Var/Yok	19/22	53,7/46,3
Yaş $\leq 60 / > 60$	19/22	53,7/46,3
KPS $\leq 70 / > 70$	9/32	22/ 78

Tümör lokalizasyonu 24 (%58,5) hastada sağ tarafta iken, 17 hastada sol taraftadır. Üst lob yerleşimli tümörü olan 23 (% 56,1), orta lob yerleşimli tümörü olan 2 (%4,9) ve alt lob yerleşimli tümörü olan 16 (% 39) hastadır. Lenf nodu yerleşimi beş (%12,2) hastada hiler, 15 (%36,6) hastada mediasten, 13(%31,7) hastada mediasten ve hiler bölgesidir. Sekiz (%19,5) hastada lenf nodu metastazı yoktur.

Radyoterapi öncesi KT alan 38 (% 92,7) hasta iken, almayan üç (%7,3) hastadır. Otuz (%73,2) hastaya eşzamanlı KT verilmiş olup, 11 (% 26,8) hasta eşzamanlı KT almamıştır. Cerrahi uygulanan 8 (% 19,5) hasta mevcut iken 33 (%80,5) hastaya cerrahi uygulanmamıştır. Otuziki hastada sadece 6 MV-x foton enerjisi kullanılmış olup, beş (%12,2) hastada sadece 18 MV-x foton enerjisi, 4 (%9,8) hastada da her iki 6 ve 18 MV-x foton enerjileri kullanılmıştır. RT dozu medyan 56,4 ± 6,2 Gy'dir. Tedavi özellikleri Tablo 5.2'de özetlenmiştir.

Tablo 5.2: Tedavi Özellikleri

Sütun1	n	%
Cerrahi Var/Yok	8/33	19,5/80,5
RT öncesi KT Var/Yok	38/3	92,7 / 7,3
Eşzamanlı KT Var/Yok	30/11	73,2/26,8
Enerji 6MV-x/18 MV-x/ 6+18 MV-x	32/5/4	78/12,2/9,8
RT Yanıt Parsiyel Progrese Stabil Tam	22/4/12/3	53,7/9,8/29,3/7,3

Medyan total MLD $1101,9 \pm 338,9$ cGy, medyan ipsilateral MLD $1852,4 \pm 767,8$ cGy, kontrateral MLD $516,3 \pm 701,3$ cGy'dir. Medyan tV5 %29,2 $\pm 8,9$, iV5 %51,1 ± 11 , kV5 ise %8,4 $\pm 7,4$ 'tür. Medyan tV20 %20,6 $\pm 6,6$, iV20 %39,7 $\pm 9,8$ ve kV20 %4,1 $\pm 4,2$ 'dir. Medyan tV30 %17,4 $\pm 5,7$, iV30 %33,4 $\pm 10,2$ ve kV30 %2,8 $\pm 3,3$ 'tür.

Yirmialtı (%63,4) hastada radyasyon pnömonisi gelişmezken, 11 (%26,8) hastada grad 1 ve dört (%9,8) hastada grad 2 radyasyon pnömonisi gelişmiştir. Radyasyon pnömonisi gelişen hastaların sadece ikisi steroid tedavisi almıştır.

Hastaların; RP görülen ve görülmeyen gruplar arasında hasta ve tümör özelliklerinden; yaş, sigara kullanımı, RT sonu 1. ay ve 3. ay CRP ve kan beyaz küre, RT sonu 1. Ay ve 3. Ay FEV1 /FVC ve DLCO için RP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (Tablo- 5.3).

Tablo 5.3: t ve Mann-Whitney Test Sonuçları-1

Sütun1	RP var ortalama \pm SS medyan (25-75p)	RP yok ortalama \pm SS medyan (25-75p)	p değeri
yaş	61,87 \pm 9,35 59,5 (57-65)	37,96 \pm 7,89 60 (52-64)	0,162*
sigara kullanımı	46,47 \pm 15,54 80 (72-80)	50,54 \pm 18,77 80 (72,5- 80)	0,482*
RT sonu 1. ay CRP	30,65 \pm 53,14 9,1 (1,5- 46,4)	10,08 \pm 12,12 4,9 (3-9,6)	0,456**
RT sonu 3. ay CRP	16,34 \pm 19,24 5,3 (2,6- 23,6)	16,33 \pm 38,31 5 (2,5- 11)	0,432**
RT sonu 1. ay BK	5433 \pm 2828 4200 (2900- 6600)	4863 \pm 2437 4800 (3200- 6800)	0,502*
RT sonu 3. ay BK	6673 \pm 3536 5700 (3100- 9300)	5407 \pm 2530 5400 (3400-7100)	0,191*
RT sonu 1 ay FEV1/FVC	70,33 \pm 12,88 68,5 (59,2 - 75,5)	73,53 \pm 13,66 74 (67- 86)	0,465*
RT sonu 3. ay FEV1/FVC	71,67 \pm 14,45 72,5 (55- 78,7)	23,27 \pm 15,57 74 (58- 84)	0,746*
RT sonu 1. ay DLCO	5,1 \pm 1,4 5,1 (4,0 - 6,2)	4,9 \pm 1,4 5,03 (3,9 -5,9)	0,777*
RT sonu 3. ay DLCO	5,1 \pm 1,3 5,5 (3,8 - 6,34)	4,7 \pm 1,4 4,9 (3,5 - 6,0)	0,389*

