

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ VE
AKSELERE RADYOTERAPİ (*KONKOMİTAN BOOST*)

UZMANLIK TEZİ

118785

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şaban ÇAKIR

118185

Dr. A. Deniz MEYDAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

SAMSUN - 2002

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	69

TABLO LİSTESİ

Tablo No:	Tablo Adı	Sayfa
I-	Akciğer Kanserinde Önemli Genetik ve Biyolojik Değişiklikler	5
II-	Akciğer Tümörlerinin Patolojik Sınıflaması	8
III-	Akciğer Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evre Gruplaması	13
IV-	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler	14
V-	Çalışmaya Alınma Kriterleri	26
VI-	Hasta ve Tümör Özellikleri	28
VII-	Genel Sağkalım, Lokal Progresyonsuz Sağkalım ve Uzak Hastalısız Sağkalıma Etkisi Araştırılan Hasta, Tümör ve Tedavi Parametreleri	34
VIII-	Objektif (Radyolojik) Yanıt Oranları	36
IX-	Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Yanıt Arasındaki İlişki	37
X-	Semptomlara Göre Yanıt Oranları	38
XI-	Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	39
XII-	Yineleme Yerleri	41
XIII-	Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Lokal Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki	42
XIV-	Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Uzak Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki	45
XV-	Kemoterapiye Bağlı Toksikite	49
XVI -	Radyoterapiye Bağlı Toksikite	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:	Şekil Adı	Sayfa
1-	Radyoterapide Volüm Kavramı	30
2-	Radyoterapi Doz Dağılımı	30
3-	Radyoterapi Alanları	31
4-	Genel Sağkalım Eğrisi	40
5-	Yaş ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	40
6-	Evre ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	43
7-	Lokal Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi	43
8-	Evre ile Lokal Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki	46
9-	Uzak Hastalıksız Sağkalım Eğrisi	46
10-	Yaş ile Uzak Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki	47
11-	Tümör Büyüklüğü ile Uzak Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki	47
12-	Sisplatin Dozu ile Uzak Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki	49

ÖZET

Amaç:Lokal ileri (evre IIIA ve IIIB) küçük hücreli dışı akciğer kanserinde standart tedavi olan primer radyoterapi ile sağlanan genel sağkalım ve genel progresyonsuz sağkalım sonuçları kötüdür. Bu çalışmada neoadjuvan sisplatin-vinoralbin kemoterapisi sonrası uygulanan akselere radyoterapi (*konkomitan boost*) şemasının etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Temmuz 1999 ile Ekim 2001 yılları arasında yaşı 70 ve altında, Karnofsky performansı 60 ve üzerinde olan ve sistemik kemoterapi almasına engel herhangi bir medikal kontrendikasyonu olmayan 31 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 29'u erkek, 2'si kadındır. Oniki hasta 60 yaş ve altında, 19 hasta 60 yaş üzerindedir. Patolojik tanıları Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği sınıflama esas alınarak değerlendirilmiştir. Yirmialtı hastada epidermoid karsinom saptanırken, 5 hastada adenokarsinom gözlenmiştir.

Hastalara; sisplatin 1.ve 22. günler, vinoralbin 1., 8., 22. ve 30. günler olacak şekilde iki siklus neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Sisplatin dozu 18 hastada 75 mg/m², 13 hastada 100 mg/m²'dir. Vinoralbin tüm hastalara 30 mg/m² olarak uygulanmıştır. Son kemoterapi küründen iki hafta sonra radyoterapi başlanmış, primer tümör ve bölgesel lenf bezlerinden oluşan geniş alana, günde 2 Gy ile 25 günde toplam 50 Gy verilmiştir. Bu tedavinin son sekiz gününde primer tümör bölgesine, geniş alan ışınlamasından en az altı saat sonra, 1.8 Gy ile 14.4 Gy konkomitan boost yapılmıştır. Toplam tümör dozu 64.4 Gy'dir.

Bulgular:Çalışmaya alınan 31 hastanın 6'sı birinci kür kemoterapi sonrası gelişen grade 3 bulantı-kusma nedeni ile kendi istekleri ile çalışmadan ayrılmışlardır. Bir hasta ikinci kür kemoterapi sonrası gelişen akciğer enfeksiyonu nedeni ile kaybedilmiştir. Kemoterapi sonrası radyoterapi alan 24 hastanın bulguları değerlendirilmiştir.

Kemoterapiye bağlı grade 3 toksisite olarak, 9 hastada lökopeni, 8 hastada bulantı-kusma gözlenmiştir. Radyoterapiye bağlı grade 3 akut toksisite olarak 4 hastada özefajit, 5 hastada pnömoni gözlenmiştir. Diğer erken dönem yan etkiler tolere edilebilir düzeydedir. Çalışmamızda grade 3-4 geç toksisite gözlenmemiştir.

Medyan sağkalım 11 ay; radyoterapi sonrası elde edilen objektif yanıt oranı %75; bir yıllık genel sağkalım %38.4; bir yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %42; bir yıllık uzak hastaliksız sağkalım %65'dir.

Sonuç: Neoadjuvan kemoterapi ve konkomitan boost akselere radyoterapi sonuçları konvansiyonel fraksiyone radyoterapi sonuçlarından daha iyidir. Ancak tek başına konkomitan boost tekniğinden daha iyi değildir ve gözlenen toksisite oranları konkomitan boost tekniğine oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında bu yöntemin tolere edilebilir bir yöntem olduğunu söylemek ve standart tedavi yöntemi olarak kabul etmek güçtür. Standart tedavi yöntemi olarak kabul edilebilmesi için çok sayıda hastayı kapsayan prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, Konkomitan boost, Toksikite, Sağkalım.



ABSTRACT

Purpose: The overall survival and progression free survival rates provided by standard primary radiotherapy for the locally advanced (stage IIIA and IIIB) non-small cell lung cancer are poor. In this study, we aimed to investigate the efficacy of the accelerated radiotherapy (concomitant boost) after neoadjuvant cisplatin-vinorelbine chemotherapy.

Methods: Thirty-one patients who were ≤ 70 years old, who had a Karnofsky performance of ≥ 60 and had no medical contraindication for systemic chemotherapy were included to this study between July 1999 and October 2001. Of these patients, 29 were male and 2 female. Twelve patients were ≤ 60 years old and 19 patients > 60 years old. The pathologic diagnoses were evaluated according to the classification recommended by WHO. Twenty-six patients were epidermoid carcinoma and 5 patients were adenocarcinoma.

Patients received two cycles of neoadjuvant chemotherapy; Cisplatin on days 1 and 22, vinorelbine on days 1, 8, 22, and 30. In 18 patients the dosage of cisplatin was 75 mg/m^2 , and in 13 patients 100 mg/m^2 . Vinorelbine was given 30 mg/m^2 to all patients. Two weeks after the last chemotherapy cycle, radiotherapy was started and given to a large-field including the primary tumor and regional lymph nodes as on daily of 2 Gy for completing 50 Gy in 25 days. In the last days of this therapy a concomitant boost of 1.8 Gy to 14.4 Gy was applied to primary tumor at least 6 hours, after the large-field irradiation. Total tumor dose was 64.4 Gy.

Result: Six of the 31 patients discontinued the study, because of grade 3 nausea and vomiting after the first chemotherapy cycle, one patients had died because of pneumonia developed after the second chemotherapy cycle. The results of 24 patients who received radiotherapy after chemotherapy were assessed.

As grade 3 toxicities seen due to chemotherapy were nausea and vomiting in 8 patients and leukopenia in 9 patients. As acute grade 3 toxicities seen due to radiotherapy, esophagitis was seen in 4 patients, pneumonia in 5 patients. The other early adverse effects were tolerable. In our study no late grade 3-4 toxicity was observed. As a result of median follow-up 8 months; the median survival was 11 months, the objective response rate to radiotherapy was 75%, one-year overall survival rate was 38.4%, one-year locally progression free survival rate was 42%, one-year distant disease free survival was 65%.

Conclusions: The neoadjuvant chemotherapy followed by accelerated radiotherapy has better results when compared with conventional fractionated radiotherapy. But it has similar results and higher toxicities when compared with the concomitant boost technique alone. Based on these results, it is difficult to say that this protocol is tolerable, and difficult to accept as a standard therapy. More randomized prospective studies that includes large series of patients are required to accept this protocol as a standard therapy.

Key Words: Lung cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Concomitant boost, Toxicity, Survival.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en yaygın olarak görülen malignansiler arasındadır ve artan insidans göstermeye devam eden birkaç kanserden biridir ⁽¹⁾. Erkeklerde prostat ve kadınlarda meme kanseri ardından ikinci en çok görülen ve en çok ölüme neden olan kanser tipidir ^(1,2,3). Ölüm oranının yüksek olmasının nedeni tanı konduğu anda çoğunun ileri evrede bulunmasıdır. Doğal davranış ve histopatolojiye göre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere başlıca iki ana başlık altında incelenmektedir ^(1,2).

Küçük hücreli karsinomlar primer akciğer kanserlerinin %20-30'unu oluşturan, tanı konduğu anda %63 oranında metastaz yapmış olarak bulunan, kemosenitif ve radyosenitif tümörlerdir. Bu hastalıkta tedavi seçeneği erken evrede kemoterapi ve radyoterapi, ileri evrede kemoterapi temeline dayanmaktadır ^(1,2,4).

Küçük hücreli dışı karsinomlarda lokal erken evre (I ve II) hastalıkta cerrahi ve radyoterapi ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Cerrahi tedavi sonuçları, daha iyi olduğundan tercih edilen tedavi şeklidir ⁽²⁾.

Operasyona elverişli olmayan lokal ileri evre (IIIA ve IIIB) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde standart tedavi primer radyoterapidir. Konvansiyonel radyoterapi tekniği ile bir yıllık sağkalım %22, objektif yanıt %45, lokal yineleme %33, uzak organ yayılımı %40-45 ve medyan sağkalım 10 ay olarak bildirilmektedir ⁽²⁾.

Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin başarılı tedavisi lokal hastalığın ve tanı anında çoğunlukla var olan sistemik mikrometastazların kontrolünde yatmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi ile bu amaçla ulaşmak mümkün olmamaktadır ⁽⁵⁾.

Lokal ileri evrede elde edilen bu sonuçların iyileştirilmesi ve konvansiyonel tekniğin yerini alacak tedavi şeklinin belirlenmesi için brakiterapi ve üç boyutlu konformal radyoterapi ile tümör dozunun yükseltilmesi, non-konvansiyonel radyoterapi şemaları ve kemoradyoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir.

Konvansiyonel radyoterapi uygulamasında primer tümör ile bölgesel, hiler ve mediastinal lenf bezlerinden oluşan geniş volüme günde 1,8-2 Gy ile haftada 5 gün, toplam 25 günde 45-50 Gy ve daha sonra küçük alanlardan primer tümöre 5-7 günde

10-14 Gy boost (ek tedavi) uygulanmaktadır. Çalışmalar 60 Gy üzerindeki dozların daha etkin olduğunu göstermektedir (6-9).

Konvansiyonel radyoterapi ile tedavi süresinin uzunluğu, tedavinin son döneminde tümör hücre repopülasyonu nedeni ile tümör kontrolünde gerilemeye yol açar. Repopülasyon, radyoterapide doz-fraksiyon değişikliğinde normal ve tümör dokusunun radyasyona yanıtına etkisi olan biyolojik faktörlerden biridir. Konvansiyonel olmayan radyoterapi şemaları tümör repopülasyonunu önlemeyi veya en aza indirmeyi amaçlayan yeni tedavi yaklaşımları olarak ortaya çıkmıştır. Akselere repopülasyonun önlenmesi için radyoterapi dozunun daha kısa bir süre içinde verilmesi gerekir. Bu tekniğe akselere radyoterapi tekniği adı verilir (10-13).

Akselere radyoterapi fraksiyone doz ve toplam dozun azaltılıp azaltılmamasına bağlı olarak başlıca; saf akselere radyoterapi, tip A, B, C ve D akselere radyoterapi şeklinde uygulanabilir. Konkomitan boost tekniğinde (tip C : eşzamanlı ek tedavi) boost dozu 25 günlük geniş alan tedavisi ile aynı günlerde ve en az altı saat ara ile verilmekte, tüm tedavi 25 günde tamamlanmaktadır (11,14-16).

Sisplatin bazlı kemoterapi radyoterapiye eklendiği zaman uzak hastalıksız ve genel sağkalıma katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte sistemik mikrometastazların daha iyi kontrolü yeni ajanların kullanılması ile sağlanabilecektir. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde randomize kemoterapi çalışmaları sisplatin-vinoralbin kombinasyonunun tek ajan sisplatinden daha iyi uzak hastalıksız ve genel sağkalım sağladığını ortaya koymaktadır (17,18).

Randomize çalışmalarda radyoterapi öncesi uygulanan kemoterapinin (neoadjuvan kemoterapi) kabul edilebilir toksisite ile uzak metastaz oranını azalttığı ve sağkalımı artırdığı bildirilmektedir (2,5,19).

Bu bilgiler ışığında Temmuz 1999'da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde neoadjuvan sisplatin-vinoralbin kemoterapisi ile vucuttaki tümör yükünü azaltarak yerel ve uzak metastazların gelişme olasılığını azaltmayı ve konkomitant boost radyoterapisi ile akselere repopülasyonu önlemeyi ve lokal kontrolü artırmayı amaçlayan bir çalışma başlatılmıştır. Burada, belirtilen tedavi yöntemi ile elde edilen erken sonuçlar bağlamında yöntemin uygulanabilirliği irdelenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Sağ akciğer üst, orta ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşur. Bu loblar oblik veya majör fissür ve horizontal veya minör fissür adı verilen iki fissür ile birbirinden ayrılır. Sol akciğer tek bir fissür ile ayrılan iki lobdan oluşur. Sol üst lobun lingular parçası sağ akciğerdeki orta loba karşılık gelir. Trakea üst mediastene girer ve yaklaşık beşinci torasik vertebra seviyesinde ikiye ayrılır. Akciğer hilusları bronşları, pulmoner arter ve venleri, pulmoner pleksusun çeşitli dallarını, bronşial arter ve venleri ve lenfatikleri içerir.

Akciğer sonunda çeşitli lenf bezi bölgelerine drene olan zengin bir lenfatik damar ağına sahiptir. Bu lenf bezi bölgeleri beş gruba ayrılabilir: intrapulmoner, bronkopulmoner (hiler), mediastinal ve supralaviküler veya skalen lenf bezleri.

Mediastinal lenf bezleri iki gruba ayrılır: (1) üst paratrakeal, pretrakeal, retrotrakeal, alt paratrakeal (azygos nodları) ve aortik pencerede yerleşik bir grup bezleri içeren trakea bifurkasyonu (karina) üstünde yerleşik bezler süperior ve (2) subkarinal, paraözefageal ve pulmoner ligament bezlerini içeren subkarinal bölge ve inferior mediastende yerleşik bezler inferior grubu oluşturur.

Sağ üst lobdan lenf trakeobronşial lenf bezlerine akar. Sol üst lobdan lenf sadece aynı taraf venöz köşeye değil, aynı zamanda karşı üst mediastene de akar. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri subkarinal bezlere ve buradan sağ üst mediastene (sol alt lob, sol üst mediastene de drene olabilir) ve direkt olarak alt mediastinal lenf bezlerine drene olur⁽²⁾.

2.2. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada en yaygın olarak görülen malignensiler arasındadır ve artan bir insidans göstermeye devam eden birkaç kanserden biridir⁽¹⁾. Erkeklerde prostat ve kadınlarda meme kanseri ardından ikinci en çok görülen ve en çok ölüme neden olan kanser tipidir^(1,2,3). 2000 yılında A.B.D. de takriben 89500 erkek ve 74600 kadının yeni akciğer kanseri tanısı alacağı ve 89300 erkek ve 67500 kadının bu kanserden öleceği beklenmektedir⁽³⁾.

A.B.D.'de akciğer kanserinin insidans ve mortalite paterni kadın ve erkek için çok farklıdır. Erkeklerde insidans ve mortalite azalmaktadır. Buna karşın kadınlarda 1990 yılından beri ortalama olarak %4 oranında artmaktadır. 1987 yılından beri de meme kanserinden ölüm oranlarını aşmıştır⁽³⁾.

Türkiye'de kanser istatistiklerinin yeterli olmaması bu hastalığın epidemiyolojisi hakkında sağlıklı bilgi edinmemizi engellemektedir.

2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Sigara içimi akciğer kanseri gelişiminde en büyük risk faktörünü oluşturmaktadır^(1,2,4,20). Tütün dumanı içinde 3000 den fazla mutajen, karsinojen ve bunlarla ilişkili kimyasal maddeler saptanmıştır. Uluslararası veriler akciğer kanserinden ölüm oranlarının erkek ve kadınlarda sigara içimi prevalansı oranlarına paralel olduğunu göstermektedir. Sigara içimi ve akciğer kanseri arasında bir doz-yanıt ilişkisi vardır⁽¹⁾. Akciğer kanseri sigara içmeyenlerde son derece nadirdir (%1 den az). Bu oran ağır içicilerde %30'a kadar çıkmaktadır. Akciğer kanserinin erkeklerde yaklaşık olarak %90'ı, kadınlarda %80'i sigaraya bağlıdır⁽⁴⁾.

Diğer meslekle ilgili ve çevresel etkenler arasında asbest, radon ve beslenme faktörleri bulunmaktadır. Daha az etkili karsinojenler arasında arsenik, krom, nikel, iyonize radyasyon, vinil klorid, klormetil eter ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar vardır^(1,2,4,20). Pulmoner fibrozis ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi akciğer hastalıkları da artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilidir^(1,4,20).