*=t-testi,

**= Mann-Whitney

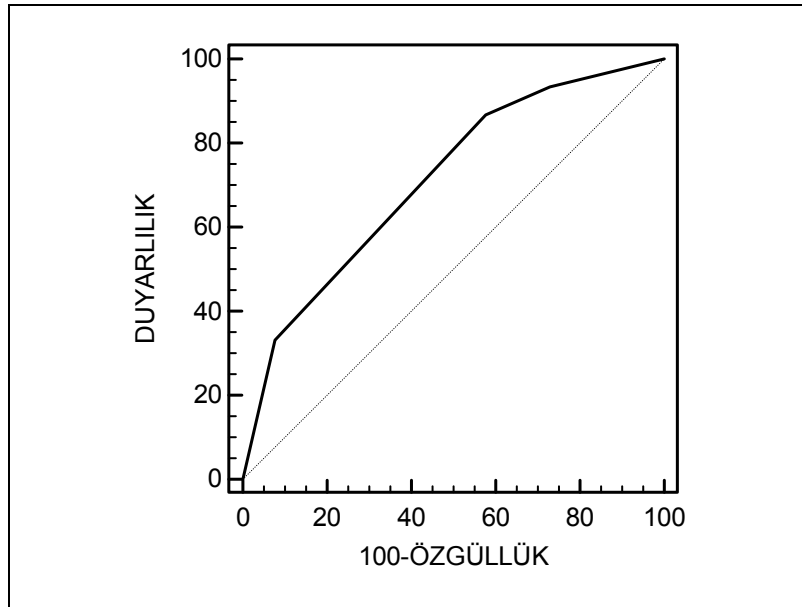
Tedavi özelliklerinden tV5,tV20,tV30 ,iV5,iV20,iV30,kV5,kV20ve kV30,tMLD, iMLD,kMLD, Rt dozu, foton enerjisi ve cerrahi için de istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 5.4).

Tablo 5.4: t ve Mann-Whitney Test Sonuçları-1

	RP var ortalama±SS	RP yok ortalama±SS	p değeri
tV5 (%)	32,33±9,67	27,42±8,12	0,09*
tV20 (%)	22,53 ±7,47	19,62±6,00	0,178*
tV30 (%)	18,40±6,81	16,85±5,17	0,145*
tMLD (cGy)	1191,53±1191,53	1050,19±334,24	0,202*
iV5 (%)	51,83±9,26	50,78±12,10	0,795*
iV20 (%)	39,58±7,29	39,26 ±11,05	0,928*
iV30 (%)	32,00±11,00	34,26±9,92	0,542*
iMLD (cGy)	1773,93 ±806,52	1896,15±757,25	0,630*
kV5 (%)	9,67±6,51	7,83±7,88	0,279**
kV20 (%)	4,42±2,93	4,00±4,81	0,362**
kV30 (%)	3,08±2,15	2,70±3,91	0,229**
kMLD (cGy)	686,40 ±856,90	418,27±590,40	0,185**
RT dozu (Gy)	56,53 ±8,228	56,38 ±5,02	0,586**
*=t-testi			
**= Mann-Whitney			

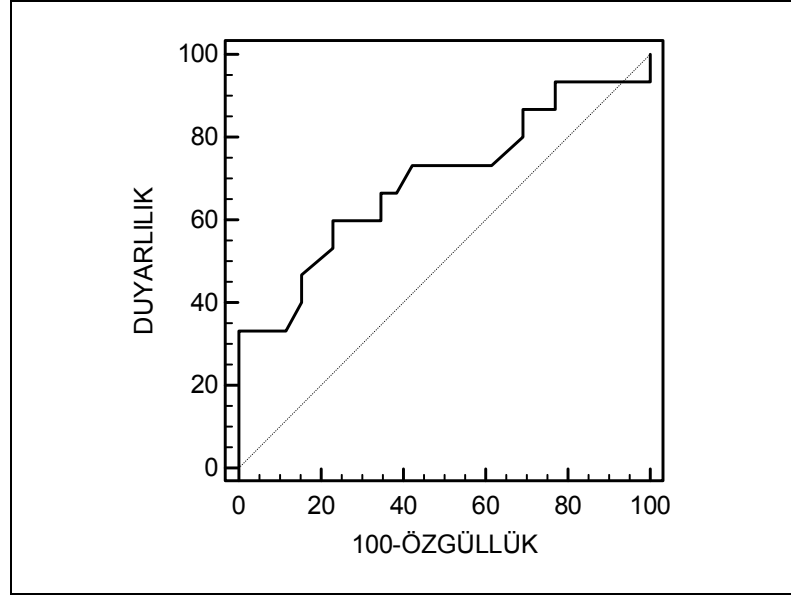
Çalışmamızda N evresi ($p= 0,01$) , bazal DLCO ($p= 0,03$), kontrilateral akciğer maksimum dozu($p= 0,02$) ve tV60 ($p= 0,05$) ile RP gelişimi arasında korelasyon tespit edilen parametrelerdir.

Yapılan ROC analizlerinde N evresi için AUC (area under the ROC curve) 0,712'dir. N evresinin N2-N3 olması RP gelişimi için %86,6 sensitivite ve %42,3 sepsifiteye sahiptir (Şekil 5.1).



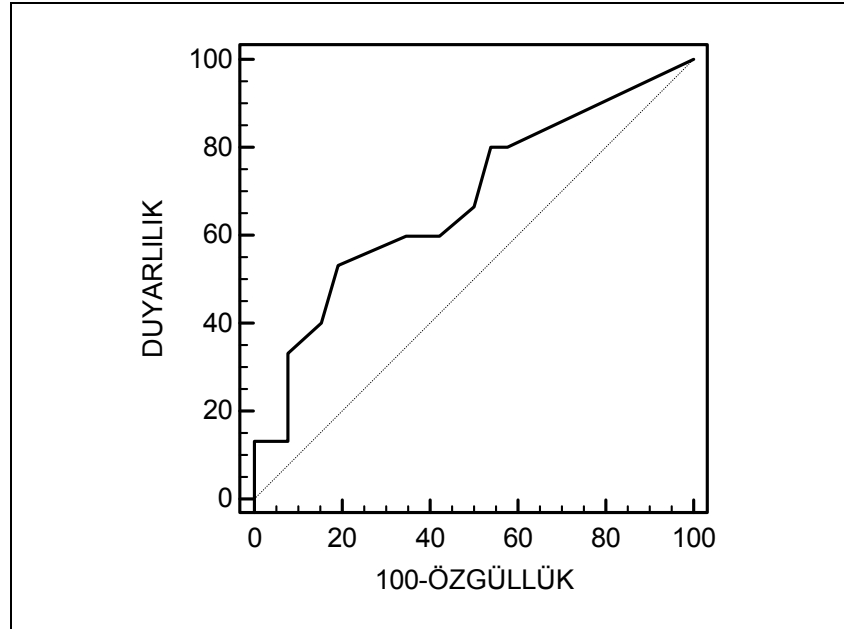
Şekil 5.1: N evresi AUC

Lenf nodu evresi için ROC analiz p değeri 0,005'dir. Tedavi öncesi yapılan SFT'de tespit edilen bazal DLCO değerinin %64 ve altında olmasıyla RP gelişimi arasında korelasyon saptanmıştır, ROC analiz P değeri 0,03'tür. Bazal DLCO % için AUC 0,695 iken sensitivitesi %60 ve spesifitesi %76,9 'dur (Şekil 5.2).



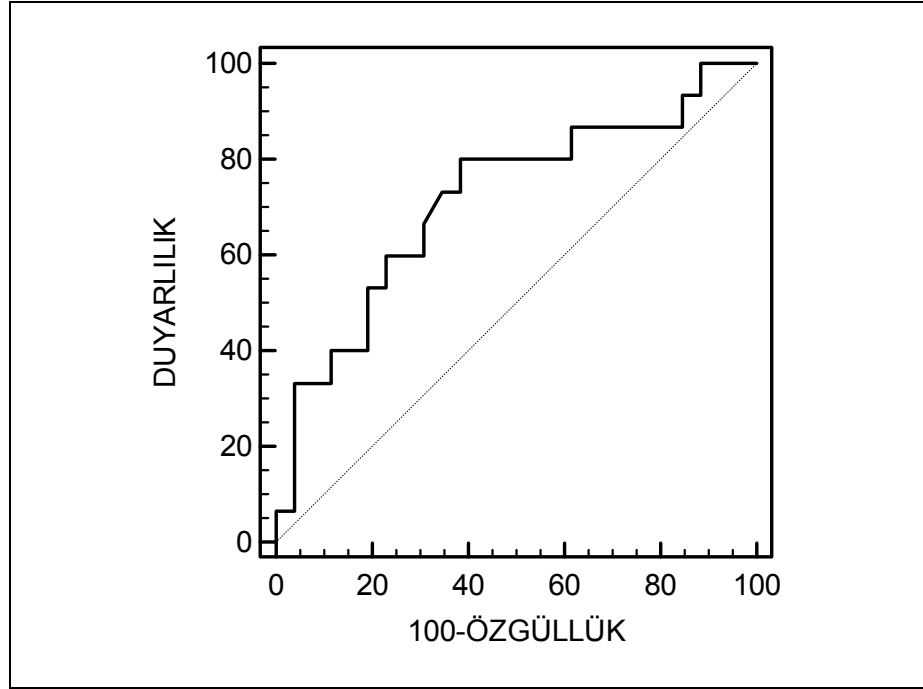
Şekil 5.2: Bazal DLCO % AUC

Total akciğer V60 > %5 olması PR gelişimi için prediktif bir değerdir. ROC analizlerinde P değeri 0,04, sensitivitesi %53,3 ve spesifitesi %80,7'dir, AUC 0,678 olarak tespit edilmiştir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3: tV60 AUC

Kontrilateral akciğerin aldığı maksimum dozun 5405 cGy'in üzerinde olması ROC analiz p değeri 0,01 ile RP gelişimi için anlamlı kabul edilmiştir. AUC 0,717, sensitivitesi %80, spesifitesi % 61,5'tur (Şekil 5.4).



Şekil 5.4: kmax AUC

TGF beta değerlendirmesi için 37 hastanın kan örneklerine ulaşıldı. RT öncesi bakılan kan örneklerinde; grad 0 radyasyon pnömonisi görülen 23 hastada ortalama TGF beta düzeyi 61494,6 pg/ml (min/maks: 19813,7/b106240,5), grad 1 radyasyon pnömonisi görülen 10 hastada ortalama TGF beta düzeyi 62341,3 pg/ml (min/maks: 15204,4/92959,8), grad 2 radyasyon pnömonisi görülen 4 hastada ortalama 56993,7pg/ml (min/maks: 10265,9/86588,7) olarak ölçüldü.

RT sonu 1. ayda bakılan kan örneklerinde; grad 0 radyasyon pnömonisi görülen 23 hastada ortalama TGF beta düzeyi 62353,1 pg/ml (min/maks: 14787,3/109746,6), grad 1 radyasyon pnömonisi görülen 10 hastada ortalama TGF beta düzeyi 59324,7 pg/ml (min/maks: 38867,4/92504,4), grad 2 radyasyon pnömonisi görülen 4 hastada ortalama 59373,5 pg/ml (min/maks: 49095,6/80664,0) olarak ölçüldü.

RT sonu 3. ayda bakılan kan örneklerinde grad 0 radyasyon pnömonisi görülen 23 hastada ortalama TGF beta düzeyi 62471,2 pg/ml (min/maks: 39615,3/109725,0), grad 1 radyasyon pnömonisi görülen 10 hastada ortalama TGF beta düzeyi 54459,6 pg/ml (min/maks: 34203,3/74316,9), grad 2 radyasyon pnömonisi görülen 4 hastada ortalama 67881,7pg/ml (min/maks: 47565,6/97960,8) olarak ölçüldü.

Analizler, iki yönlü tekrarlı ölçümler varyans analizi (tek faktör tekrarlı) kullanılarak yapılmış olup p değeri 0,852 olup anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.

RT sonu3. Ay/ RT başlangıç TGF beta değerlerinin oranı ile radyasyon pnömonisi görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldı. Bu oran radyasyon pnömonisi görülen 14 vakada 1,4 (p: 0,506) iken görülmeyen 23 vakada 1,1(p: 0,581) olarak hesaplandı.

RT sonu3. Ay/ RT sonu1.ay TGF beta değerlerinin oranı ile radyasyon pnömonisi görülme sıklığı arasındaki ilişkiye bakıldı. Bu oran radyasyon pnömonisi görülen 14 vakada 1,3(p:0,595) iken görülmeyen 23 vakada 1,1(p:0,626) olarak hesaplandı.