Epidemiyolojik çalışmalar sebze ve meyve ağırlıklı beslenen bireylerde akciğer kanseri riskinde bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Bu etki teorik olarak beta-karoten, vitamin A ve diğer antioksidanların yüksek düzeylerine bağlıdır^(2,4,20). Yine yayınlanmış çeşitli çalışmalar akciğer kanserinin bazı ailelerde yoğunlaştığını bildirmektedir. Bu durum genetik bir yatkınlıktan dolayı olabilir. Fakat akciğer kanserinin bu özelliği sadece majör predispozan faktör olan sigara içimi varlığında anlam kazanmaktadır. Son çalışmalar alfa-1-antitripsin eksikliğinin akciğer kanseri gelişimi riskinde artışa neden olduğunu ortaya çıkarmıştır⁽⁴⁾.

2.4. Moleküler Biyoloji

Vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi akciğerlerde de hücre büyüme ve bölünmesi, proto-onkogen ve tümör süpresör genlerin kontrolü altında belli bir düzen

içerisinde devam eder. Gerek proto-onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar ve gen amplifikasyonu dolayısıyla protein ürünlerinin molekül yapısının değişmesi ve konsantrasyon artışı, gerekse tümör süpresör genlerde mutasyonlar ve delesyon olayları sonucu bu gen ürünlerinin miktarının azalması, hücre büyümesi ve bölünmesinin kontrolden çıkmasına yol açmaktadır. Mutasyonlar ve amplifikasyonların çeşitli nedenleri olmakla birlikte en önemli nedenlerinden birisi kimyasal karsinojenlerdir. Kimyasal karsinojenler arasında akciğer kanserleri ile doğrudan ilişkili olan sigara dumanı ve içerisinde bulunan benzen, benzopiren, N-nitrosaminler gibi maddelerdir. Bu gibi maddelerin proto-onkogenlerde mutasyon yaratarak onları aktif kanser genleri olan onkogen haline getirmesi akciğer kanserlerinin oluşumunda temel nedenlerden birisidir. Bu onkogenlerden en önemlilerinden birisi 8. kromozom üzerinde yer alan *c-myc* onkogenidir. Bundan başka, *L-myc* ve *K-ras* onkogenlerinin de akciğer kanseri oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir (1,2,4,21).

Tablo I. Akciğer Kanserinde Önemli Genetik ve Biyolojik Değişiklikler (21)

Genetik Değişiklik	KHAK	KHDAK
<i>ras</i> mutasyonu	<%1	%15-20
<i>myc</i> amplifikasyonu	%15-30	%5-10
Bcl-2 ekspresyonu	%75-95	%10-35
Olası otokrin halka	GRP/GRP reseptörü SCF/KIT	HGF/MET NDF/ERBB
<i>p53</i> mutasyonu	%75-100	%50
<i>p53</i> 'ün anormal ekspresyonu	%40-70	%40-60
Protein ekspresyonu olmayan RB	%90	%15-30
<i>p16</i> mutasyonu	%1	%10-40
<i>p16</i> ekspresyonunun olmaması	%0-10	%30-70
Telomeraz aktivitesi	%100	%80-85
Nöroendokrin fenotip	%100	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve karsinoidler

Bilindiği gibi, proto-onkogenler hücre bölünme ve büyümesini uyarırken, tümör süpresör genler büyüme ve bölünmeyi olumsuz yönde etkilerler. Bu genlerin mutasyon ya da amplifikasyonları sonucu, hücre büyüme ve bölünmesini regüle eden mekanizmaların kontrolden çıkması, büyüme ve bölünmenin ileri derecede artışına yol açmakta ve sonuçta kanserleşme olayı meydana gelmektedir.

Günümüze kadar akciğer kanserlerinin moleküler temelini açıklamaya yönelik çalışmalarda üç tip tümör süpresör gen mutasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu genler *Rb*, *p53*, *p16* ve *FHIT* tümör süpresör genleridir ^(4,20,21).

Gerek küçük hücreli akciğer kanseri gerekse küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaygın olarak bulunan genetik değişimlerin bazıları Tablo'I de görülmektedir ^(20,21).

2.5. Patolojik Sınıflama

Akciğer kanseri, bronş epiteli, salgı hücreleri, nöroendokrin hücreler ve alveollerin tip I, II pnömonositleri gibi birçok hücreye farklılaşabilen epitelyal kök hücrelerden (pluripotent stem cell) gelişmektedir. Bölünme yeteneği olan hücreler hiperplastik, metaplastik veya neoplastik değişiklikler gösterebilirler ⁽¹⁾.

Son birkaç dekattır akciğer kanserinin çeşitli patolojik alt tiplerinde düzeltme ve genişletmeler yapılmıştır. Akciğer kanseri patolojik klasifikasyonu için geçerli uluslararası standart yaklaşık iki dekat önce Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen sınıflama ile sağlanmıştır (Tablo II). Klinisyenler tarafından kullanılan, pratik fakat resmi olmayan sınıflama akciğer kanserini küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki alt gruba ayırır ⁽⁴⁾.

Küçük hücreli akciğer kanseri : Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Bu alt tip sigara içimi ile çok güçlü bir şekilde ilişkilidir. Santral yerleşimli olmağa eğilimlidir. Küçük hücreli akciğer kanseri muhtemelen nöroendokrin Kulchistky hücrelerinden kaynaklanır. Akciğer kanserinin agresif bir alt tipidir ve erkenden hiler , mediastinal ve uzak bölgelere metastaz yapar. Bu alt tip uygunsuz antidiüretik hormon salgınımı, Cushing Sendromu gelişimine neden olan ektopik adrenokortikotrop hormon üretimi ve Eaton-Lambert sendromu gibi çeşitli paraneoplastik sendromlar ile ilişkilidir. Geçerli DSÖ sınıflaması küçük hücreli akciğer kanserinin üç alt tipini tanımlamaktadır ⁽⁴⁾.

Yulaf hücreli (Oat cell) kanser

Küçük hücreli ara tip kanser

Kombine yulaf hücreli kanser (Epidermoid karsinom veya adenokarsinom veya her ikisi ile birlikte olan)

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri :

Büyük hücreli (large cell) kanser: Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-15 ini oluşturur. Epidermoid veya adenokarsinoma göre daha az diferansiyedirler. Bu kanserler akciğerin daha periferinde oluşma eğilimindedirler. DSÖ dev hücreli (giant cell) ve berrak hücreli (clear cell) olmak üzere büyük hücreli kanserin iki değişik tipini tanımlaktadır ⁽⁴⁾.

Epidermoid karsinom: Daha önceden akciğer kanserinin en yaygın tipi idi. 1970 lerdeki %50 lerden, günümüzdeki %30-40'lara doğru son 30 yıldır epidermoid karsinom prevalansında sürekli bir azalma görülmüştür. Bunun nedeni tam açık değildir. Bu kanserlerin %90'ı subsegmental veya büyük bronşlardan kaynaklanır. Sıklıkla santral olarak yerleşmiş endobronşial lezyonlardır ve ana bronşa doğru yayılırlar. Hiperkalsemi histolojik karakterleri ile ilgilidir ve bu kanserler yavaş büyüme eğilimindedirler ve 3-4 yıllık bir peryotta in situ evresinden klinik olarak tespit edilebilir bir tümör haline gelirler ^(1,2,4).

Adenokarsinom: Adenokarsinomlar günümüzde tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %40-50 sini oluşturarak Kuzey Amerika'da akciğer kanserlerinin en yaygın alt tipini oluştururlar. Epidermoid ve küçük hücreli akciğer kanserlerinin tersine adenokarsinomlar çoğunlukla akciğerinin periferinden kaynaklanırlar. Bu kanserler skarlar veya fibrozis alanlarından kaynaklanabilirler ve sigara içmeyenlerde oluşabilirler. Adenokarsinomlar glandüler formasyon, papiller yapılar, müsin üretimi ve asiner formasyon gösterebilirler. Genelde epidermoid karsinomlarla karşılaştırıldığı zaman evreye göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Kadınlarda en yaygın görülen akciğer kanseri tipidir. Vakaların üçte birinden daha azında kaydedilmiş olsa da; parmaklarda çomaklaşma ve hipertrofik pulmoner osteoartropati, paraneoplastik sendromlarla nadiren ilişkilidir ^(1,2,4).

Karsinoid tümör: Karsinoid tümörler nadirdir. Küçük hücreli akciğer kanseri vakaları gibi nöroendokrin tümör spektrumunun parçası olarak değerlendirilirler. Hastalar

Tablo II. Akciğer Tümörlerinin Patolojik Sınıflaması ⁽⁴⁾

I. Epitelyal tümörler

- A. Benign tümörler
 - 1. Papillomlar
 - 2. Adenomlar
- B. Displazi ve in situ karsinom
- C. Malign tümörler
 - 1. Epidermoid karsinom
 - a. İğ hücreli (Spindle cell)
 - 2. Küçük hücreli karsinom
 - a. Yulaf hücreli (Oat cell)
 - b. Ara hücreli (Intermediate cell)
 - c. Kombine yulaf hücreli
 - 3. Adenokarsinom
 - a. Asiner
 - b. Papiller
 - c. Bronkoalveoler
 - d. Mukus salgılayan solid karsinom
 - 4. Büyük hücreli karsinom
 - a. Dev hücreli (Giant cell)
 - b. Berrak hücreli (Clear cell)
 - 5. Adenoskuamöz karsinom
 - 6. Karsinoid tümör
 - 7. Bronş bezi karsinomu
 - a. Mukoepidermoid karsinom
 - b. Adenokistik karsinom
 - 8. Diğerleri

II. Yumuşak doku tümörleri**III. Mezotelyal tümörler**

- A. Benign
- B. Malign

IV. Karışık tümörler

- A. Benign
- B. Malign

V. İkincil tümörler**VI. Sınıflandırılmayan tümörler****VII. Tümör benzeri lezyonlar**

karsinoid sendrom özellikleri ile veya bunlar olmadan karşımıza çıkabilir. Tedavi iyi tanımlanmamıştır⁽⁴⁾.

Tablo'II de Akciğer tümörlerinin DSÖ tarafından yapılan patolojik sınıflaması toplu olarak görülmektedir⁽⁴⁾.

2.6. Klinik Özellikler

Akciğer kanserinin belirti ve bulguları, tümör lokalizasyonuna, lokorejyonel yayılımına, uzak metastazlara veya gelişen paraneoplastik sendromlara bağlı olarak değişir. Akciğer kanserli hastaların büyük çoğunluğu tanı anında semptomatiktir ve en sıklıkla karşılaşılan semptom ve bulgular öksürük, kilo kaybı ve dispnedir. Diğer semptom ve bulgular göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, wheezing, ses kısıklığı ve yutma güçlüğüdür. Günümüzde akciğer kanseri süperior vena kava sendromunun en sık nedenidir. Ulnar sinir boyunca radiküler ve omuz ağrısı ile birlikte Horner sendromu (ipsilateral myozis, ptosis ve terleme azlığı) süperior sulkus tümörlerinin belirti ve bulgularını oluşturur. İntratorasik olarak tutulan diğer bölgeler plevra ve kardiyak yapılarıdır^(1,2,4,20).

Metastatik akciğer kanseri hematojen, lenfatik veya interalveoler yayılımla oluşur. Uzak metastazı olan hastalarda başlangıçtaki belirti ve bulgular metastatik tutulum bölgesinden kaynaklanabilir. Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgeler karaciğer, beyin, kemik, lenf bezleri ve böbrek üstü bezleridir. Akciğer kanseri ile ilişkili çok sayıda paraneoplastik sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromlar sistemik, kutanöz, endokrin, hematolojik, nörolojik ve renal bozukluklar ile ortaya çıkabilir. En sık karşılaşılan paraneoplastik sendromlardan bazıları anoreksi, kaşeksi ve kilo kaybı, çomak parmak, Cushing Sendromu, hiperkalsemi, hiponatremi, anemi, periferik nöropati ve Eaton-Lambert sendromudur⁽⁴⁾.

2.7. Tanı Çalışmaları

Tanı çalışmaları tam kan sayımı ve kan biyokimyasını (kalsiyum, kan üre nitrojeni, kreatinin, laktat dehidrogenaz, serum glutamik oksaloasetik transaminaz, serum glutamat piruvat transaminaz, total bilirübin ve protrombin zamanı) içermelidir. Küçük hücreli karsinomlu hastalar için bilateral kemik iliği aspirasyonu ve unilateral

kemik iliği biyopsisi bariz ileri evre hastalığı olan veya normal LDH değerine sahip erken evre hastalığı olanlar haricindeki hastalar için önerilmektedir ⁽⁴⁾.

Akciğer grafisi tanı çalışmalarının mantıklı bir başlangıç noktası olmaya devam etmektedir ⁽⁴⁾. İki yönlü akciğer grafisi tümörün yerleşim bölgesini, kot veya vertebra destrüksiyonunu, tümör büyüklüğünü, atelektazi, plevral sıvı ve akciğer içi metastatik oluşumları gösterebilir ^(1,2).

Bilgisayarlı tomografi akciğer kanseri tanısında ve planlamasında en önemli radyolojik gereçlerden biridir. Kitlenin lenf nodları, özefagus, spinal kord, kalp ve büyük damarlar, trakea, göğüs duvarı gibi komşu yapılarla ilişkisini göstermede konvansiyonel radyolojik tetkiklere açıkça üstündür ^(2,4). Ancak neoplazi ve inflamatuvar olayı ayırt edemez. Şüpheli lenf bezlerinde metastaz olup olmadığını kesin kanıtlayamaz. Genellikle 1 cm'den küçük lenf nodlarının metastaz içermediği varsayılır; 1-2 cm çaplı nodüller ise neoplazi yönünden şüpheli kabul edilmektedir ve neoplazi veya granülomatöz hastalık olabileceği düşünülmektedir. Bunlar daha invazif yöntemler ile incelenmelidir. Akciğer kanseri olduğu bilinen hastalarda 2 cm'den büyük nodüllerde ise hemen daima neoplastik tutulum kesindir ^(1,2,4).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pulmoner lezyonların araştırılmasında hayal kırıklığına uğratmıştır ve BT'ye üstünlüğü yoktur ^(1,2). MRG ile koronal kesitlerde aortapulmoner pencere damarları ve brakial pleksus oldukça iyi değerlendirilebilir. Bununla birlikte günümüzün teknikleri ile mediastinal lenf bezleri iyi tanımlanamamaktadır ^(1,4). Tümörün neden olduğu vertebradaki kemik iliği değişiklikleri MRG ile daha doğru olarak belirlenebilir ⁽¹⁾. Bazen radyasyon fibrozisinin nüks lezyonlardan ayırt edilmesinde de yararlıdır ⁽²⁾. Akciğer kanserinde MRG'nin rutin kullanımı gereksizdir ve BT'de mediasten veya paravertebral lokal tümör invazyonu olan durumlara saklanmalıdır ^(1,2).

Akciğer kanserinde tanı ve evrelemede radyonüklid görüntülemenin yeri spesifitesi olmadığı için sınırlıdır. Erken evre hastalıkta asemptomatik kemik metastazlarının tespitinde ekonomik yönden efektif bulunmamıştır, fakat birçok kişi tarafından halen savunulmaktadır. Klinik olarak evre III hastalıkta küratif tedavi açısından değerlendirmede daha değerli olabilir ⁽¹⁾.

Pozitron emisyon tomografi (PET) hastalık tutulumunu tanımlarken anatomik boyuttan ziyade metabolik aktiviteyi ölçen bir görüntüleme yöntemidir. PET'in

sensitivitesi BT ile tespit edilemeyen primer lezyonların ortaya çıkarılmasında %90'dan daha fazladır ⁽⁴⁾. PET benign lezyonların malign lezyonlardan ayırımında da yararlı olabilir ⁽¹⁾. Sensitivite ve spesivitesi N2 ve N3 mediastinal hastalık için sırası ile %71 ve %97 olarak bulunmuştur. Ayrıca PET özellikle tümöre bağlı atelektazisi olan hastalarda, atelektazinin tümörden ayırımına yardımcı olarak radyoterapi portal genişliğinin önemli derecede azaltılmasına katkıda bulunabilir ^(4,22-24).

Tanı konulmamış periferik akciğer yerleşimli şüpheli lezyonu olan hastalarda perkütan iğne (fine needle) biyopsisi sitolojik ve histolojik meteryal elde etmek için mükemmel bir yöntemdir ^(1,2). Floroskopi veya BT eşliğinde yapılabilir. Deneyimli ellerde %95 gibi yüksek oranda doğru sonuç verebilir. Şüpheli bir biyopsi negatif olarak kabul edilmemelidir. Yalancı negatif değerlendirme siktir ve pozitif benign tanı (hamartom, tüberküloz gibi) konulamadıkça şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca metastatik hastalığı düşündüren kemik, karaciğer, böbrek üstü bezindeki lezyonlar ultrasonografi veya tomografi eşliğinde bu yöntem ile değerlendirilebilir ⁽¹⁾.

Bronkoskopi ile endobronşial anatomi, tümörün bronşlardaki yerleşim yeri, karina tutulumu olup olmadığı veya karinaya olan uzaklığı, ses tellerinin paralizisi ve dıştan bası ile oluşan değişiklikler tanımlanabilir ve genellikle patolojik bir tanı sağlar ^(2,4). Transbronşial iğne aspirasyonu subkarinal, paratrakeal, mediastinal lenf bezlerinin ve Pancoast sendromu lezyonlarının örneklenmesinde yararlıdır. Görülebilen lezyonlarda biyopsi ve firçalama ile %90 üstünde tanı konur ⁽¹⁾. Laser ve kriyocerrahi prosedürleri, stend konulması ve endobronşial radyoterapi için olanak sağlaması bronkoskopinin rolünü artırmıştır ⁽⁴⁾.