Oran analizleri ise Ttesti ile değerlendirilmiş olup anlamlı p değeri saptanamamıştır.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm kanser vakalarının% 12.8 ve dünya çapında tüm kanser ölümlerinin% 17.8'dir (119). Akciğer kanseri olgularının yaklaşık üçte ikisi histolojik olarak KHDAK'dir. Bu olguların %30-40'ı tanı anında ya inoperabl ya da lokal ileri evrededir ve tedavilerinin bir aşamasında torasik radyoterapi alırlar (119). Torasik radyoterapi sınırlı evre KHAK için de standart tedavi yöntemidir (120).

Radyoterapi, hücre DNA'sına zarar verir ve hücrelerin çoğalma yeteneğini inhibe eder. Radyasyon pnomonisi akciğer kanseri radyoterapisi sonrası sık görülen ve hastalarda morbitide (yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonları) ve mortaliteye yol açabilen komplikasyonlardan biridir. Klinik olarak önemli RP akciğer kanseri için radikal doz radyasyon tedavisi alan hastaların %13-37'sinde gelişir (121). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 41 hastadan 15'inde (%36,6) grad 1 ve 2 radyasyon pnömonisi gelişmiştir. RP'de öksürük, dispne, ateş gibi klinik bulgular görülür, tedavide ek oksijen ve steroide gereksinim duyulabilir, ciddi olgularda RP ölüme neden olabilir.

Günümüzde her hastaya ait pulmoner toksisite gelişme olasılığını belirleyen tamamen kabul görmüş bir yöntem yoktur. Ancak üç boyutlu planlama sistemlerinin gelişmesi ile doz volum histogramlarının elde edilmesi ayrıntılı doz dağılımını inceleme fırsatı vermiştir(13).

Ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan, görülme sıklığı azımsanmayacak kadar yaygın olan bu komplikasyonun gelişmesini öngörmek için yapılmış pek çok çalışma mevcuttur.Literatürdeki mevcut çalışmalarda RP gelişimi için; düşük KPS, düşük pulmoner fonksiyon,sigara içim öyküsü, plazma TGF- beta düzeyindeki değişiklik, RT fraksiyon dozu, RT ile eşzamanlı KT gibi birçok risk faktörü araştırılmıştır.

Üç boyutlu planlama tekniklerinin gelişmesi sonucu doz dağılımı ile RP gelişimi arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmakla birlikte ilk çalışma Martel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yirmibir Hodgkin lenfoma, 42 KHDAK tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiş ve doz dağılımı ile RP gelişimi arasında korelasyon saptamışlardır (122).

Graham ve ark.'nın 99 medikal inoperabl KHDAK tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada doz dağılımları ile RP gelişimi arasındaki bağlantı araştırılmış olup V20> %22 olan hastalarda pnomoni gelişme riskinde belirgin artış tespit edilmiş (p =0,001) V20 arttıkça pnomoni şiddetinin de arttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmada incelenen diğer parametreler (tümör yerleşimi, maksimum akciğer dozu, MLD) ile pnomoni arasında bir ilişki gösterilmemiştir (18). Çalışmamızda tümör yerleşim yeri sağ/ sol (p= 1) ve üst/orta/ alt lob (p=0,207) olarak değerlendirilmiş olup RP gelişimi ile aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tsujino ve ark. RT uygulanmış 71 akciğer kanseri tanılı hastayı değerlendirmişler. Radyasyon pnomonisi ile yaş, cins, sigara içimi, FEV, tümör lokalizasyonu, KT, toplam RT doz, tüm RT süresi ve V20 arasındaki korelasyon incelendiğinde tek anlamlı parametre olarak V20 bulunmuştur (123). Çalışmamızda medyan yaş $59,3 \pm 8,5$ olup RP gelişimi ile yaş arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p= 0,162). Hastaların 38'i (%92,7) erkek iken 3'ü (%7,3) kadındır. Kadın hastaların hiçbirisinde RP görülmezken 15 erkek hastada grad1/grad2 RP görülmüştür (p= 0,287). RT dozu medyan $56,4 \pm 6,2$ Gy'dir (p=0,568), RT süresi medyan 42 (32-58) gün olup RP gelişimi ile aralarında anlamlı istatistiksel bir korelasyon yoktur (p=0,704).

Maria ve ark 201 akciğer kanseri tanısı ile radyoterapi uyguladıkları hastaların 39'unda radyasyon pnömonisi tespit etmişler ve tedavi başlangıcında sigara kullanımı (p = 0,05) ve V30 (p=0,003) ile RP arasında anlamlı korelasyon tespit etmişler (124). Mevcut çalışmamızda sigara kullanımı ve RP gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (0,482).

Birçok sistemik KT ajanının pulmoner toksisiteye neden olduğu ve bu yüzden RT bağlı akciğer hasarını arttırabileceği düşünülmektedir. Akciğer kanseri tedavisinde sıkça kullanılan ajanlardan; sisplatin, karboplatin, paklitaksel ve etopositin yapılan birçok çalışmada RP ile ilişkisi tespit edilememiştir (125-126). Docataksel ve gemsitabin gibi daha modern ajanların ise RT ile eşzamanlı kullanıldığında akciğer hasarını arttırdığı gösterilmiştir (127-128). Bizim çalışmamızda kullandığımız eşzamanlı KT ajanları sisplatin, karboplatin ve etoposid olup RP gelişimi ile aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p=0,778).

RP, genellikle tedavinin bitiminden sonraki ilk haftalar ve aylarda öksürük, dispne ve ateş gibi semptomlarla gelişir. RP'de SFT'de bozulma olabilir ya da olmayabilir. Akciğerdeki gaz değişiminin önemli belirleyicileri; FEV1, FVC ve DLCO'dur. RP görülen vakalarda radyolojik ve klinik semptomlara ek olarak SFT'de de bazı değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklerin RP öngörmede bir marker olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri tanısı ile RT uygulanan 53 hasta değerlendirildiğinde FEV1'deki değişimler ($p < 0,001$) RP gelişimi için istatistiksel anlamlı bulunurken DLCO'daki değişiklikler ($p=0,24$) anlamlı bulunmamıştır (129). RT genellikle ilk altı ayda SFT değerlerinde düşmeye neden olurken 12 aydan sonra mevcut değerler, RT öncesi değerlerine ulaşmaya başlar. Ancak RT yanıt olarak tümör boyutundaki gerileme SFT değerlerinde yükselmeye yol açabilir (130). SFT'de ölçülebilir değişiklikler iki-üç ay sonra ortaya çıkar ve bu değişiklikler dört- altı ayda maksimum düzeye ulaştıktan sonra 8-12 aya genellikle eski seviyeye döner. Akciğer volümleri kompliyans ve DLCO azalmaktadır ancak en önemli kayıp DLCO'da yaşanmaktadır ve olayın ciddiyetini saptamada en önemli test DLCO'dur (118). Akciğer kanseri tanısı ile RT verilen 148 hastada da RP için prediktif değerler araştırılmış ve KPS ($p < 0,003$), kadın cinsiyet ($p= 0,01$) ve pre-RT SFT özellikle FEV1 değeri ($p=0,03$) düşük olması prediktif faktörler olarak kabul edilmiş (131). DLCO; inspire edilmiş havada bulunan karbonmonoksit gazının akciğer kapiller kanına geçişinin ölçülmesidir. DLCO daha çok lokal akciğer fonksiyon bozukluğundan etkilenirken, FEV1 daha yaygın obstrüksiyonlardan etkilenir (131). Radyasyon, endotel ve epitelyal hücrelerde doğrudan toksik hasar oluşturur, alveolar içinde akut inflamasyon oluşur ve DLCO değerlerinde düşüş meydana gelir. Bazal DLCO düşük olan hastalarda alveoler-kapiller gaz geçişi zaten yavaş iken, radyasyonun etkisi ile bu geçiş daha da yavaşlar ve hastalar pre-RT SFT yüksek olan gruba göre daha hızlı bir şekilde semptomatik olurlar. Mevcut çalışmamızda DLCO değerinin %64 ve altında olmasıyla RP gelişimi arasında korelasyon saptanmıştır.

RP gelişimi için ışınlanan akciğer volümü de önemli bir faktördür. Gros tümör volüme mediastinal lenf nodlarının da eklenmesi ile RT portalı büyür ve dolayısıyla akciğerin aldığı doz da artar. Mevcut çalışmada N2-N3 vakalarda RP

görülme olasılığı N1 vaklara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,01$).

Yorke ve ark. 49 KHDAK tanılı hastada RP gelişimi ve DVH değerlerini incelemiş olup V20 ve MLD ile anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (132). Bu çalışma gibi literatürde DVH ile yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (128-132). Çalışmalar Tablo 6.1’de özetlenmiştir.

Tablo 6.1: RP ile ilgili çalışmalar.

Yazar, Yayın Yılı, Hasta Sayısı	RP Sonlanım Noktası	Prognostik Grup
Oetzel et al. 1995, n = 66	Grade ≥ 1 , RTOG	≤ 20 Gy, ≥ 22.5 Gy
Kwa et al. 1998, n = 400	Grade ≥ 2 , SWOG	0–16.0 Gy, 16.1–36 Gy
Graham et al. 1999, n = 99	Grade ≥ 2 , RTOG	≤ 20 Gy, ≥ 21 Gy
Hernando et al. 2001, n= 201	Grade ≥ 1 , Modified NCICTC	≤ 20 Gy, ≥ 21 Gy

SWOG: Southwest Oncology Group; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; Gy:Gray, NCICTC : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria;

Çalışmamızda $tV60 > \%5$ olması RP gelişimi için anlamlı olarak bulunmuş olup literatürdeki çalışmalar $tV20$, $tV30$ ve $tV5$ gibi daha büyük volümlerin aldığı daha düşük dozları RP gelişimi için anlamlı bulmuştur. Küçük volüme büyük doz yada büyük volüme düşük doz değerlendirmesi için daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sporadik radyasyon pnömonisi, bilateral lenfositik alveolitis sonucu oluşan immunolojik bir süreçtir ve ‘RT alan dışı’ pnömonilerinden sorumludur (132). Çalışmamızda kontrlaterale akciğerin aldığı maksimum dozun 5405 cGy’in üzerinde olması RP gelişimi için anlamlı bir parametre olarak tespit edilmiştir. Bu da aktive T lenfositlerin de rol aldığı immunolojik süreçlerin RT pnömonisinde rol aldığını düşündürülebilir.

TGF beta enflamasyon ve fibrozis mekanizmasında rol oynayan anahtar sitokinlerden biridir. TGF-beta’nın plazma seviyelerindeki değişimin radyasyona

bağlı akciğer hasarını öngörmeye yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (16,133,134) . TGF beta'nın radyasyon pnömonisi gelişimini öngörmeye kullanıldığı ilk klinik çalışma Anscher ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir(133). RT ile tedavi edilen 8 akciğer kanseri hastasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık TGF beta ölçümü yapılmıştır. Tedavi öncesi TGF- β seviyeleri ile radyasyon pnömonisi gelişmesi arasında bir korelasyon saptanmamış ancak pnömoni gelişmeyen 3 hastada nadir TGF- β seviyeleri normale dönerken, pnömoni gelişen 5 hastanın 4'ünde normale dönmemiştir. Hasta sayısı çok az olan bu çalışma daha sonra genişletilmiş ve 73 hasta sayılı bir seri olarak yayınlanmıştır (135). Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası TGF beta seviyeleri karşılaştırıldığında, pnömoni gelişen grupta TGF beta seviyelerinin arttığı, pnömoni gelişmeyen grupta seviyelerin aynı ya da daha düşük olduğu tespit edilmiştir. RT sonu veya persistan olarak artan TGF beta seviyelerine sahip hastalardan %60'ında pnömoni gelişeceği bildirilmiştir. Mevcut çalışmada da istatistiksel anlamlı değerlere ulaşmak için daha fazla hasta sayılı serilere ihtiyaç vardır.