Periözefageal tutulumu olan hastalarda özefagus invazyonu varlığını ortaya koymak için endoskopik ultrasonografi yapılmalıdır. Endoözefageal ultrasonografinin yararı işlemi yapan kişinin deneyimine ve teknisyenin yeteneğine bağlı olarak büyük oranda değişkendir. Endoskopik ultrasonografi cerrahi patoloji ile doğrulanmıştır ve çeşitli çalışmalarda özefagus kanserinin BT ile evrenmesi ile karşılaştırılmıştır. İnvazyon derinliğinin tespitindeki doğruluğu özellikle erken evre tümörlerde BT'den daha yüksektir ve yaklaşık %90'dır. Son zamanlarda akciğer kanseri evrelemesinde mediastinal lenf bezlerinin tespitinde yüksek kaliteli BT'den daha iyi olduğu iddia edilmiştir ⁽⁴⁾.

Mediyastinoskopi mediastinal lenf bezlerinin çoğunun (pretrakeal, paratrakeal, subkarinal ve trakeobronşial bölgeler) değerlendirilmesine ve komşu mediastinal yapıların tümör tarafından tutulup tutulmadığının tespitine olanak sağlar. Sensitifliği %90'a ve spesifikliğı %100'e yakındır. Mediyastinoskopik değerlendirme ve mediastinotomi sadece nodları örnekler ve açık bir nodal diseksiyona eşit olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü malign ve benign nodlar morfoloji ve boyut kriterine göre güvenli bir şekilde ayıt edilemeyeceğı için bir doku tanısı optimal tedaviye karar vermek için elde edilmelidir, özellikle lokal ileri (evre III) hastalık için ⁽⁴⁾.

Torakotomi akciğer kanseri tanı ve evrelemede kullanılmaya devam etmektedir. Daha az invazif yöntemlerle torakotomi yapmaksızın doğru olarak tanı konulabilmesine rağmen küçük bir hasta gurubunda akciğer kanseri tanısı sadece torakotomi ile konmaktadır ^(1,2).

Kemik sintigrafisi ve beyin BT veya MRG'si tutarsız sensitivitesi ve spesivitesinden dolayı asemptomatik küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda rutin olarak önerilmemektedir. Akciğer grafisi veya BT'de plevral sıvının sitolojik değerlendirmesi cerrahi yapılmayacak hastalar için önerilmektedir ⁽⁴⁾.

2.8. Evreleme Sistemi

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu için 1986 yılında Mountain tarafından geliştirilen TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi kullanılmakta olup bu sistem son yıllarda modifiye edilmiştir. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi de (AJCC) cerrahi ile tedavi edilen hastalardan elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile elde edilen bu sınıflamayı kullanmaktadır (Tablo III) ⁽⁴⁾.

2.9. Prognostik Faktörler

Hasta performansı (Karnofsky skoruna göre) sadece hastanın tedaviyi alma yeteneğinde değil prognozda da belirleyici rol oynayan anahtar faktörlerden biridir. Hastalığın yaygınlığı (evre) tedaviye yanıtta en önemli bir diğer prognostik faktördür. Tanıdan önceki son altı ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı kötü prognozla ilişkilidir. Sistemik semptomların varlığı ileri evre hastalığı yansıtması açısından kötü prognozla ilişkilidir. Tümör histolojisi tek başına ele alındığında özellikle erken evrelerde önemli bulunmuştur. Adenokarsinom ve takiben büyük hücreli karsinom, epidermoid

Tablo III. Akciğer Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evre Gruplaması ^(1,2,4)**Primer Tümör (T)**

- TX** Balgam veya bronşiyal lavajda malign hücreler var ancak bronkoskopi ve görüntü yöntemleri ile tümör saptanamıyor.
- T0** Primer tümör bulgusu yok.
- Tis** Karsinoma in situ
- T1** Tümör ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopi ile lobar bronştan daha proksimalde invazyon bulgusu yok.
- T2** Tümör >3 cm veya karinaya 2 cm veya daha fazla uzaklıkta ana bronşa invaze veya visseral plevraya invaze veya hiler bölgeye uzanan fakat tüm akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte.
- T3** Göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafram, mediastinal plevra veya paryetal perikardı tutmuş herhangi bir büyüklükteki kitle veya tüm akciğeri tutan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte karinaya 2 cm'den daha yakın tümör.
- T4** Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra veya karinaya invaze. Herhangi boyuttaki tümör veya aynı lobda ayrı tümör nodülleri veya malign plevral sıvı bulunması.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- NX** Lenf bezlerinin durumu değerlendirilemiyor.
- N0** Lenf bezi metastazi yok.
- N1** Aynı taraf tümörün direkt uzanımını da içeren intrapulmoner, peribronşial ve/veya hiler lenf bezleri metastazi.
- N2** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezi metastazi.
- N3** Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezleri metastazi.

Uzak Metastaz (M)

- MX** Uzak metastazlar değerlendirilemiyor.
- M0** Uzak metastaz yok.
- M1** Aynı veya karşı tarafta farklı bir lobda ayrı tümör nodülleri de dahil uzak metastaz varlığı.

Evre Gruplaması

Okült Karsinoma	TX	N0	M0			
Evre 0	Tis	N0	M0			
Evre IA	T1	N0	M0			
Evre IB	T2	N0	M0			
Evre IIA	T1	N1	M0			
Evre IIB	T2	N1	M0	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1	N2	M0	T2	N2	M0
	T3	N1	M0	T3	N2	M0
Evre IIIB	T _H	N3	M0	T4	N _H	M0
Evre IV	T _H	N _H	M1			

T_H: Herhangi bir T evresi, N_H: Herhangi bir N evresi.

karsinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Kadınlar erkeklerden daha iyi bir prognoza sahip olmaya eğilimlidir. Ayrıca bir grup biyolojik prognostik faktör de tanımlanmıştır. Bunlar arasında apoptotik indeks, kodon 12 deki K-ras onkogenindeki mutasyonlar, tümör supresör genlerde (p53, 3p) delesyon, h-ras p21 ekspresyonunun yokluğu, diploidi, anöploidi, epidermal büyüme faktörü reseptörleri (c-erbB2 /c-erbB1) varlığı sayılabilir. Hemoglobın (Hb), beyaz küre (BK), trombosit, LDH, albümin değerleri veya sisplatin kemoterapisine yanıt alınması, uygulanan radyoterapi dozu ve radyoterapiye yanıt oranı da prognostik açıdan önemli olabilir ^(1,2,25-32). Tablo IV'de KHDAK daki prognostik faktörler verilmiştir.

2.10. Tedavi

Akciğer kanserleri, klinik gidiş ve tedavi yöntemi birbirinden farklı olan iki alt grup içinde değerlendirilmektedir. Bunlar, küçük hücreli karsinomlar ve küçük hücreli dışı olanlardır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri epidermoid karsinom, büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom gibi karma tümörleri kapsamaktadır. Karma yapıdaki bir tümör, küçük hücreli komponenti içeriyorsa küçük hücreli grubunda değerlendirilmektedir ^(1,4).

Tablo IV. Küçük hücreli Dışı Akciğer Kanseri Prognostik Faktörler ⁽²⁾

Faktör	Kesin	Olası	Az Olası
Evre (TNM)	+		
Hasta Performansı	+		
Kilo Kaybı		+	
Cinsiyet		+	
Histoloji		+	
Hb, BK, Trombosit		+	
LDH, Albümin		+	
Biyolojik Faktörler		+	
RT Dozu ve Yanıtı		+	
Sisplatin Yanıtı		+	
Yaş			+
Kan Transfüzyonu			+

Küçük hücreli karsinomlar primer akciğer kanserlerinin % 20-30'unu oluşturan, tanı konduğu anda %63 oranında uzak metastaz yapmış olarak bulunan hızlı gidişli bir hastalıktır (1,2,4). Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi kemoterapi ve radyoterapi temeline dayanır. İki meta analiz ile kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin lokal kontrol ve sağkalıma olan yararı gösterilmiştir (33-34). Seçilmiş evre I hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılabilirse de lokal relaps insidansı anlamlıdır. Bu nedenle adjuvan kombine kemoterapi gereklidir. Sınırlı evre ve başlangıçta cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastaların çoğu için konkomitan radyoterapi ve sisplatin-etoposid kemoterapisi standart olarak kabul edilmektedir (4). Torasik radyasyon dozu, günde tek fraksiyon veya günde iki kez 4-6 saat ara ile 150 cGy fraksiyonlarla verilen 45-50 Gy dir. Kombine tedavilerin zamanlaması hala tartışmalıdır, ama prospektif randomize çalışmalar erken eş zamanlı tedavinin üstün olduğunu ortaya koymaktadır. Tedaviye tam klinik yanıt elde edilmiş küçük hücreli karsinumlu hastaların çoğunda beyin en sık karşılaşılan relaps bölgesidir. Etkilenen hastaların yarısından fazlasında üç yıl içinde beyin metastazları gelişmektedir. Tam klinik yanıt elde edilen hastalar profilaktik kranyal ışınlamadan (PCI) yarar görürler ve beyin toksisitesi görülmesi açısından düşük risk taşırlar (3 yıllık %10'dan az) (1,2,4,35-39).

Küçük hücreli karsinomun doğal gidişi ve tedavisinin farklı olması nedeni ile bu tanıyı alan hastalar çalışmamıza alınmamıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanımı epidermoid karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli anaplastik karsinom v.b. gibi benzer doğal davranış ve tedavi yöntemleri olan tümörler için kullanılmaktadır. Lokorejyonel evrelerde uygulanan standart tedavi şekilleri cerrahi ve radyoterapidir (1,2).

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda en önemli nokta tedavi hedefinin küratif mi yoksa palyatif mi olduğuna karar vermektir (4).

Rezeke Edilebilen Olgular

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri rezeke edilebilir durumda ise, cerrahi olarak tedavi edilmelidir (2,8,40,41). Akciğer kanserli hastaların sadece % 20'si küratif cerrahiye uygundur (2). Genel olarak kabul edilen küratif cerrahi kontrendikasyonları, hemitoraks

dışına tümör yayılımı, karşı mediasten veya suprakaviküler lenf bezi tutulumu (N3 hastalık), malign plevral effüzyon, rekürren larengeal sinir paralizisi, süperior vena kava obstrüksiyonu, medikal inoperabilite ve hastanın cerrahi reddetmesidir. Tek başına yaş, potansiyel olarak küratif cerrahi için kontrendikasyon oluşturmaz ^(2,4,35). Evre I hastalık (T1N0, T2N0) için cerrahi %53-70 beş yıllık sağ kalım oranıyla sonuçlanmaktadır. Lokal ve bölgesel yineleme oranı %7, uzak organ yayılımı ise %20 civarındadır. Evre II hastalık (T1N1, T2N1) için ise cerrahinin %48-56 beş yıllık sağ kalım oranıyla sonuçlandığı bildirilmektedir. Bu evrelerde preoperatif radyoterapi ya da kemoradyoterapi uygulanmasının beş yıllık sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Cerrahi sonrası uzak metastaz oranlarının %15-47 arasında değişmesi nedeni ile tam rezeke edilmiş tümörlerde postoperatif radyoterapinin lokal yinmeleri azaltmakla beraber sağkalım üzerine etkili olmadığı; hatta, T2N0 olgularda sağ kalımın daha da azaldığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle pnömonektomili olgularda akciğer fonksiyonlarının radyoterapi ile daha da bozulmasına bağlanmıştır ^(2,42,43). Tam rezeke edilmiş tümörlerde postoperatif adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapinin de sağkalıma katkısı gösterilememiştir ⁽²⁾.

Evre I ve II tümörlerde cerrahi reddeden veya medikal olarak inoperabl hastalarda radyoterapi etkili bir tedavi seçeneğidir ve %15-20 oranında beş yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir. Bu oranlar cerrahi ile elde edilenden daha düşük olmasına rağmen bu hasta grubu medikal inoperabilite nedeniyle cerrahiye alınmayan kötü prognozlu hastalardan oluşmaktadır ^(1,2,40).

Bazı evre IIIA olgularda (T3 veya minimal N2) cerrahi uygulanabilmektedir. T3N0 ve T3N1 veya N2 hastalıkta postoperatif radyoterapisiz beş yıllık sağkalım sırası ile %30 ve %0 olarak bildirilmektedir. Klinik yöntemlerle saptanamayan, operasyon sırasında gözlenen büyümüş mediastinal lenf bezi olan minimal N2 olgular ve T3 olgular bazı klinisyenlerce opere edilebilir olarak kabul edilmektedir. Operasyon sonrası patolojik olarak lenf bezi metastazı saptanan veya cerrahi sınırları pozitif gelen vakalara postoperatif radyoterapi önerilmektedir ^(1,2,9).

Rezeke Edilemeyen Olgular

Evre IIIA (klinik N2) ve IIIB (N3 veya T4) lokal ileri akciğer kanserlerinin standart tedavisi primer radyoterapidir. Medikal nedenlerle opere edilemeyen erken evre

hastalık grubu da dahil edilirse yeni tanı konmuş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %40'ı primer radyoterapi ile tedavi edilmektedir ⁽²⁾.

2.10.1. Konvansiyonel Fraksiyone Radyoterapi

Temel olarak akciğer karsinomunda konvansiyonel olarak uygulanan yöntem, primer tümör ile bölgesel hiler ve mediastinal lenfatiklerden oluşan geniş volüme günde 1.8-2 Gy ile haftada 5 gün, toplam 25 günde 45-50 Gy radyoterapi uygulanması ve daha sonra küçük alanlardan primer tümöre 5-7 günde 10-14 Gy boost (ek tedavi) dozu verilmesidir ^(2,9,44,45).

Lokal ileri cerrahi uygulanamayan evre IIIA ve IIIB olgularda en iyi destekleyici bakımla karşılaştırıldığında radyoterapi orta derecede ancak, anlamlı katkı sağlamaktadır. Bir yıllık sağkalım %14'e karşın %22 ve 2 yıllık sağkalım %4'e karşın %13 civarındadır. 60 Gy primer radyoterapi ile tam yanıt oranı %24, objektif yanıt %45, 3 yıllık sağ kalım %15, lokal yineleme %33, uzak yayılım %40-45 ve medyan sağkalım 10 ay olarak rapor edilmektedir ^(1,2,6,45,46).

Lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer karsinoma primer radyoterapi ile elde edilen sonuçların iyileştirilmesi amacı ile brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi, non-konvansiyonel radyoterapi şemaları ve kemoradyoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleri araştırılmaktadır ⁽²⁾.

2.10.1.1. Radyasyona Duyarlılığı Artıran Maddeler

Radyoterapide tümör hücrelerinin ölümü, radyasyonun DNA üzerinde yaptığı iyonizasyon ile direkt olarak ya da suda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri yardımı ile indirekt olarak ortaya çıkmaktadır. Serbest oksijen radikalleri çoğunlukla, doku ortamında fazla oranda bulunan su moleküllerinin radyasyonla etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Ortamdaki oksijen, serbest radikallerin oluşumunda ve serbest radikal hasarının fiksasyonunda önemli rol oynar. Tümörde hipoksik fraksiyon fazla ise oksijen radikalleri oluşumu az olacağından radyasyona direnç görülür. Bu direnci yenmek için radyoterapi dozunun yükseltilmesi, hiperbarik oksijen verilmesi ve hipoksik hücre duyarlaştırıcılarından yararlanılması düşünülmüştür ^(47,48).

Hiperbarik oksijen uygulaması lokal kontrol ve sağkalımda avantaj sağlamakla beraber, hasta uyum güçlüğü ve hipoksik hücre duyarlaştırıcılarının bulunması ile eski

önemini kaybetmiştir. Radyoduyarlaştırıcılar tümör dokusu tarafından absorbe edilirler ve yüksek elektron afiniteleri sayesinde hipoksik hücrelerde oksijene benzer şekilde radyasyon duyarlılığına neden olurlar (misonidazol, etanidazol, nimerazol, pimonidazol v.b.). Oksijenden daha yavaş metabolize olduklarından tümör dokusunda daha ileri difüze olabilirler ve hipoksik hücrelere ulaşırlar. Ancak doza bağımlı periferik nöropati yaparlar ve bu anlamlı bir toksisite sorunu oluşturur. Nimerazol ile baş-boyun tümörlerinde anlamlı lokal kontrol ve sağkalım oranları elde edilmişse de lokal ileri evre akciğer kanserinde radyoduyarlaştırıcı ajanlarla avantaj sağlandığını gösteren bir faz II çalışma bulunmamaktadır (1,2,47-49)

2.10.1.2. Brakiterapi ve Eksternal Radyoterapi Kombinasyonu

Brakiterapi başlangıçta respiratuar trakt içindeki tümörlerden kaynaklanan semptomların palyasyonu için geliştirilmiştir ve %70 oranında palyasyon sağlanmıştır. Ancak zamanla bronkoskopideki gelişmeler ve balgam sitolojisinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile bronşial lümen lokalize tümörlerin artan oranda tespiti ile eksternal radyoterapi ile birlikte küratif amaçla kullanılması gündeme gelmiştir (50).

Akciğer tümörlerinde yalnız eksternal radyoterapi ile ciddi toksisiteye yol açmaksızın yüksek tümör dozlarının uygulanması güçlük göstermektedir. Brakiterapi medikal nedenlerle opere edilemeyen erken evre ve rezeke edilemeyen lokal ileri evre olgularda tümör dokusu ve bronş lümeni içine yerleştirilen radyoaktif implantlar ile uygulanan radyoterapidir. İyot 125 kalıcı implantları ya da iridyum 192 geçici implantları doku veya bronş içine uygulanabilir. Brakiterapi endikasyonları şunlardır; yeterli rezeksiyon için hastanın toleransından fazla akciğer dokusunun çıkartılması gereken sınırlı pulmoner rezervi olan hastalar, emniyetli diseksiyon marjini olmayan ana damarlara yapışık hiler tümörler, mediastene uzanan ve trakea, özefagus, aort veya süperior vena kavaya yapışık tümörler ve tam olarak rezeke edilemeyen göğüs duvarı veya vertebrayı tutan tümörler. Brakiterapi küçük hücreli kanserler gibi yüksek oranda anaplastik tümörler ve uzak metastaz yapmış tümörlerde kullanılmamaktadır (2).

Eksternal radyoterapi ile birlikte boost dozu için kullanıldığında %76 lokal kontrol, % 51 iki yıllık sağkalım, 26 ay medyan sağkalım ve %60-79 oranında semptomlarda düzelme bildirilmektedir. Bu sonuçlar konvansiyonel radyoterapi sonuçlarından daha iyi görünmekle beraber karşılaştırmalı bir faz III çalışma

bulunmamaktadır. Yan etki olarak anlamlı miktarda kanama, bronko-pevral ve bronko-özefageal fistül bildirilmektedir (1,2,50-52).

2.10.1.3. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Standart radyoterapi ile sağkalımın düşük olması, erken uzak yayılımın yanında lokal kontrolün de yeterli sağlanamamasına bağlanmıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3-CRT), BT aracılığı ile tümör lokalizasyonunun üç boyutlu olarak belirlenmesi ve çok sayıda ışın girişi ile toksisitenin azaltılarak, primer tümöre daha yüksek dozların (>70 Gy) verilebilmesidir. İki yıllık sağkalım %32, medyan sağkalım 15.7 ay, torasik progresyon oranı %46 olarak kombine modalitelere yakın sonuçlar rapor edilmektedir (2,19,45,53-55).

2.10.2. Modifiye Fraksiyone Radyoterapi Şemaları

KHDAK'indeki rezeke edilemeyen hastalar için standart tedavi olan RT ile intratorasik başarı oranları doz ile bağıntılıdır (2). Dozun lokal kontrol ile lokal kontrolün de sağkalımla ilişkisi gösterildiğinden bu yana amaç lokal kontrolü artırmak için tümörün biyolojik efektif dozunu artırmaktır. Konvansiyonel radyoterapi ile tedavi süresinin uzunluğu, tedavinin son döneminde tümör hücre repopülasyonu nedeniyle tümör kontrolünde gerilemeye yol açar. Withers ve arkadaşları fraksiyone radyoterapi sırasında oluşan tümör hücrelerinin repopülasyonu nedeniyle, tedavi dört hafta uzadığında %50 tümör kontrol olasılığını sağlamak için, toplam dozun artırılması ve bu doz artışının tedavide ara verilen her gün için 60 cGy olması gerektiğini ifade etmişlerdir (10,13,14,56).

Repopülasyon radyoterapide doz-fraksiyon değişikliğinde normal ve tümör dokusunun radyasyona yanıtına etkisi olan biyolojik faktörlerden biridir. Bu faktörler Withers tarafından radyoterapinin 5 R'si olarak özetlenmiştir (54,56). Bunlar;

Repair (Onarım): Işınlamadan birkaç saat sonra oluşan iyileşmedir. Subletal ve potansiyel letal hasarın onarımı olarak iki grupta incelenebilir. Onarım olayının oluşabilmesi için iki RT uygulaması arasında en az 4-6 saat olmalıdır (10,12,16).

Reassortment (Yeniden dağılım): Buna redistribüsyon da denir. Hücre siklusunun dirençli fazlarında (S fazı) olan hücreler radyasyonun ilk dozu ile

etkilenmezler. Ancak birkaç saat içinde daha duyarlı olan fazlara doğru (G₂-M) ilerleyebilir ve radyasyonun ikinci dozu ile yakalanma şansları artabilir ^(10,12).

Repopülasyon (Yeniden çoğalma): 5-7 haftalık radyoterapi uygulaması sırasında ışınlamadan sonra yaşayan hücreler proliferere olabilir. Repopülasyonun başlama zamanı dokunun hücre kinetiğine göre değişir. Tümörde ve erken yanıt veren dokularda hücre yıkımı fazla olduğu için repopülasyon da erken başlar. Buna karşın geç yanıt veren dokularda hücre siklusu yavaş olduğu için radyasyon hasarına yanıt geç başlar ve bu nedenle toplam tedavi süresinin uzatılması geç yanıt veren dokuların toleransını artırmaz. Tümör hücrelerinde ise repopülasyon ile ilgili değişik görüşler vardır. Bir görüşe göre repopülasyon tedavinin başlangıcından 3-4 hafta sonra akselere olmaktadır ^(10,12,14,57).

Reoksijenasyon (Yeniden oksijenlenme) : Tümörde ilk radyasyon dozu öncesi yaşayan hücrelerin bir kısmı hipoksiktir. Daha sonra tümör hücrelerinin bir kısmının yok olması ile bu bölgeye gelen kan akımında rölatif bir artış olacağından, hipoksik hücreler daha iyi oksijenlenmeye başlarlar. Oksijenlenmenin artışı ile radyoduyarlılıkta artış sağlanabilir. Normal dokuda ise damarlanma ve oksijenlenme iyi olduğundan reoksijenasyon söz konusu değildir ^(10,12,48,58).

Bu faktörlerden ikisi ile (repair ve repopülasyon) normal doku toleransı korunurken diğer ikisi (redistribüsyon ve reoksijenasyon) yoluyla tümör hasarı artırılır ^(11,12).

Bu 4 faktör radyasyonun tekrarlayan dozları ile dokunun yanıtını değiştirebilir. Dokunun tüm radyoduyarlılığı ise 5. R'ye yani "Radyosensitivite"ye bağlıdır. Tek doz veya fraksiyone ışınlamada bazı dokular daha fazla yanıt gösterir. Benzer şekilde bazı tümörler diğerlerinden daha duyarlıdır ve bu büyük oranda radyosensitivitedeki farklılığa bağlıdır ^(10,12).

Standart dışı radyoterapi rejimleri tümör repopülasyonunu önlemeyi veya en aza indirmeyi ve böylece tümör kontrol oranlarını artırmayı amaçlayan yeni tedavi yaklaşımları olarak ortaya çıkmıştır ^(10,11). Günde birden fazla fraksiyonlu radyoterapi

şemalarının mekanizması tümör hücrelerinin redistribüsyon ve reoksijenasyonunu sağlamak yolu ile olabilir ^(11,14,57).

2.10.2.1. Hiperfraksiyone Radyoterapi Tekniği

Bir günde düşük dozlu birden fazla fraksiyon ile konvansiyonel tedaviden daha yüksek toplam tedavi dozunun 6-7 haftalık standart sürede uygulanmasıdır. Bu uygulamanın amacı normal dokularda geç yan etkileri artırmadan tümör dozunu artırarak tümör kontrol olasılığını yükseltmektir. Geç yanıt veren normal dokuların tolere edebildiği kadar küçük doz fraksiyonları uygulanarak daha yüksek dozlara çıkılması sağlanırken, tümöre yüksek biyolojik etkili doz uygulanması amaçlanmaktadır. Fraksiyon sayısı arttığında, tümör hücrelerinin hücre siklusunda redistribüsyon yoluyla duyarlı faza geçmesi ve bir sonraki fraksiyonda hücre siklusunun duyarlı fazında yakalanma olasılığı artar. Bu tedavi kolunda deri, özefagus gibi akut yanıt veren dokulardaki toksisite, konvansiyonel fraksiyonasyona göre daha fazla görülür. RTOG'nun evre III KHDAK hastalarla yaptığı çalışmada (83-11) 6960 cGy radyoterapi dozunda medyan sağkalım 7.2 ay, 1,3, ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %30, %10 ve %5 olarak bildirilmektedir ^(2,11,14,19,40,56,60).

2.10.2.2. Akselere Radyoterapi

Tümör hücrelerinin çoğalması siklus süresi ve çoğalmakta olan hücrelerin oranı ile belirlenir (growt fraction : GF). Tümör hücrelerinin sayıca iki kat artması için gereken süreye potansiyel ikiye katlanma süresi (potential doubling time) denir. Her radyoterapi fraksiyonundan sonra sağ kalan tümör hücreleri, beslenme için yarış azaldığından daha hızlı çoğalmaya başlarlar (akselere repopülasyon). Radyoterapi 25 günden daha uzun bir tedavi süresinde uygulanırsa, tümörde progresyon gelişebilir. Akselere repopülasyonun üstesinden gelmek için, özellikle ikiye katlanma süresi kısa olduğu bilinen tümörlerde, günde birden fazla fraksiyonla (konvansiyonel tedaviye eşit fraksiyon dozları uygulanarak) tüm tedavinin kısa sürede tamamlanmasının daha etkin olacağı tezi savunulmaktadır (akselere radyoterapi). Ayrıca tümör hücre repopülasyonunun önlenmesi ve tümör hücre kaybının artması ile birlikte reoksijenasyon sağlanacak ve hipoksik hücreler radyoterapiye daha duyarlı hale gelecektir. Fraksiyon sayısının artırılıp fraksiyon dozunun aynı kalması ile geç etkilerde

değişiklik olmayacak, redistribüsyon ile de tümör hücrelerinin, hücre siklusunun daha duyarlı fazlarında yakalanma şansı artacaktır. Klinik uygulamalarda yer alan akselere radyoterapi teknikleri arasında saf akselere radyoterapi, kısa süreli akselere radyoterapi (tip A), split-kür radyoterapi (tip B), konkomitan boost (tip C) ve haftalık dozun progresif olarak artırılması (tip D) sayılabilir (2,11,15,16,61-64)

Saf Akselere Radyoterapi

Toplam doz ve fraksiyon dozu değiştirilmeksizin tedavi süresi kısaltılır. Bunu sağlamak için 1.8-2 Gy lik fraksiyon dozları haftanın bazı günleri birden çok uygulanır ya da hafta sonu bir veya iki gün 1.8-2 Gy fraksiyon dozunda ek tedaviler verilir. Ancak saf akselere radyoterapi normal dokular için oldukça toksiktir. Günümüzde yerini modifiye akselere radyoterapi tekniklerine bırakmıştır (11).

Kısa Süreli Akselere Radyoterapi (tip A)

Akselere tedavilerde akut reaksiyonların fazla olması nedeni ile normal dokuların iyileşmesi için tedaviye ara vermek gerekebilir. Normal dokular repopüle olup iyileşirken tümörlerde repopüle olabilir. Bu nedenle klonojenik hücre sayısındaki artış nedeni ile boost dozu yetersiz kalabilir. Repopülasyon riskini en aza indirmeyi ve akut rekasyonlar oluşmadan tedaviyi bitirmeyi amaçlayan Saunders tarafından CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) şeması uygulanmaya başlanmıştır. Günde 6 saat ara ile 3 fraksiyonda, hafta sonları ara vermeksizin toplam 12 günde 50.4 Gy verilen bu uygulamada bir ve iki yıllık sağkalım %64 ve %34 olarak rapor edilmiştir, ancak intratorasik tümör kontrolüne anlamlı katkı sağlamamıştır. CHART ile konvansiyonel radyoterapiyi karşılaştıran çalışmadan elde edilen verilere göre CHART'ın ölüm oranını %20 azalttığı, iki yıllık sağkalım oranlarında %9, üç yıllık sağkalım oranlarında %7 düzelleme sağladığı, lokal tümör kontrolünü ise iki yılda %16'dan %23'e, üç yılda %12'den %17'ye yükselttiği, uzak hastalıklı sağkalımlar arasında fark olmadığı, CHART kolunda toksisitenin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9,11,65,66)

Split-Kür Radyoterapi

Günde iki kez 6 saat ara ile 1.6 Gy uygulama ile toplam 40 Gy verilmesi ve sonra tedaviye iki hafta ara verilmesi ile karakterizedir. Toplam doz 65 Gy olmaktadır.

3 yıllık lokal kontrol konvansiyonel radyoterapiden daha üstün bulunmuşsa da akut ve geç toksisite oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Terapötik kazancı düşüktür⁽¹¹⁾.

Konkomitant Boost Tekniği (tip C)

Bu teknik tedavinin 3. ve 4. haftasında başlayan tümör hücre repopülasyonunu, toplam dozu daha kısa sürede vererek kompanse etmeyi amaçlar. Tümördeki akselere yanıt, erken yanıtı normal dokunun akselere yanıtından önce başlamaz ve böylece erken yanıtı normal dokuların tolerans sınırı aşılmadan tümör için maksimum doza çıkılabilir. En iyi radyobiyojik mantığın bu olduğunu söyleyen çalışmacılar, teorik dezavantajının, süre kısa olduğu için reoksijenasyonun daha az etkin olması olduğunu ifade etmişlerdir. Bu teknikte primer tümör ve olası mikroskopik yayılım bölgelerinin geniş alanlardan tedavisi devam ederken primer tümörün tedavisi aynı zamanda uygulanmaktadır. Tedavinin son haftalarında yapılan eş zamanlı konkomitan boost, tedavi başlangıcındaki veya ortasındaki uygulamalara göre daha başarılı olarak rapor edilmiştir. Medyan sağkalım 10 ay, 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırası ile %41, %24, %18 olarak bulunmuştur^(11,15,16,19,61,64,67,68).

Haftalık Dozun Progresif Olarak Artırılması (tip D)

Bu tekniğin mantığı, tedaviye normal düşük dozla başlanması ile normal doku proliferasyonunun uyarılması ve giderek günlük tedavi dozunun artırılması ile beş haftada 65-70 Gy verilmesidir. Tolere edilebilir akut toksisite rapor edilmektedir⁽¹¹⁾.

Akselere fraksiyonasyon veya hiperfraksiyonasyon teknikleri uygulanırken günlük fraksiyonlar arasındaki süre, normal dokularda subletal hasarın onarılmasına yetecek kadar uzun olmalıdır. Özellikle geç yan etkilerin görülmemesi ve dokularda tam onarın için bu sürenin en az 6 saat olması önerilmektedir^(2,514,16).

2.10.3. Kemoradyoterapi

Radyoterapi evre III rezeke edilemeyen küçük hücreli dışı hastalar için uzun yıllar standart tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir. Yalnız radyoterapi ile medyan sağkalım süresi 8-10 ay, 2 yıllık sağkalım %10-20, beş yıllık sağkalım ise %3-8 gibi düşük oranlardadır. Değişik radyoterapi şemaları ile yapılan çalışmalarda lokal kontrol oranında artış sağlanmış olsa da bu istenilen düzeyde değildir ve hastaların çoğu uzak

metastazlardan kaybedilmektedir. Böylesi yaygın olan bir hastalıktaki düşük sağkalım oranları araştırmacıları yeni tedavi modelleri araştırmaya yöneltmiştir. Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu da bunlardan biridir. Amaç lokal kontrol oranlarını artırırken uzak metastaz gelişme olasılığını azaltmaktır ^(2,19).

Radyoterapi ile kemoterapinin etkileşme mekanizmaları şöyle özetlenebilir.

- 1- Kemoterapötik ajanın etkisi ile radyasyon doz-yanıt eğrisi eğiminde değişiklik olması.
- 2- Subletal radyasyon hasarının onarımının önlenmesi.
- 3- Eşzamanlı kullanılan kemoterapötik ajan ya da radyasyonun, hücreleri siklusun duyarlı fazında toplaması.
- 4- Potansiyel radyasyon hasarı onarımının önlenmesi.
- 5- Sırası ile tümör hacminde küçülme, kanlanmada artış, reoksijenasyon, radyoduyarlılığın ve kemoduyarlılığın artması ^(19,69,70).

Bu olası mekanizmalarla oluştuğu ileri sürülen kombine etkinin bazı faktörlerce etkilendiği bilinmektedir. Bunlar;

- 1-Tümör ve dokunun tipi
- 2-İlaç tipi
- 3-İlaç dozu, veriliş yolu ve uygulama şekli
- 4 İlaç ve radyasyonun veriliş zamanları ve şeması
- 5-Radyasyon doz ve fraksiyonasyon şeması ^(19,70)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tek ajan aktivitesine sahip (tek başlarına kullanıldıkları zaman %15'den fazla etkinliği olan) klasik kemoterapötik ilaçlar sisplatin, mitomisin-C, ifosfamid, vindesin, vinblastin ve etoposittir. 1990'lı yıllarda geliştirilen ve çalışmalarda kullanılmaya başlanan yeni ajanlar vinoralbin, paklitaksel, gemsitabin, edatreksat ve irinotekandır. Bugüne kadar kullanılan kemoterapi rejimleri arasında en iyi yanıt oranları sağlayan sisplatin içeren kombinasyonlardır. Yeni kemoterapötik ajanlardan vinoralbin ve paklitaksel en çok çalışılan ilaçlardır ve sisplatinle kombine edildikleri zaman artmış yanıt oranları sağladıkları belirtilmektedir ^(1,5,17,18,71-76).

2.10.3.1.Eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapi (Konkomitan kemoradyoterapi)

Her iki tedavi modalitesinin gecikmeksizin birlikte uygulanmasıdır. İki farklı uygulama şekli mevcuttur. Birinci uygulama şeklinde radyoduyarlastırıcı etkisi olduğu

kabul edilen ilaç standart dozun altındaki dozlarda; ikinci uygulama şeklinde ise ilaçlar standart doz ve zaman aralıklarıyla radyoterapi ile eşzamanlı olarak uygulanmaktadır. Daha yüksek toksisite görülme dezavantajına sahiptir.

Radyoduyarlaştırıcı olarak sisplatinle yapılan çalışmalarda anlamlı sağkalım farkı bulunmuş ve bu lokal tümör kontrolünün artmasına bağlanmıştır. Hiperfraksiyone radyoterapi ve konkomitan kemoterapi uygulandığında ise sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ^(1,19,77-85).