Duke üniversitesindeki araştırmacılar tarafından yürütülen çalışmalarda, RT'ye bağlı akciğer toksisitesi için RT sonunda TGF-beta 1'in yükselmesi prediktif bir değer olarak değerlendirilmiştir (133,135). Ancak bazı çalışmalarda TGFbeta 1 ile RP arasında belirgin bir korelasyon tespit edilememiştir (136-137). Çalışmalar arasındaki bu farklılık bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Plazma TGF-beta1 doğru ölçümü potansiyel bir konudur. Numune işleme ve analiz yöntemleri arasında varyasyonlar olabilmekte ve bu da çalışmalarda farklı sonuçların çıkmasına katkıda bulunabilmektedir (138-139) .

Yapılan çalışmalar hem RT'nin hem de KT'nin plazma TGF-beta-1 düzeyini arttırdığını göstermiştir (140-141). Mevcut çalışmada hastaların büyük çoğunluğu hem RT'den önce hem de RT ile eşzamanlı KT almış olup, grad 0 pnömoni görüldüğü halde TGF-beta 1 değerleri yüksek tespit edilen hastalarda TGF-beta 1 yüksekliği KT 'ye bağlı olabilir.

Yine yapılmış bazı çalışmalar göstermiştir ki akciğer kanseri tanılı hastalarda başlangıç TGF-beta düzeyi yüksektir. Bu düzey 2,7- 35 ng/ml arasında değişmektedir. Bu yükseklik tümör etkisine bağlanmıştır (138, 142). RT sonrasında

tümörün regrese olmasıyla TGF-beta 1 düzeyleri düşebilir ve bu pnömoni görülen vakalarda beklenen TGF-beta-1 düzeyi yüksekliğini gölgeleyebilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmada N evresi ($p= 0,01$) , bazal DLCO ($p= 0,03$), kontrateral akciğer maksimum dozu($p= 0,02$) ve tV60 ($p= 0,05$) RP gelişimi ile arasında korelasyon tespit edilen parametrelerdir. Yapılan ROC analizlerinde N evresinin N2-N3 olması, bazal DLCO değerinin $< \%64$, kontrateral akciğerin aldığı maksimum dozun >5405 , total akciğer V60 $> \%5$ olması RP gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur. Torasik RT için en önemli doz sınırlayıcı olaylardan birisi radyasyon pnömonisidir ve torasik RT alanların $\%1-37'$ sinde semptomatik RP görülmektedir. RP'nin morbidite ve mortalite oranları göz önüne alındığında, radyasyonun akciğerler üzerine etkisini öngörmek için gerekli olan fiziksel ve biyolojik prediktif faktörlerin tanımlanması için yüksek hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

(BU TEZ OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYONUNCA 201311D01 NUMARALI PROJE İLE DESTEKLENMİŞTİR)

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base no. 5, version 2.0. Lyon (France): IARC Press; 2004.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, editors. Cancer incidence in five continents, volume VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2002.
3. Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Cancers of the lung and pleura. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. Cancer epidemiology and prevention, second edition. New York (NY): Oxford University Press; 1996. p. 637-65.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
5. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis, J Clin Oncol 10:890-895, 1992.
6. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol. 1985 Oct;8(5):362-70.
7. A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 1992; 327:1618-1624 December 3, 1992.
8. Postoperative Radiotherapy for Stage II or III Non-Small-Cell Lung Cancer Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database JCO July 1, 2006 vol. 24 no. 19 2998-3006.
9. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Nov 1;72(3):695-701.

10. Franklin TJ. Therapeutic approaches to organ fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(1):79-89.
11. Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 1181-220.
12. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction and prevention. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63;5-24.
13. Armstrong JG, Burman C, Leibel S, Fontenla D, Kutcher G, Zelefsky M, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(4):685-9.
14. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Turrisi AT, Fraass BA, Lichter AS. Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(3):575-81.
15. Langer M, Kijewski P. CCRT (computer controlled radiation therapy) for non-small cell lung cancer: sensitivity of clinical gains to organ tolerance restrictions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):325-32.
16. Anscher MS, Kong FM, Jirtle RL. The relevance of transforming growth factor beta 1 in pulmonary injury after radiation therapy. *Lung Cancer* 1998;19(2):109-20.
17. Travis EL. Organizational response of normal tissues to irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2001;11(3):184- 96.
18. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):323-9.
19. Predicting radiation response *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jul 1;41(4):972-3.

20. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):650-9.
21. Robert J.Troyer. Section 2 Anatomy. In: D.Frohlich, E. Rypin's Basic Sciences Review.16th Edition.Lippincott, Raven;1993.p111-117.
22. Emami.B.Graham M. Chapter 46 In C. Perez , L.Brady,editors.Principles and Practice of Radiation Oncology 3rd Edition. 1998: p. 1181-1184.
23. Riquet M, Hidden G, Debesse B: Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes: An anatomic study o f 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 623.
24. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al (2002) American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*, 6th edn. Springer, New York.
25. Yılmaz N, A.F., Epidermoid Tip Bronş Ca Hücrelerinin Ultrastrüktürel incelenmesi. *Yeni Sympusium* 1989. 1993(1H2): p. 104-112.
26. Oktar A, Y.N., Kronik Bronşitli Hastaların Bronş Mukozalarının Ultrastrüktürel İncelenmesi. *Solunum Hastalıkları Dergisi*, 1992. 3(2): p. 159-165.
27. Kerr, J.B., Chapter 11 Respiratory System In. *Atlas of functional histology*. Elsevier;1999.p. 212-224.
28. Hall E.J. Chapter 1 Physics and Chemistry of Radiation Absorption.In: *Radiobiology for the Radiologist*, 6th Edition.Lippincott Williams&Wilkins. 2006. p 9 -14.
29. Özalpan, A. 1.Giriş: Temel tanımlar ve kavramlar. In: *Temel Radyobioloji*, Haliç Üniversitesi.1.Ed.İstanbul. s11-13.
30. Lacassagne A.: Action des rayons du radium sur les muqueuses de l'oesophage et de la trachée chez le lapin. *CR Soc Biol* 1921; 84:26-27.
31. Fajardo L., Berthrong M., Anderson R.: *Respiratory tract. Radiation Pathology*, New York: Oxford University Press; 2001:198-208.
32. Coggle, J.E., Lambert, B.E. ve Moores, S.R., Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect*, 1986. 70: p. 261-91.