2.10.3.2. *Ardışık Uygulama (İndüksiyon kemoterapisi, neoadjuvan kemoterapi ve Radyoterapi)*

Bu uygulamada radyoterapiden önce kemoterapi uygulanmaktadır. Tümör vaskülaritesi radyoterapi ile bozulmadığı için, ilacın tümörü daha yoğun bir şekilde etkilediği düşünülmektedir. Radyoterapi öncesi tümör yükünü azaltmak ve vücuttaki mikrometastazları yok etmek amaçlanmaktadır. Ayrıca eşzamanlı uygulamalara göre oluşacak toksisitenin daha az olması beklenmektedir.

Sisplatin içeren kombine kemoterapi rejimleri ile ardışık radyoterapi uygulanan iki büyük randomize çalışma CALGB ve ECOG, EORTC çalışmalarıdır ^(1,53,90,95). Bu iki çalışmada radyoterapiye kemoterapi eklenmesi uzak metastaz oranını %65 den %45 e indirmiş, sağkalım yönünden sadece radyoterapiye göre sınırlı bir istatistiksel anlam göstermiştir. Yeni jenerasyon ilaçlarla sisplatin kombine eden ve değişik fraksiyon şemaları içeren bu grup çalışmalar devam etmektedir ^(2,15,19,71,86-88).

Bu bilgiler ışığında Temmuz 1999'da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde iki kür *neoadjuvan* sisplatin-vinoralbin kemoterapisi ile vücuttaki tümör yükünü azaltarak yerel ve uzak metastazların gelişme olasılığını azaltmayı ve *konkomitan boost* radyoterapisi ile akselere repopülasyonu önlemeyi ve lokal kontrolü artırmayı amaçlayan bir çalışma başlatılmış ve bu çalışmada erken toksisite ve yanıtın değerlendirilmesi ile bu yöntemin uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Temmuz 1999 ve Ağustos 2001 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 31 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların tümü fiziksel inceleme, tam kan sayımı, kan biyokimyası, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bronkoskopi, akciğer fonksiyon testleri, iki yönlü akciğer grafisi, toraks ve abdomen BT ile evrelendi. Kemik ve beyin metastazı düşünülen olgularda kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı beyin tomografisi yapıldı.

Bronkoskopi veya transtorasik biyopsi ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konmuş, cerrahi konsültasyon sonucu inoperabl olarak kabul edilen, daha önce cerrahi ve kemoterapi gibi herhangi bir onkolojik tedavi almamış, yaşı 70 ve altında, Karnofsky performans skalasına göre 60 ve üzerinde olan, son üç ayda %15'in altında kilo kaybı bulunan, FEV 1 bir litre ve üzerinde olan, uzak metastaz, malign plevral ve perikardial effüzyon saptanmayan, kemoterapi almasına engel herhangi bir medikal kontrendikasyonu olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Süperior sulkus tümörlü ve vena kava süperior sendromlu olgular farklı prognostik özellikleri nedeniyle çalışmaya alınmamıştır (Tablo V).

Tablo V. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Küçük hücreli dışı histolojik tip
Daha önce cerrahi, kemoterapi vb. başka tedavi almamış olma
Medikal ya da cerrahi inoperabilite
Uzak organ yayılımı bulunmaması
Yaşın 70 ve altında olması
Karnofsky performans skoru ≥ 60
FEV 1 ≥ 1 litre
Kilo kaybı $> \%15$ olmaması
Malign plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyon olmaması
Süperior sulkus tümörü, vena kava süperior sendromu ve total ateletazi bulunmaması
Sistemik kemoterapi almasına engel herhangi bir medikal kontrendikasyon bulunmaması

3.2. Hasta ve Tümör Özellikleri

Çalışmaya alınan 31 hastanın yaşları 36 ile 70 arasında değişmekte olup medyan yaş 62'dir. Hastaların 12'si (%38.8) 60 yaş ve altında; 19'u (%61.2) ise 60 yaşın üzerindedir. Erkek/kadın oranı 14.5/1 dir. Performans durumu Karnofsky skorlamasına göre (Ek I) 14 hastada (%45.2) 90 ve üzerinde, 17 hastada ise (%54.8) 90'ın altında tespit edilmiştir. Tedavi öncesi 6 ay içinde olgularda %5-15 arasında değişen kilo kaybı mevcuttur. Kilo kaybı 13 hastada (%42) bulunmazken, 18 hastada (%58) mevcuttur. Başvuruda en sık rastlanan semptom öksürük olup onu sırasıyla ağrı, balgam, hemoptizi ve nefes darlığı gibi diğer semptomlar izlemiştir. Hastaların %67.7'si (21 hasta) evre IIIB, kalan %32.3'ü (10 hasta) evre IIIA dır. Evre IIIA hastaların tümü medikal veya cerrahi nedenlerle opere edilemeyen (klinik olarak N2) olgulardır. Histolojik dağılım dikkate alındığında 26 hastada (%84) epidermoid karsinom ve 5 hastada (%16) adenokarsinom saptanmıştır (Tablo VI).

3.3. Kemoterapi

Temmuz 1999 ile Haziran 2001 arasında 31 hasta Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda neoadjuvan kemoterapi programına alındı.

3.3.1. Kemoterapi Rejimi

Sisplatin 1. ve 22. günler, vinoralbin 1., 8., 22. ve 30. günler olacak şekilde iki siklus neoadjuvan kemoterapi uygulandı. Sisplatin dozu 18 hastaya 75 mg/m^2 , 13 hastaya ise 100 mg/m^2 olarak uygulandı. Vinoralbin dozu her iki gruba da 30 mg/m^2 olarak uygulandı. Sisplatin, hidrasyon ve 5HT3 reseptör antagonisti antiemetik uygulanımını takiben 500 cc izotonik içinde üç saatte infüzyonla verildi. Vinoralbin 150 cc izotonik içinde 30 dakikalık infüzyonla uygulandı. Böylece farklı sisplatin dozu uygulanan iki grup arasında dozun etkisini değerlendirmek mümkün oldu.

3.3.2. Kemoterapi Toleransı

Kemoterapi dönemi boyunca hastalar yakından takip edildi ve kemoterapiye bağlı toksisite, hasta toleransı ve buna bağlı olarak hasta uyumu yönünden değerlendirildi.

Tablo VI. Hasta ve Tümör Özellikleri

Özellik	Hasta Sayısı	Yüzde
Yaş		
≤60	12	38.8
>60	19	61.2
Cinsiyet		
Erkek	29	93.5
Kadın	2	6.5
Karnofsky Skoru		
60-80	17	54.8
90-100	14	45.3
Kilo Kaybı %5-15		
Var	18	58
Yok	13	42
Gözlenen Semptomlar		
Öksürük	21	68
Balgam	11	35
Ağrı	14	45
Nefes Darlığı	8	26
Hemoptizi	7	23
Tümör Büyüklüğü		
≤5 cm	10	32.2
>5 cm	21	67.8
TNM Sınıflaması		
Evre IIIA	10	32.3
T2N2	3	9.7
T3N2	7	22.6
Evre IIIB	21	67.7
T3N3	1	3.2
T4N0	9	29
T4N2	8	25.8
T4N3	3	9.7
Histolojik Tip		
Epidermoid	26	84
Adenokarsinom	5	16

3.3.3. Kemoterapiye Yanıt

Kemoterapi yanıtı objektif (radyolojik) yanıt olarak tek düzeyde değerlendirildi. Son kemoterapi küründen bir hafta sonra yapılan toraks BT ile belirlendi.

3.4. Radyoterapi

Kemoterapinin tamamlanmasından iki hafta sonra 24 olgu konkomitan boost akselere radyoterapi programına alındı.

3.4.1. Hasta Pozisyonu ve İmmobilizasyon

Hastalar supin pozisyonda, kollar gövdenin her iki yanında, ona paralel olacak şekilde yatırılarak ön arka alanlardan ya da hiperabdüksiyonda tutularak karşılıklı oblik alanlardan planlandı. Her hasta için poliüretan veya vakumlu immobilizasyon araçları kullanılarak immobilizasyon sağlandı.

3.4.2. Tümör Lokalizasyonu

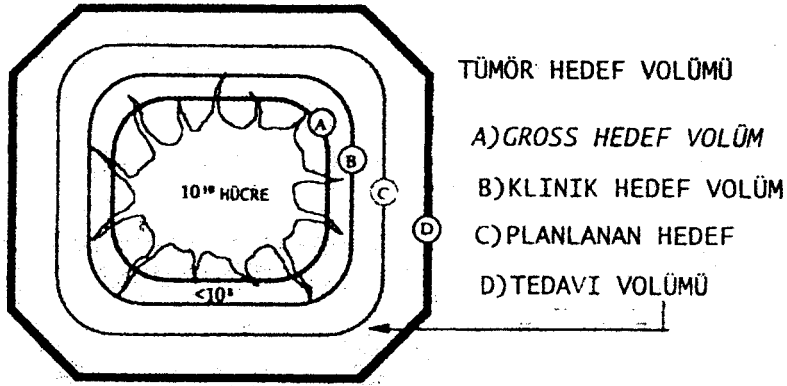
Hastaların tümör lokalizasyonu koronal ve sagittal planda iki boyutlu görüntü veren konvansiyonel simülör ile planlandı. Planlamalar, kaynak hasta cildi mesafesi (source skin distance: SSD) 80 cm veya izosentrik olarak; kaynak tümör orta hattı uzaklığı (source axis distance : SAD) 80 cm alınarak yapıldı.

3.4.3. Hasta Konturu, Tedavi Volümü ve Seçilen İzodozun Belirlenmesi

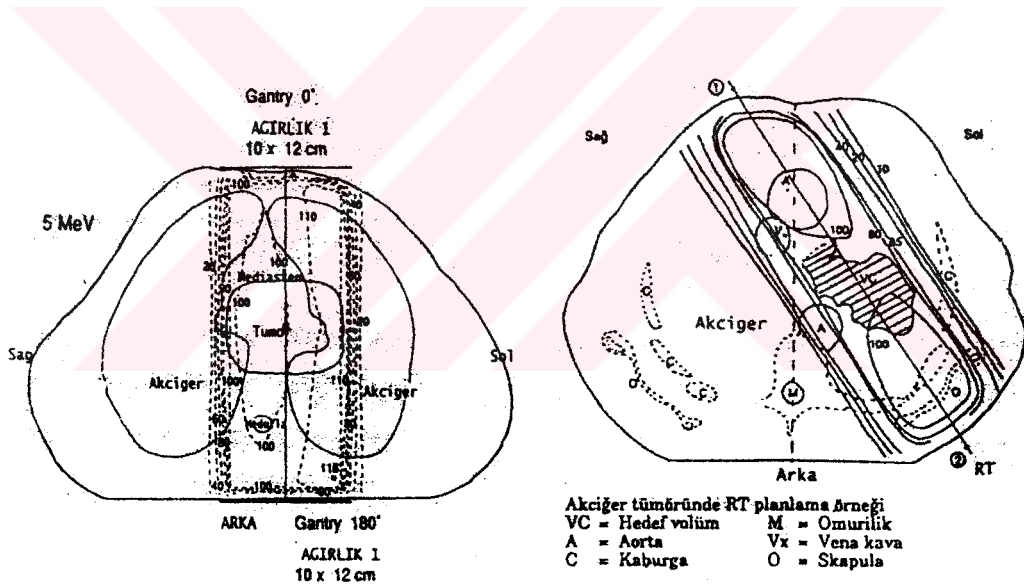
Simulatörde lokalize edilen tümörün merkezinden geçen hattan kontur alındı. Kontur düzleminde toraks BT'den yararlanılarak gros tümör volümü ve klinik hedef volüm belirlendi. Tedavi volümü, Uluslararası Radyolojik Birimler Komitesi (International Comitee of Radiological Units: ICRU) tarafından tanımlandığı şekilde (Ek II) belirlendi (şekil 1). Tedavi volümü içindeki doz dağılımı iki boyutlu planlama bilgisayarı ile hesaplandı. Spinal kord ve kalp gibi normal dokuların tolere edebilecekleri maksimum doz dikkate alınarak toksik dozların üstünde ışınlanmaması sağlandı. Bilgisayarlı izodoz hesaplamalarında akciğer düzeltme faktörü kullanıldı. Kontur düzleminde izodoz dağılımı belirlenerek spinal kord ve kalp gibi normal dokuların aldığı doz ile tedavi volümünün aldığı dozlar değerlendirildi ve radyoterapi

planlamasının uygunluğu kontrol edildi. Şekil 2'de iki hastaya ilişkin tedavi volümü içindeki doz dağılımı görülmektedir.

RADYOTERAPIDE VOLÜM KAVRAMLARI



Şekil 1 . Radyoterapide Volüm Kavramı (2)



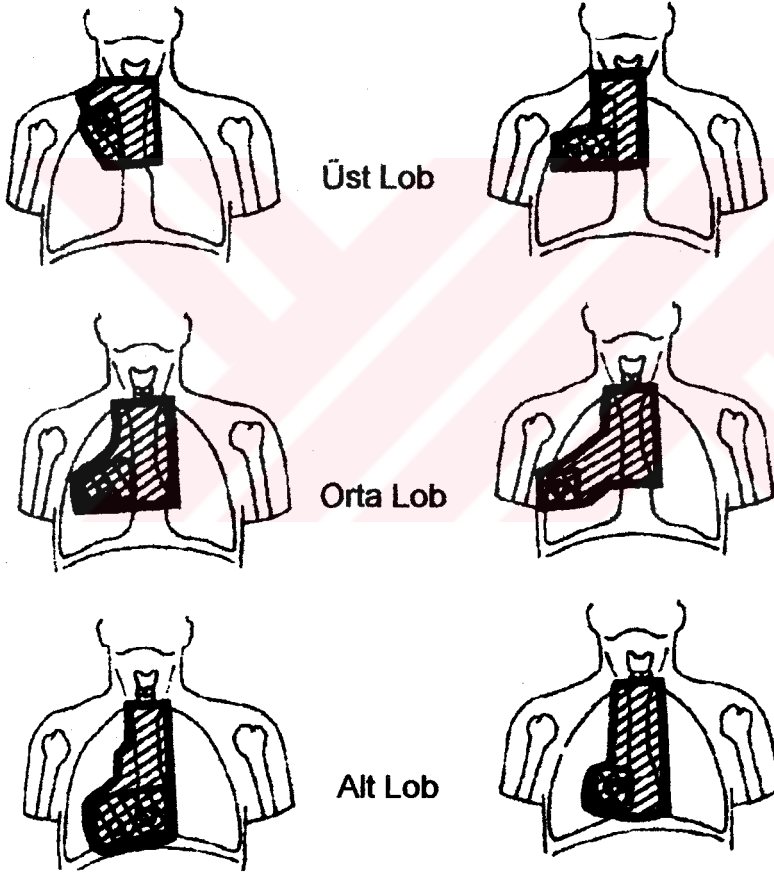
Şekil 2. Radyoterapi Doz Dağılımı

Alanların Belirlenmesi

Kontur düzleminde saptanan tedavi volümü (primer tümör ve elektif olarak tedavi edilecek lenf nodu bölgeleri) simülatör yardımı ile hasta üzerinde belirlendi. Buna göre belirlenen radyoterapi alanı kare eşdeğeri medyan 16 olarak saptandı ve büyüklüğü 13.9 ile 23.3 arasında değişmekteydi. Alanların belirlenmesinde aşağıdaki kurallar dikkate alındı (şekil 3).

Bölgesel lenfatik ile birleşik primer tümör alanı (geniş alan)

- Üst lob tümörlerinde aynı taraf supraklaviküler (elektif olarak) ve karinanın 5 cm altına kadar olan mediastinal lenf bezleri bölgesi tedavi edildi.
- İpsilateral hiler ve bilateral mediastinal lenf bezleri bölgesini 1 cm, primer tümörü 2 cm marjinle çevreleyen karşılıklı ön-arka SSD veya izosentrik alanlarla tedavi edildi.
- Mediastinal patolojik lenf bezi varlığında aynı taraf supraklaviküler lenf bezi bölgesi elektif olarak tedavi edildi.
- Alt ve orta lob tümörlerinde tüm mediasten tedavi alanına dahil edildi.



Şekil 3. Radyoterapi Alanları

Primer tümör boost alanı

Spinal kord, kalp, özefagus, sağlam akciğer dokusu gibi yüksek dozdan korunmasını istediğimiz bölgeleri dışarıda bırakacak şekilde sadece primer tümörü 2 cm

marjinle çevreleyen karşılıklı ön-arka, karşılıklı 2 oblik SSD veya izosentrik alanlar şeklinde planlandı.

3.4.4. Kullanılan Aygıt

Hastaların tedavisinde enerjisi 1.25 MeV olan kobalt 60 (Co 60) teleterapi cihazı (Theratron 780-C) kullanıldı.

3.4.5. Günlük Doz ve Tedavi Günü Sayısı

Hastaların tümör ve lenfatiklerinden oluşan geniş alan bölgesi günde 2 Gy ile 25 günde tedavi edilirken bu tedavinin son 8 gününde primer tümör bölgesine geniş alan ışınlamasından en az altı saat sonra 1.8 Gy ile *boost* yapıldı. Böylece tedavi edilen 24 hasta $50 + 14.4 = 64.4$ Gy ile tedavi edilmiş oldu. Tüm tedaviler haftada 5 gün olmak üzere, toplam 25 günde tamamlandı.

3.4.6. Set-up ve Haftalık Takip

Hastaların ilk tedavisine ilgili doktorun katılımı ile set-up değerlendirildi ve simülasyon geometrisi sağlandı. Tedavi alanlarının doğrulanması için verifikasyon filmi çekildi. Tüm tedavi süresince haftada bir semptom değerlendirilmesi ve kan sayımı yapılarak akut toksisite araştırıldı. Toksikite derecelendirildi ve gerektiğinde destekleyici tedavi verildi.

3.5. Tedavi Yanıtı

Hastaların radyoterapiye verdiği yanıt, objektif (radyolojik) yanıt ve semptomatik yanıt olmak üzere iki düzeyde değerlendirildi.

3.5.1. Objektif Yanıt (Radyolojik Yanıt)

Objektif yanıt son kemoterapi küründen bir hafta sonra ve radyoterapi bitiminden dört hafta sonra yapılan toraks BT ile değerlendirilmiş; tümör kitlesinin bütünüyle kaybolması ya da bütüne yakın küçülmesi tam; yüzde 50 ve üzerinde küçülmesi parsiyel; yüzde 50'nin altında küçülmesi minimal yanıt, hiç küçülmemesi ise stabil hastalık olarak kabul edilmiştir.

Akciğer kanserinde radyoterapi sonrası objektif yanıtın değerlendirilmesi güçlük arz etmektedir. Radyoterapi sonrası normal akciğer dokusunda meydana gelen radyasyon pnömonisi, fibrozis ve nekrotik doku gelişimi gibi değişiklikler canlı tümör dokusundan tam olarak ayırt edilememektedir. Ancak genel olarak kabul edilen yaklaşım, primer tümör kitlesi büyüklüğünde görülen değişimdir.

Kemoterapiye ve radyoterapiye yanıtı etkileyebileceği düşünülen hasta, tümör ve tedaviye ilişkin bazı parametrelerle ilişki araştırılırken tam ve parsiyel yanıt oranları ile minimal yanıt ve stabil hastalık oranları birlikte göz önüne alınmış ve radyolojik yanıt var ya da yok şeklinde sınıflandırılmıştır.

3.5.2. Semptomatik Yanıt

Semptomatik yanıt sadece radyoterapi sonrası değerlendirilmiştir. Radyoterapi bitiminden dört hafta sonra, objektif yanıt ile aynı zamanda yapılan sorgulama ve fizik inceleme ile değerlendirilmiş; yüzde 50'nin üzerinde azalma gözlenen olgularda yanıt var, yüzde 50'nin altında azalma gözlenen olgularda yanıt yok şeklinde tanımlanmıştır.

3.6. Genel Sağkalım

Tedavi bitiminden itibaren Ocak 2002'ye kadar olan süre içinde ölen ve sağ kalan hastalar kaydedildi. Bir yıllık sağkalım ve medyan sağkalım oranları araştırıldı. Hasta, tümör ve tedaviye ilişkin parametrelerle genel sağkalım arasındaki ilişki incelendi.

3.7. Lokal Progresyonsuz Sağkalım

Tedavi bitiminden itibaren primer tümör lojunda progresyon izlenen hastalar kaydedildi. Hasta, tümör ve tedaviye ilişkin bazı parametrelerle lokal progresyonsuz süre arasındaki ilişki araştırıldı. Lokal kontrol, genel sağkalım ve uzak hastalısız sağkalım ile ilişkisi araştırılan parametreler Tablo VII'de görülmektedir.

60 yaşın altındaki hastalarda, 60 yaşın üstündekilere; kadınlarda, erkeklere; kilo kaybı olmayanlarda, olanlara; performansı, Karnofsky skorlamasına göre 70'in üstünde olanlarda, 70'in altındakilere; evre IIIA'dakilerde, evre IIIB'dekilere; histolojik tipi epidermoid karsinom olanlarda, diğer histolojilere; kobalt-60 ile tedavi edilen hastalarda alan boyutu büyük olanlarda, küçük olanlara; sisplatin kemoterapisi eklenenlerin

eklenmeyenlere göre genel sağkalım, lokal progresyonsuz sağkalım ve uzak hastaliksız sağkalım ayrı ayrı hesaplanmış ve istatistiksel anlam bakımından karşılaştırılmıştır. Literatürde Karnofsky performans skorunun 70'in üzerinde veya altında olmasının prognostik açıdan önemli faktörlerden biri olduğu belirtildiği halde çalışmaya aldığımız hastalardan sadece ikisinin performansı 70'den daha düşük olduğundan 90 ve üstü ve 90 altındaki olgular olarak değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya aldığımız olgularda iki farklı sisplatin dozu alan hasta grubu olduğundan 75 mg/m² ve 100mg/m² alanlar olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo VII. Genel Sağkalım, Lokal Progresyonsuz Sağkalım ve Uzak Hastaliksız Sağkalıma Etkisi Araştırılan Hasta, Tümör ve Tedavi Parametreleri.

Hasta	Tümör	Kemoterapi	Radyoterapi
Yaş	Evre	Sisplatin Dozu	Alan Boyutu
Cinsiyet	Histolojik Tip		
Kilo kaybı	Tümör Boyutu		
Performans			

3.8. Uzak Hastaliksız Sağkalım

Tedavi bitiminden itibaren Ocak 2002 yılına kadar olan süre içinde uzak hastalık saptanan olgular ve bölgeleri kaydedildi ve bir yıllık uzak hastaliksız sağkalım olasılığı hesaplandı. Yukarıda sözü edilen prognostik açıdan önemli, hasta,tümör ve tedaviye ilişkin parametrelerle uzak hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki araştırıldı ve istatistiksel anlam bakımından karşılaştırıldı.

3.9. Toksikite

Hastalar kemoterapi dönemi boyunca haftalık olarak değerlendirildi ve kemoterapi toksisitesi DSÖ Kriterlerine göre derecelendirildi (Ek III). 25 günlük radyoterapi süresince haftada bir; tedavi sonrasında ise ilk altı ay boyunca ayda bir; daha sonra ise iki ayda bir yapılan kontrollerinde semptomatik, hematolojik, radyolojik, ve fizik inceleme yöntemleri ile akut ve geç toksisite yönünden değerlendirildi. Radyoterapiye bağlı toksisite Radyoterapi Onkoloji Grubu'nun (Radiation Therapy Oncology Group: RTOG) önerdiği derecelendirmeye göre yapıldı (Ek IV-V). Radyoterapi bitiminden

itibaren ilk üç ayda gözlenen yan etkiler akut, üç aydan sonra gözlenenler ise geç toksisite olarak gruplandırıldı.

3.10. İstatistik

Genel, lokal progresyonsuz ve uzak hastaliksız sağkalım oranları Kaplan-Meier; anlamlılık ise long-rank testinden yararlanılarak hesaplanmıştır. Tek değişkenli analiz sonucu genel sağkalımı, lokal kontrolü ve uzak hastaliksız sağkalımı etkilediği saptanan parametrelerle çok değişkenli analiz yapılmış, bu amaçla Cox'un lojistik regresyon testinden yararlanılmıştır ⁽⁸¹⁾.



4. BULGULAR

4.1. İzlem Durumu

Çalışmaya alınan 31 hastanın 6'sı birinci kür kemoterapi sonrası grade 3 bulantı-kusma gelişmesi üzerine kendi istekleri ile çalışmadan ayrılmışlardır. Bir hasta ikinci kür kemoterapi sonrası gelişen akciğer enfeksiyonu nedeni ile kaybedilmiştir.

Bulguları değerlendirilen 24 hasta 2 ay ile 29 ay arasında değişen sürelerde izlenmiş olup medyan izlem süresi 8 ay, ortalama izlem süresi 10 aydır. Hastaların son kontrol tarihi Ocak 2002 olup izlem dışı hasta yoktur. İzlem sonunda yaşayan hasta sayısı 11, kaybedilen hasta sayısı 13 tür.

4.2. Objektif Yanıt (Radyolojik Yanıt)

Kemoterapi ile elde edilen tümör yanıtı ikinci kemoterapi küründen bir hafta sonra, kemoterapi ve radyoterapi ile elde edilen yanıt, radyoterapi sona erdikten dört hafta sonra çektilen toraks BT ile belirlenmiştir. Tam ve parsiyel gerileme radyolojik yanıt var, minimal gerileme ya da gerileme olmaması radyolojik yanıt yok şeklinde değerlendirilmiştir. Kemoterapi sonrası radyolojik yanıt 24 hastanın 9'unda gözlenmiş, 15'inde gözlenmemiştir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası radyolojik yanıt 24 hastanın 18'inde gözlenmiş, 6'sında gözlenmemiştir. Buna göre kemoterapi ve radyoterapi sonrası serimizde elde edilen ortalama yanıt oranı % 75 tir (Tablo VIII).

Tablo VIII. Objektif (Radyolojik) Yanıt Oranları

Yanıt	Olgu Sayısı		Yüzde
	KT Sonrası	KT+RT Sonrası	KT+RT Sonrası
Var	9	18	75
Tam	0	3	12.5
Parsiyel	9	15	62.5
Yok	15	6	25
Minimal	7	3	12.5
Progresyon	8	3	12.5

Performans (Karnofsky), evre, histolojik tip, tümör boyutu, alan boyutu ve uygulanan sisplatin dozu gibi hasta, tümör ve tedaviye ilişkin parametrelerle yanıt arasındaki ilişki araştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir :

Tablo IX. Hasta Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Yanıt Arasındaki İlişki

Parametre	Yanıt Elde Edilen Hasta / Hasta sayısı	Yüzde	p*
Performans (Karnofsky)			
<90	8 / 13	61.5	0.01
≥90	10 / 11	91	
Evre			
IIIA	5 / 8	62.5	0.1
IIIB	3 / 16	81.2	
Histolojik Tip			
Epidermoid	14 / 9	73.6	0.7
Adenokarsinom	4 / 5	80	
Tümör Büyüklüğü			
≤5 cm	8 / 8	100	0.03
>5 cm	10 / 16	62.5	
Sisplatin Dozu			
100 mg/m ²	8 / 11	72.7	0.03
75 mg/m ²	10 / 13	77	
Alan Boyutu			
≥16 cm ²	13 / 18	72.2	0.07
<16 cm ²	5 / 6	83.3	

* Log-Rank testiyle hesaplanmıştır.

4.3. Semptomatik Yanıt

Tedavi sonunda %100'lük yanıt oranı ile en iyi yanıt elde edilen semptomun hemoptizi olduğu gözlenmiştir. Hemoptizi % 91 ile ağrı, %83 ile balgam, %80 ile dispne ve %56 ile öksürük izlemektedir (Tablo X).

Tablo X. Semptomlara Göre Yanıt Oranları

Semptom	Yanıt Alınan Olgular / Semptom Gözlenen Olgular	Yüzde
Öksürük	9 / 16	%40
Nefes Darlığı	4 / 5	%80
Balgam	5 / 6	%83
Ağrı	10 / 11	%91
Hemoptizi	6 / 6	%100

4.4. Genel Sağkalım

Serimizdeki 24 hastanın sağkalım süreleri 2 ay ile 29 ay arasında değişmekte olup, medyan genel sağkalım 11 aydır. Hastalara ilişkin genel sağkalım eğrisi şekil 4'de görülmekte olup, 1 ve 2 yıllık sağkalım olasılığı sırası ile %38.4 ve %25.6 olarak hesaplanmıştır.

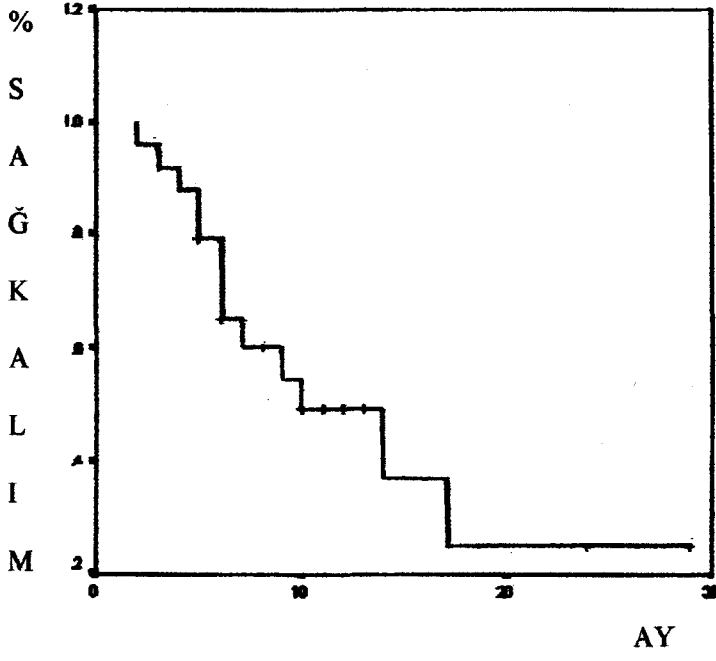
Yaş, cins, kilo kaybı ve performans durumu gibi hastaya ilişkin bazı prognostik parametrelerle sağkalım ilişkisi araştırılmış; sağkalım olasılığının, yaşı 60'ın altında olanlarda, 60'ın üstünde olanlara; erkeklerde, kadınlara; Karnofsky skorunun 90'ın altında olanların, 90'ın üstündekilere; kilo kaybı olmayanların, olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo XI). Ancak sağkalım oranları arasındaki farklılık yaş dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaşı 60 ve altında olanlarda 1 yıllık sağkalım %86.7; 60'ın üstünde olanlarda ise %22.7'dir ($p=0.03$). Yaş ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 5'de görülmektedir.

Evre, histolojik tip ve tümör boyutu gibi tümöre ilişkin bazı parametrelerle genel sağkalım arasındaki ilişki araştırıldığında; sağkalım olasılığının evre IIIB'deki olgularda, evre IIIA'ya; histolojik tipi adenokarsinom olanlarda, epidermoid karsinom olanlara ve tümör boyutu 5 cm ve altında olanlarda, 5 cm'in üstündekilere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Evre IIIB olgularda 1 yıllık sağkalım olasılığı %50.1, evre IIIA olan olgularda ise %17.3'dür ($p=0.02$). Evre ile genel sağkalım arasındaki ilişki şekil 6'de görülmektedir.

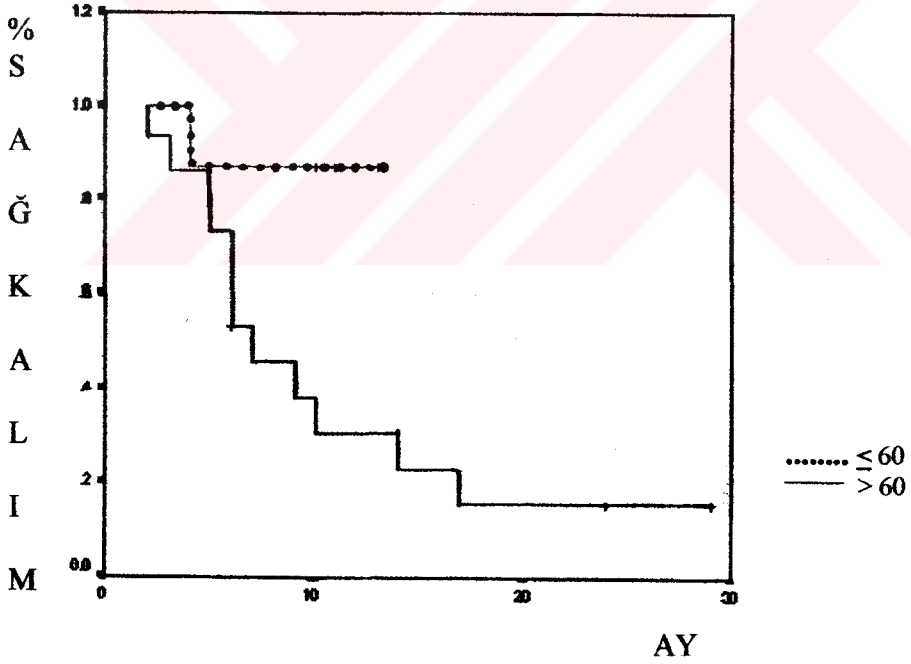
Alan boyutu ve sisplatin dozu gibi tedaviye ilişkin parametrelerle genel sağkalım arasındaki ilişki araştırıldığında; sağkalım oranının alan boyutu kare eşdeğeri

Tablo XI. Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Genel Sağlık Arasındaki İlişki

Parametre	Hastalar	Bir Yıllık Sağlık	Tek Değişkenli Analiz (p değeri)	Çok Değişkenli Analiz (p değeri)
Yaş				
≤60	10	%86.6	0.03	0.04
>60	14	%22.7		
Cinsiyet				
Erkek	22	%38.4	>0.05	
Kadın	2	%0		
Kilo Kaybı				
Var	14	%33.1	>0.05	
Yok	10	%43.8		
Performans (Karnofsky)				
≥90	11	%36.4	>0.05	
<90	13	%37.4		
Evre				
IIIA	8	%17.3	0.02	0.06
IIIB	16	%50.1		
Histolojik Tip				
Epidermoid	19	%38.1	>0.05	
Adenokarsinom	5	%40		
Tümör Boyutu				
≤5 cm	8	%63.64	>0.05	
>5 cm	16	%26.5		
Alan Boyutu				
≥16 cm ²	6	%30.4	>0.05	
<16 cm ²	18	%61.4		
Sisplatin Dozu				
100 mg/m ²	11	%53.2	>0.05	
75 mg/m ²	13	%36.9		



Şekil 4. Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 5. Yaş ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

16 altındaki olgularda, 16 ve üstündekilere ve sisplatin dozu $100\text{mg}/\text{m}^2$ olan olgularda, $75\text{ mg}/\text{m}^2$ olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak sağkalım oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tek değişkenli analizde genel sağkalımı etkileyen yaş ve evre gibi parametrelerle çok değişkenli analiz yapıldığında genel sağkalımın sadece yaştan anlamlı olarak etkilendiği ($p=0.04$), hastalık evresinin ise genel sağkalımı etkileme trendinde olduğu gözlenmiştir ($p=0.06$).