33. Nonn, R.A. ve Gross, N.J., Effects of radiation on the lung. *Curr Opin Pulm Med*, 1996. 2(5): p. 390-5.
34. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No:58 1 Kasım 2007; s.113-118.
35. Sultan Eser¹, Emire Olcayto², Hülya Karakılınç³, Okan Karaoğlanoğlu⁴, Cankut Yakut¹, Saniye Ozalan¹, Nurşen Üçüncü⁶, Zehra Anbarcıoğlu⁵, Aysun Ergün², Ümit Akın⁷, Mustafa Yazıcı⁸, Raziye Özdemir¹, Nejat Özgül², Murat Tuncer² İzmir Kanser Kayıt Merkezi (KKM), 2 Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi-Ankara, 3Antalya KKM, 4Samsun KKM, 5 Bursa KKM, 6Trabzon KKM, 7Edirne KKM, 8Erzurum KKM : Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri havuzu : 2004-2006 değerlendirmesi.
36. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536.
37. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1217-1222.
38. *Pathologic Basis of Disease* 7th edition 2004, Kumar, Abbas, Fausto.
39. *Pathology & Genetics World Health Organization Classification of Tumours* 2004, tumours of the lung,pleura thymus and heart.
40. *Temel Patoloji* 2007, Mocan Kuzey, Özdamar, Zengereoğlu.
41. Perez CA, Brady LW, editors: *Principles and practice of radiation oncology*, ed 3, Philadelphia, 1998, JB Lippincott.
42. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors: *Principles and practice of oncology*, ed 6, Philadelphia, 2001, JB Lippincott.
43. Bauer M, et al: Prognostic factors in cancer of the lung. In Cox JD editor: *Syllabus: a categorical course in radiation therapy: lung cancer*, Oak Brook, IL, 1985, Radiological Society of North America.
44. Baum GL, Wolinski E: *Textbook of pulmonary disease*, ed 5 , New York, 1994, Little Brown.

45. Hall TC, editor: Paraneoplastic syndromes, Ann N Y Acad Sci 230: 367-377, 1974.
46. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung cancer. 2nd Ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29: 521- 534.
47. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.
48. Rigler LG: The earliest roentgenographic signs of carcinoma of the lung, JAMA 195: 655, 1966.
49. Ohmatsu H, Kakinuma R, Kaneko M et al. Successful lung cancer screening with low-dose helical CT in addition to chest x-ray and sputum cytology: The comparison of two screening periods with or without helical CT. Radiology 2000; 217-242.
50. Tunacı A. Akciğer kanserinin görüntülenmesinde güncel yaklaşımlar. Hastürk S, Yüksel M. editörlüğünde. Akciğer Kanseri içinde .İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2000; 57–77.
51. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994–1998. Respiration 2002; 69: 207–210.
52. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. Cancer/Radiotherapie 2005; 9: 223–229.
53. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest. 1. Baskı. Berlin: springer; 1996: 74-76.
54. Dwamena BA, Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s- Meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213:530-6.
55. Kumanoglu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri : Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139-46.

56. ATS Guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
57. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 166: 1166–1196.
58. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001;56 (suppl 1):i1-i21.
59. Topçu F, Özcan C, Işık R ve ark. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulan akciğer kanserli olgularda elde edilen materyalin değeri. *Solunum Hastalıklar* 1997; 8: 407-15.
60. Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS et al. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:521-3.
61. Shure D, Astarita RW. Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronchial mass: Optimal number of biopsy specimens for diagnosis. *Chest* 1983; 83:865-7.
62. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E ve ark. Endobronşial akciğer tümörlerinin tanısında endobronşiyal iğne aspirasyonu ve forceps etkinliği. *Solunum* 1999; 1: 17-21.
63. Çilli A; Öztürk C. Submukozal ve peribronşiyal bronş karsinomlarının tanısında transbronşiyal iğne aspirasyonu ve bronş lavajı. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 349-54.
64. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. *Akciğer kanserleri. Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti.; 2001: 50-56.
65. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC et al: Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23: 137–158.

66. Shure D, Fedulla PF. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1090-2.
67. Kaya A, Güngör A, Gönüllü U. İnvaziv tanı yöntemleri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds *Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1:38-43.
68. Hirose T, Mori K, Machida S et al. Computed tomographic fluoroscopy- guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:259-62.
69. Dahlstrom JE, Langdale- Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001; 33:13-6.
70. Yılmaz A, Akkaya E, Baran R. Transtorasik iğne aspirasyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50:295-300.
71. Sahn S.A he Pleura. *Am Rev Respir Dis* 1985; 193: 104-234.
72. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
73. Kinasevitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP; ed. *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill; 1998: 1389-410.
74. Bayramgürler B, Yılmaz A, Arslan S ve ark. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyonu sonuçlarımız. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11:165-8.
75. Gönüllü U. Bronş kanserleri. In: Numan Numanoğlu; ed. *Solunum sistemi ve hastalıkları*, Ankara: Antıp; 1997: 593-631.
76. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
77. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinin evrelendirilmesi. In *Göğüs cerrahisi içinde*. İstanbul: Bilmedya Grup 2001;161–202.
78. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manuel* 7th ed. New York: Springer; 2010.

79. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:44-51.
80. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110:1532-1541.
81. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal Thoracic Oncology* 2007; 2: 593-602.
82. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal Thoracic Oncology* 2007; 2: 686-693.
83. The New Lung Cancer Staging System *Türk Toraks Der* 2010; 11: 173-80.
84. Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111(6): 1710-7, 1997.
85. Bocage JP, Mackenzie JW, Noshier JL. Invasive diagnostic procedures. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB; eds. *General thoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000: 273-84.
86. Ponn RB, Federico JA. Mediastinoscopy and staging. In: Kaiser LR, Kron IL, Spray TL; eds. *Mastery of cardiothoracic surgery*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998: 11-27.
87. Wang K, Zhao F, Wang X, et al. Mediastinoscopy in 165 patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2002; 40: 45-7.
88. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 1987; 94: 673-8.

89. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T. Comparative merits of thoracoscopy, mediastinoscopy and mediastinotomy for mediastinal biopsy. *Ann horac Surg* 1994;57:992-5.
90. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest* 2007;132: 15–19.
91. Syrigos KN, Nutting CM, Roussos C. Tumors of the chest. Springer.2006.
92. Yaman M, Aydın G. Akciğer kanseri. *Göğüs Hastalıkları* 2. cilt.Editör: Erk M. İstanbul,s: 754-803, 2001.
93. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia : Lippicott Williams&Wilkins; 2000: 682-93.
94. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. *J horac Cardiovasc Surg* 1994;107:1087-94.
95. Tonato M. Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI): An Italian/EORTC-LCC randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected NSCLC. 38th Ann Meeting of ASCO May 18-21, Orlando, Florida, 2002:Abstract 1157.
96. PORT Meta-analysis Trialists' Group: Postoperative radiotherapy in NSCLC: Systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
97. Johnson D, Arriagada R, Barthelemy N et al. Postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17(Suppl1): 23s-25s.
98. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *horax* 2001; 56: 628-38.
99. Hirsch FR, Bunn PA, Kato H, Mulshine CL. Textbook of prevention and detection of early lung cancer. Taylor and Francis, London, 2006.

100. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal Clinical Oncology* 2002; 247–253.
101. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: long term outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 3–6.
102. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *British Medical Journal* 1995; 311: 899–909.
103. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest* 2007;132: 15–19.
104. Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
105. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1475-1482.
106. Wu J, Lei P, Shekhar R, et al: Do tumors in the lung deform during normal respiration? An image registration study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:268-275, 2009.
107. Beyzadeoğlu M M, Ebruli C C; eds. Akciğer Kanseri. Temel radyasyon onkolojisi. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi; 2008: 272-293.
108. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;26:137-142.
109. Krol ADG, Aussems P, Noordijk EM, et al. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:297-302.

110. Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ, et al. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1989;14: 89-94.
111. Dirican, B. 2010. Radyoterapi Fiziği Ders Notları. Ankara.
112. Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1015-1024.
113. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:911-919.
114. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 1187- 1195.
115. Mau D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1175-1185.
116. Cem Parlak, Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Kemoradyoterapi Öncesi İndüksiyon Kemoterapisi. Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2007.
117. Gunderson LL, Tepper JE. "Clinical Radiation Oncology" Third edition. Chapter 41-42: 795-838 (2012).
118. Türk Toraks Derneği Okulu; Radyasyon Pnömonisi, Özefajiti ve Bronşioliti Yrd. Doç. Dr. Gürsel ÇOK Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 2006.
119. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
120. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-9.

121. Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using the physical and biologic parameters V30 and TGF- β . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50: 899–908.
122. Martel MK, Ten Haken, Hazuka MB, et.al. Dose volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:575-81.
123. Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose- volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:110-115.
124. Maria I. Hernando, Lawrence B. Marks, et al. Radiation-Induced Pulmonary Toxicity: A Dose–Volume Histogram Analysis In 201 Patients With Lung Cancer *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 3, pp. 650–659, 2001.
125. Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, et al. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:112–124.
126. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:89–94.
127. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, et al. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997;111:1061–1076.
128. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: A good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 2003;40:79–84.
129. Fan M, Marks LB, Lind P, et al. Relating radiation-induced regional lung injury to changes in pulmonary function tests. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:311–317.

130. Choi NC, Kanarek DJ. Toxicity of thoracic radiotherapy on pulmonary function in lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 10(Suppl. 1):S219–S230.
131. Theodore j. R., Mitchell M. Factors Predicting Severe Radiation Pneumonitis In Patients Receiving Definitive Chemoradiation For Lung Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 48, No. 1, pp. 89–94, 2000
132. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non–small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:329–339.
133. Anscher MS, Murase T, Prescott DM, Marks LB, Rensenbichler H, Bentel GC, et al. Changes in plasma TGF beta levels during pulmonary radiotherapy as a predictor of the risk of developing radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(3):671-6.
134. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D. Molecular biology mechanism in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(1):93-101.
135. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, Clough R, Marks LB, Bentel G, et al. Plasma transforming growth factor beta 1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):1029-35.
136. Novakova-Jiresova A, Van Gameren MM, Coppes RP, et al. Transforming growth factor-beta plasma dynamics and post-irradiation lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2004;71:183–189.
137. De Jaeger K, Seppenwoolde Y, Kampinga HH, et al. Significance of plasma transforming growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1378–1387.
138. Kong FM, Anscher MS, Jirtle RL. Transforming growth factor beta: A plasma tumor marker. In: Hanausek M, Walaszek Z, editors. *Methods in molecular biology: Tumor marker protocols*. Totowa, New Jersey: Human Press; 1997. p. 417–430.

139. Barthelemy-Brichant N, David JL, Bosquee L, et al. Increased TGFbeta1 plasma level in patients with lung cancer: Potential mechanisms. *Eur J Clin Invest* 2002;32:193–198.
140. Anscher, M. S.; Crocker, I. R.; Jirtle, R. L. Transforming growth factor-b1 expression in irradiated liver. *Radiat Res.*122:77–85; 1990.
141. Finkelstein, J.; Johnston, C.; Baggs, R.; Rubin, P. Early alteration in extracellular matrix and transforming growth factor b gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28:621–631; 1994.
142. Kong FM, Washington MK, Jirtle RL, Anscher MS. Plasma transforming growth factor-beta 1 reflects disease status in patients with lung cancer after radiotherapy: a possible tumor marker. *Lung Cancer* 1996;16:47—59.