4.5. Yineleme Yerleri

Tedavi sonrası tek başına lokal yineleme 8 hastada; lokal + uzak yineleme, 2 hastada; tek başına uzak yineleme, 5 hastada gözlenmiştir. Uzak yineleme bölgeleri; 2 hastada, yalnız beyin; 1 hastada, beyin ve karaciğer; 1 hastada, yalnız kemik; 1 hastada beyin ve kemik; 1 hastada, kemik ve sürrenal; 1 hastada, yalnız karaciğer olarak tespit edilmiştir. Yineleme yerleri ve oranları tablo XII' da görölmektedir.

Tablo XII. Yineleme Yerleri

Yineleme bölgesi	Hasta sayısı	Yüzde
Lokal	8 / 24	33.3
Uzak	5 / 24	20.8
Lokal + Uzak	2 / 24	8.3
Toplam	15 / 24	62.5

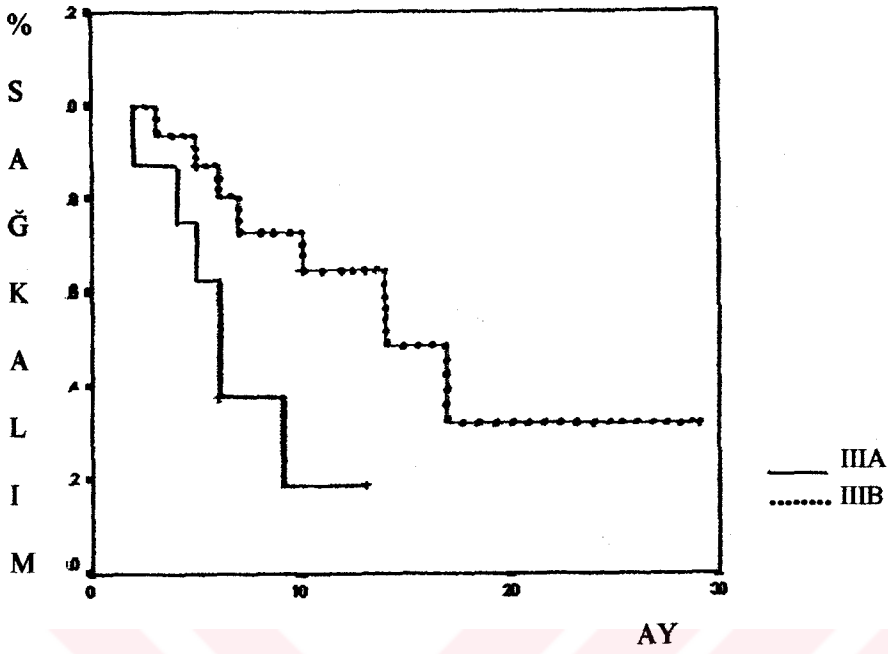
4.6. Lokal Progresyonsuz Sağkalım

Tedavi sonrası 8 hastada yalnız lokal ve 2 hastada lokal + uzak olmak üzere toplam 10 hastada lokal progresyon gelişmiştir. Bu sayı toplam olguların %42'sidir. Buna göre serimizdeki medyan lokal progresyonsuz sağkalım 10 ay, 1 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım olasılığı %42.1 olarak hesaplanmıştır (şekil 7). Lokal progresyonsuz sağkalım oranları ile hasta, tümör ve tedaviye ilişkin parametreler arasındaki ilişki tablo XIII' de görölmektedir.

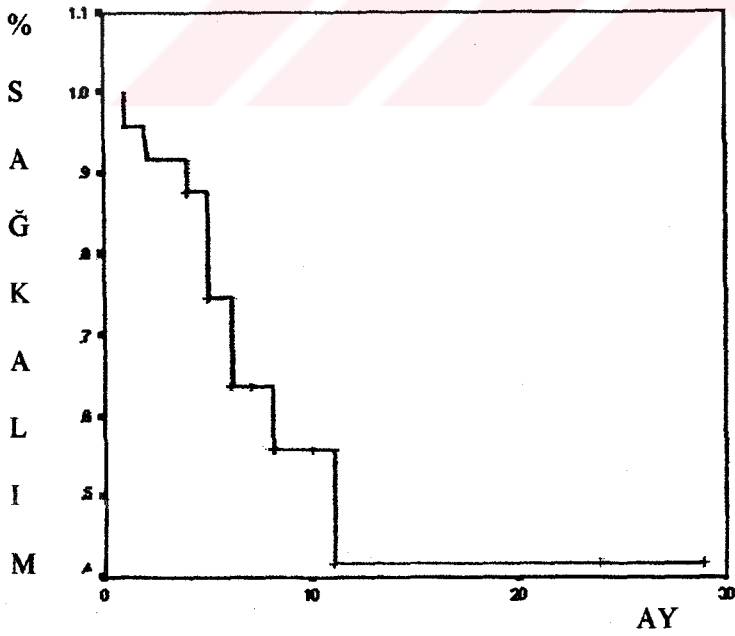
Cinsiyet, yaş, performans durumu ve kilo kaybı gibi hastaya ilişkin parametrelerle lokal kontrol ilişkisi araştırılmış; lokal kontrol oranının yaşı 60'ın üstünde olanların, 60 ve altında olanlara; cinsiyeti erkek olanların, kadınlara; karnofsky skoru 90 ve üstünde olanların, 90'ın altında olanlara; altı ayda kilo kaybı olmayanların,

Tablo XIII. Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Lokal Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki

Parametre	Hastalar	Bir Yıllık Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz (p değeri)	Çok Değişkenli Analiz (p değeri)
Yaş				
≤60	10	%0	>0.05	
>60	14	%40.3		
Cinsiyet				
Erkek	22	%40.6	>0.05	
Kadın	2	%0		
Kilo Kaybı				
Var	14	%0	>0.05	
Yok	10	%66.7		
Performans (Karnofsky)				
≥90	11	%70.7	>0.05	
<90	13	%0		
Evre				
IIIA	8	%0	0.02	0.02
IIIB	16	%53.3		
Histolojik Tip				
Epidermoid	19	%37.8	>0.05	
Adenokarsinom	5	%40		
Tümör Boyutu				
≤5 cm	8	%32.1	>0.05	
>5 cm	16	%49.4		
Alan Boyutu				
<16	6	%60	>0.05	
≥16 cm ²	18	%40.7		
Sisplatin Dozu				
100 mg/m ²	11	%0	>0.05	
75 mg/m ²	13	%34.2		



Şekil 6. Evre ile Genel Sağkalım Arasındaki İlişki



Şekil 7. Lokal Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

%5-15 kilo kaybı olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak lokal kontrol oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Evre, tümör boyutu ve histolojik tip gibi tümöre ilişkin parametrelerle lokal kontrol arasındaki ilişki araştırıldığında; lokal kontrol olasılığının evre IIIB'deki hastalarda, evre IIIA'ya; tümör boyutu 5 cm üstünde olanların, 5 cm ve altında olanlara ve histolojik tipi adenokarsinom olanların, epidermoid olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak sağkalım oranları arasındaki farklılık evre dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Evre IIIB olanlarda 1 yıllık sağkalım %53.3; evre IIIA olanlarda ise % 0'dır (p=0.02). Evre ile lokal progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki şekil 8'de görülmektedir.

Alan boyutu ve doz gibi tedaviye ilişkin parametrelerle lokal kontrol arasındaki ilişki incelendiğinde; lokal kontrol olasılığının kare eşdeğeri 16 altında olan olguların, 16 ve üzerinde olan olgulara; sisplatin dozu 75 mg/m² olan olgularda, 100 mg/m² olan olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak lokal kontrol oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu parametrelerle çok değişkenli analiz yapıldığında lokal progresyonsuz sağkalımın sadece hastalık evresinden anlamlı olarak etkilendiği görülmüştür (p=0.02).

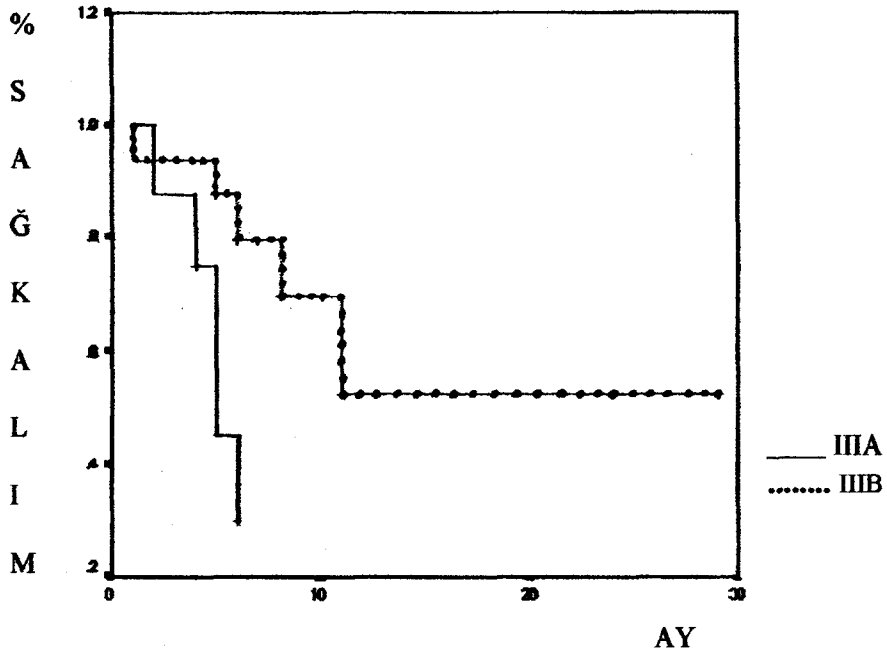
4.7. Uzak Hastalısız Sağkalım

Tedavi sonrası 5 hastada, yalnız uzak; 2 hastada lokal + uzak yineleme olmak üzere toplam 7 hastada uzak yineleme gelişmiştir. Bu sayı toplam olguların %29'udur. Buna göre serimizdeki medyan uzak hastalısız sağkalım 24 ay, 1 ve 2 yıllık uzak hastalısız sağkalım olasılığı sırası ile %65 ve %22 olarak hesaplanmıştır. Hastalara ilişkin uzak hastalısız sağkalım eğrisi şekil 9'da görülmektedir.

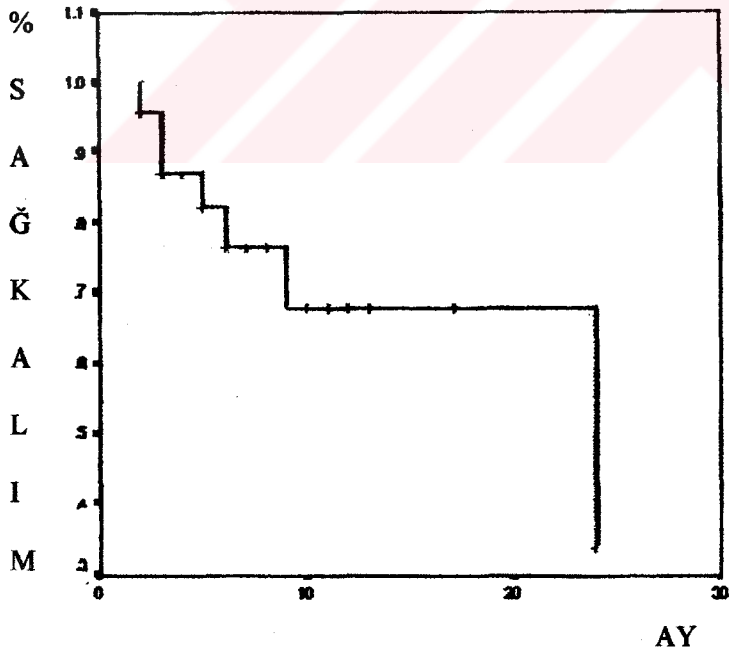
Uzak hastalısız sağkalım ile hasta, tümör ve tedaviye ilişkin parametreler arasındaki ilişki tablo XIV'de verilmiştir. Yaş, cinsiyet, kilo kaybı ve performans durumu gibi hastaya ilişkin parametrelerle uzak hastalısız sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış; uzak hastalısız sağkalımın, cinsiyeti kadın olanların, erkeklere; yaşı 60 ve altında olanların, 60'ın üstünde olanlara; Karnofsky performans skoru 90 ve üstünde olanları, 90 altında olanlara ve kilo kaybı olmayanların olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak sağkalım oranları arasındaki farklılık yaş dışında

Tablo XIV. Hasta, Tümör ve Tedaviye İlişkin Parametrelerle Uzak Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

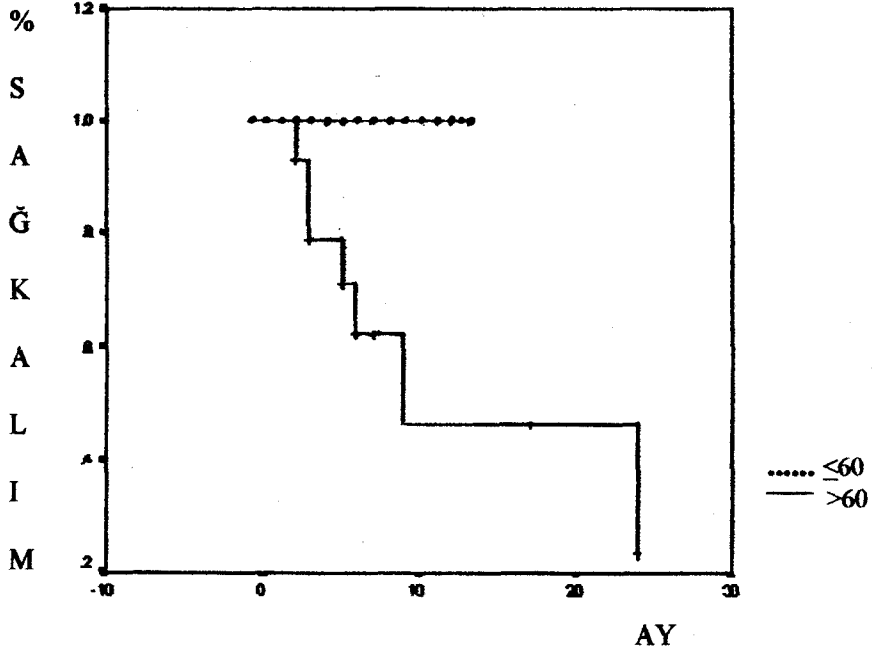
Parametre	Hastalar	Bir Yıllık Sağkalım	Tek Değişkenli Analiz (p değeri)	Çok Değişkenli Analiz (p değeri)
Yaş				
≤60	10	%100	0.03	0.03
>60	14	%44.3		
Cinsiyet				
Erkek	22	%62.6	>0.05	
Kadın	2	%100		
Kilo Kaybı				
Var	14	%55.8	>0.05	
Yok	10	%77.8		
Performans (Karnofsky)				
≥90	11	%70.7	>0.05	
<90	13	%62.7		
Evre				
IIIA	8	%57.8	>0.05	
IIIB	6	%97.9		
Histolojik Tip				
Epidermoid	19	%58.3	>0.05	
Adenokarsinom	15	%100		
Tümör Boyutu				
≤5 cm	8	%100	0.03	0.03
>5 cm	16	%49.3		
Alan Boyutu				
<16 cm ²	6	%81.8	>0.05	
≥16 cm ²	18	%58.3		
Sisplatin Dozu				
100 mg/m ²	11	%100	0.01	0.02
75 mg/m ²	13	%47		



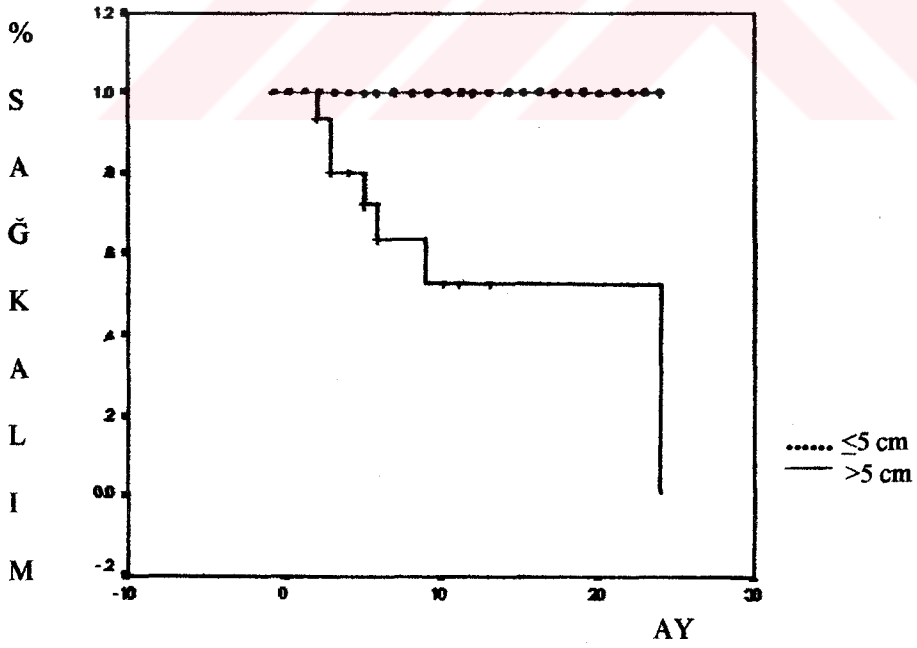
Şekil 8. Evre ile Lokal Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki



Şekil 9. Uzak Hastaliksız Sağkalım Eğrisi



Şekil 10. Yaş ile Uzak Hastaliksız Sağkalım Arasındaki İlişki



Şekil 11. Tümör Büyüklüğü ile Uzak Hastaliksız Sağkalım Arasındaki İlişki

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaşı 60 ve altında olanlarda 1 yıllık uzak hastalıksız sağkalım %100; 60 ve üstünde olanlarda ise %44.3'tür (p=0.03, şekil 10).

Evre, tümör, boyutu ve histolojik tip gibi tümöre ilişkin parametrelerle uzak hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki araştırıldığında; Uzak hastalıksız sağkalım olasılığının, evre IIIB'deki olgularda, evre IIIA'ya; tümör boyutu 5 cm ve altında olan olgularda, 5 cm üstünde olanlara ve histolojik tipi adenokarsinom olanların, epidermoid olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak uzak hastalıksız sağkalım oranları arasındaki farklılık tümör boyutu dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tümör boyutu 5 cm ve altında olanlarda 1 yıllık uzak hastalıksız sağkalım olasılığı %100, 5 cm üstünde olanlarda ise %49.3'tür (p=0.03, şekil 11).

Alan boyutu ve sisplatin dozu gibi tedaviye ilişkin parametrelerle uzak hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde; uzak hastalıksız sağkalım olasılığının, alan kare eşdeğeri 16 ve altında olan olgularda, 16'nın üstündekilere; sisplatin dozu 100 mg/m² olanların, 75 mg/m² olanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Uzak hastalıksız sağkalım oranları arasındaki farklılık sisplatin dozu dışında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sisplatin dozu 100 mg/m² olanlarda bir yıllık uzak hastalıksız sağkalım olasılığı %100, 75 mg/m² olanlarda ise %47'dir (p=0.01, şekil 12).

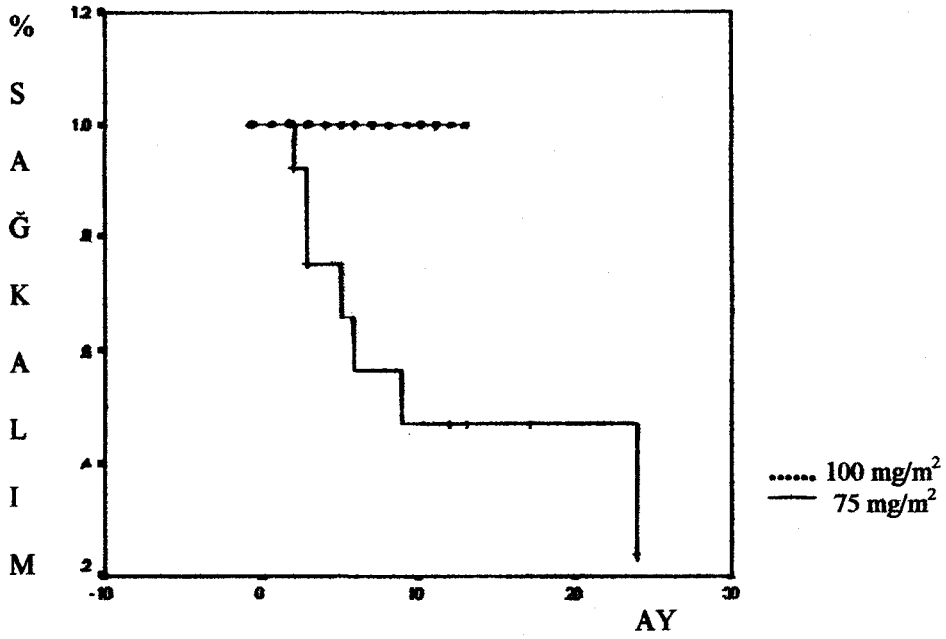
Tek değişkenli analizde sağkalımı etkileyen yaş, tümör büyüklüğü ve sisplatin dozu gibi parametrelerle çok değişkenli analiz yapıldığında, uzak hastalıksız sağkalımın yaş (p=0.03), tümör boyutu (p=0.03) ve sisplatin dozundan (p=0.02) etkilendiği görülmüştür.

4.8. Toksikite

Çalışma grubumuzda kemoterapiye bağlı toksisite gözlenen olgular tablo XV'de toplu olarak verilmiştir. Grade 3-4 toksisite, 9 hastada lökopeni; 8 hastada bulantı-kusma olarak ortaya çıkmıştır.

Radyoterapiye bağlı erken ve geç toksisite gözlenen olgular tablo XVI'de toplu olarak verilmiştir. Grade 3-4 akut toksisite gözlenen hasta sayısı 9 olup 4 hastada özefajit, 5 hastada akut pnömoni şeklinde ortaya çıkmıştır. Hasta sayısı az olduğundan akut toksisiteyi etkileyebilecek parametrelerle tek ve çok değişkenli analiz yapılamamıştır.

Grade 3-4 geç toksisite çalışma grubumuzda gözlenmemiştir.



Şekil 12. Sisplatin Dozu ile Uzak Hastalısız Sağkalım Arasındaki İlişki

Tablo XV. Kemoterapiye Bağlı Toksikite (DSÖ kriterlerine göre)

Toksikite	Grade 1-2	Grade 3-4
Hematolojik		
Anemi	8	0
Lökopeni	5	9
Gastrointestinal		
Bulantı-Kusma	11	8
Nefrolojik	5	0

Tablo XVI. Radyoterapiye Bağlı Toksikite (RTOG kriterlerine göre)

Toksikite	Grade 1-2	Grade 3-4
Akut Toksikite		
Deri	21	0
zefajit	20	4
Bulantı-Kusma	13	0
Lökopeni	2	0
Anemi	8	0
Trombositopeni	1	0
Pnömoni	15	5
Geç Toksikite		
Deri	10	0
zefajit	4	0
Akciğer Fibrozu	7	0

5. TARTIŞMA

Evre IIIA ve IIIB küçük hücreli dışı akciğer kanserinin standart tedavisi radyoterapidir ⁽²⁾. 60 Gy üzerindeki konvansiyonel radyoterapi dozu ile medyan sağkalım 7-10 ay, bir yıllık sağkalım %22, objektif yanıt oranı %45 olarak bildirilmektedir ^(1,2). Standart fraksiyonasyon ile hastaların büyük çoğunluğunda tam yanıt elde edilememesi ve sağkalım oranlarının düşük olması konvansiyonel radyoterapinin lokal ileri evrede yalnızca palyasyon sağladığı düşüncesini doğurmaktadır ⁽⁴⁶⁾.

Üç boyutlu konformal radyoterapi ile yapılan klinik uygulamalarda 70 Gy üzerindeki dozlarda, medyan sağkalım 15.7 ay, iki yıllık sağkalım %32, torasik progresyon oranı %46 olarak bulunmuştur ⁽¹⁾.

Lokal ileri evre KHDAK'da radyasyona duyarlılığı artıran çeşitli maddeler kullanılmış ve faz II çalışmalarda ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte kesin olarak avantaj sağladığını gösteren faz III çalışma mevcut değildir ^(1,48).

Hiperfraksiyone ve akselere radyoterapi veya ikisinin kombine kullanıldığı semalar konvansiyonel radyoterapiye alternatif olarak doğmuştur. Günde birden fazla RT uygulaması ile geç yan etkileri kabul edilebilir düzeyde tutarken tümöre yüksek doz vererek lokal kontrol olasılığını artırmayı amaçlayan hiperfraksiyone RT ile tam yanıt %9, objektif yanıt %41, medyan sağkalım 7.2 ay, bir yıllık sağkalım %30, üç yıllık sağkalım %10 olarak saptanmıştır ^(1,11,19,59). Bu sonuçlar konvansiyonel fraksiyonasyona göre daha iyidir.

Konkomitan boostlu akselere radyoterapide amaç tedavinin ilerleyen haftalarında başlayan tümör hücre repopülasyonunu toplam dozu daha kısa sürede vererek kompanse etmektir. Tedavinin son haftalarında yapılan konkomitan boost radyoterapisi, tedavi başlangıcındaki veya ortasındaki uygulamalara göre daha başarılı olarak bulunmuştur ^(14,19). RTOG'un yürüttüğü lokal ileri KHDAK'da faz I/II konkomitan boostlu radyoterapi çalışmasının (83-12) uzun dönem sonuçlarında medyan sağkalım 10 ay, 1,2,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %41, %25, %18 ve %4 olarak bulunmuştur ve kabul edilebilir geç toksisite ile karşılaşılmıştır ⁽⁶⁸⁾. Farklı radyasyon dozlarını karşılaştıran üç kollu bir diğer RTOG çalışmasında (84-07), her üç kolda da medyan sağkalım 9 ay, bir yıllık sağkalım %39-44, iki yıllık sağkalım %16-21 olarak

bulunmuştur. Grade 3 veya daha yüksek akut toksisite her üç kolda da %2-3 olarak bildirilmiştir ⁽⁶³⁾.

Kliniğimizde 1994-1998 yılları arasında yapılan 27 hastalık konkomitan boostlu akselere radyoterapi çalışması sonucu %44.5 objektif yanıt, 11 aylık medyan sağkalım, %68 bir yıllık lokal kontrol ve %48 bir yıllık sağkalım oranları bulunmuştur. Bir hastada özefajit, bir hastada da lökopeni olmak üzere iki hastada grade 3-4 akut toksisite, sadece bir hastada da grade 3-4 geç toksisite olarak radyasyon miyeliti oluşmuştur. Elde edilen sonuçlar diğer konkomitan boost çalışmalarında elde edilen sonuçlara yakındır ve konvansiyonel radyoterapi sonuçlarından iyidir.

Akselere fraksiyonasyon sonuçları, daha iyi yanıt ve lokal kontrol oranları ve sağkalımda az da olsa artış sağlamasına rağmen henüz bu rejim için yayınlanmış bir faz III çalışma yoktur ⁽¹⁾.

Konvansiyonel radyoterapide hafta sonu arası nedeniyle oluşabilecek tümör hücre repopülasyonunu en aza indirmeyi ve akut yan etkiler başlamadan tedaviyi tamamlamayı amaçlayan Saunder ve Dische 1985 yılında CHART şemasını başlatmışlardır. 62 hastanın dahil edildiği pilot çalışmada tam yanıt oranı %42, bir ve iki yıllık sağkalım olasılığı %64 ve %34 olarak bildirilmiştir ⁽⁶⁵⁾. Daha sonra yürütülen çok merkezli randomize çalışmaların sonuçlarında CHART şemasının konvansiyonel radyoterapiden daha iyi lokal kontrol ve sağkalım sağladığı bildirilmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ⁽⁶⁶⁾.

Lokal kontrol oranlarını artırırken uzak metastaz gelişme olasılığını azaltmayı amaçlayan radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu çalışmalarında başlangıçta muhtemelen kullanılan ilaçlarının marjinal etkisinden dolayı başarısız olunmuştur. Sisplatin içeren kombinasyonların kullanılmaya başlanması ile daha iyi medyan sağkalım oranları sağlanmış; fakat lokal hastalık ve uzak mikrometastazların kontrolü sağlanamamıştır ⁽⁵⁾. Sisplatin ve vinblastini kombine eden iki kür neoadjuvan kemoterapi ve standart radyoterapi ile sadece standart radyoterapiyi karşılaştıran CALGB çalışmasında lokal kontrol oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken (%56'ya karşın %43), medyan sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (13.8 aya karşın 9.7 ay) ^(2,19). Bir yıllık sağkalım neoadjuvan KT kolunda %54, iki yıllık sağkalım %26 olarak bildirilmiştir. Sisplatin ile vinblastin ve oral etoposidi kombine eden neoadjuvan kemoterapi-standart radyoterapi, ardışık

eşzamanlı kemoterapi ve standart radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi ve hiperfraksiyone radyoterapiyi araştıran RTOG çalışmasında umut veren ilk sonuçlarına rağmen her üç grup arasında istatistiksel olarak lokal kontrol ve sağkalım farkı gösterilememiş, akut ve geç yan etkiler hiperfraksiyone ve eşzamanlı kolunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ⁽⁷¹⁾. En iyi siplatin içeren kombinasyon ve her iki modalitenin optimal sırası henüz aydınlatılamamıştır. Randomize çalışmalar sisplatin-vinoralbin kombinasyonunun, tek başına sisplatin veya vinoralbine oranla daha iyi sonuçlar sağladığını göstermiştir ^(17,18).

Viallet ve arkadaşları tarafından yürütülen 42 hastalık faz I/II iki kür neoadjuvan sisplatin-vinoralbin kemoterapisi sonrası akselere radyoterapi çalışmasında objektif yanıt oranı %74.4, medyan 12.2 aylık (27-65 ay) takip sonucu; medyan sağkalım 12.2 ay, bir ve üç yıllık genel sağkalım %50 ve %26, genel progresyonsuz sağkalım %41 olarak bildirilmiştir. Lokal yineleme oranı %30.8, uzak yineleme %35.9, lokal+uzak yineleme %10.3 (toplam %77) dir. Grade 3-4 akut toksisite en sık %24.1 ile bulantı ve %16.6 ile özefajittir ⁽⁵⁾.

Çalışmamızda elde edilen medyan sağkalım ve lokal kontrol oranları CALGB ve RTOG çalışmaları ile karşılaştırıldığında medyan sağkalım süreleri benzer, lokal kontrol ve bir yıllık sağkalım oranları daha düşük olarak bulunmuştur. Viallet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında objektif yanıt ve genel progresyonsuz sağkalım oranları benzer olmasına rağmen genel sağkalım oranları daha düşüktür. Elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak konvansiyonel radyoterapi sonuçlarından daha iyidir. Elde edilen %75'lik objektif tümör yanıtı, konvansiyonel radyoterapi sonuçlarından daha iyi, %12.5'lik tam yanıt konvansiyonel radyoterapi sonuçlarına yakındır. Buna karşın medyan sağkalım süresi 11 ay, bir yıllık genel sağkalım oranı, %38.4; lokal progresyonsuz sağkalım oranı, %42, uzak hastaliksız sağkalım oranı %65 konvansiyonel radyoterapi sonuçlarından daha iyidir.

Çalışmaya alınan 31 hastanın 14'ünde (%45) 5 HT₃ reseptör antagonisti antiemetik profilaksisine rağmen kemoterapiye bağlı grade 3 kusma ortaya çıkmış ve bu da hasta uyum sorununa neden olmuştur. Bu nedenle 6 hasta kendi istekleri ile tedaviden ayrılmışlardır. Kemoterapilerini tamamlayan 24 hastanın 8'inde (%33.3) gelişen grade 3 kusma nedeni ile antiemetik dışında parenteral destek tedavisi uygulanmıştır.

Radyoterapiye bağı grade 3-4 erken toksisite 4 hastada (%16.6) özeafajit, 5 hastada (%20.8) radyasyon pnömonisi olmak üzere toplam 9 hastada saptanmıştır, ancak destek ve ilaç tedavisi ile ara verilmeden radyoterapileri tamamlanmıştır. Grade 3-4 geç toksisite ile medyan 10 aylık (2-29 ay) izlemde karşılaşılmamıştır.

Kliniğimizde 1994-1998 yılları arasında yapılan ve aynı radyoterapi şeması uygulanan konkomitan boostlu akselere radyoterapi çalışmasında gözlenen grade 3-4 akut toksisite çalışmamıza oranla düşüktür. Neoadjuvan olarak uygulanan kemoterapinin akut radyasyon toksisitesini artırdığı ve radyoterapiye toleransı azalttığı düşünülmektedir.

Akciğer kanseri kadınlarda daha az görülmektedir, ancak son yıllarda kadınlardaki sigara içimindeki artışa bağlı olarak akciğer kanseri insidansında artış saptanmıştır. Batı kaynaklı yayınlarda erkek/kadın olgu oranı 1.3/1 olarak bildirildiği halde ⁽²⁾ çalışmamızda bu oran 12/1'dir. Bu olay akciğer kanserinin başta gelen nedeni olan sigara içiminin ülkemizde özellikle erkeklerde kadınlara göre halen oldukça yoğun olması ile açıklanabilir.

KHDAK en sık 55-65 yaşları arasında görülmektedir ^(1,2). Çalışmamızda da buna uygun olarak medyan yaş 62 (36-70) olarak bulunmuştur. Prognostik açıdan yaş önemi az olan bir parametre olarak düşünülmektedir. Çeşitli kaynaklarda 60 yaşın altındaki hastalarda 60 yaşın üstündekilere göre prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir [1,2,29,61,89]. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde; yaşı 60 ve altında olanların genel sağkalım ve uzak hastalısız sağkalım oranları 60 üstüne göre yüksek bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre de fark anlamlı olarak bulunmuştur.

Prognostik açıdan cinsiyet önemli olduğu düşünülen bir parametredir. Kadın hastaların erkeklerden daha uzun yanıt ve yaşam süresine sahip oldukları bildirilmektedir ^(2,29,89). Çalışmamızda genel sağkalım, lokal progresyonsuz sağkalım ve uzak hastalısız sağkalımla cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Buna neden olarak çalışmamızdaki kadın hasta sayısının azlığı düşünülebilir.

Literatürde Karnofsky performans skorunun sağkalımı etkileyen önemli bağımsız prognostik faktörlerden biri olduğu ve tedavi başında 70'in üzerinde olan hastaların daha

yüksek objektif yanıt, daha az toksisite ve daha uzun sağkalıma sahip oldukları bildirilmektedir ^(2,25,29,61,89,90). Ancak çalışmamıza alınan hastalardan sadece ikisinin performansı 70'den daha düşük olduğundan medyan Karnofsky skoruna göre 90 ve üstü ve altındaki olgular olarak değerlendirmeye alınmıştır. Performans skoru ile yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi yanıtının 90 ve üstündeki hastalarda, 90 altına göre daha iyi olduğu bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Genel sağkalım, lokal progresyonsuz sağkalım ve uzak hastalısız sağkalım ile performans arasındaki ilişki incelendiğinde 90 ve üstünde olanlarla 90 altı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Buradan tedavi öncesi performans skorunun tedavi yanıtını etkilediği ancak sağkalıma bir katkı sağlamadığı sonucu çıkarılabilir.

Tedavi öncesi %5'den fazla kilo kaybının olup olmaması da prognostik açıdan önemli bulunan ve performans durumu ile birbirini etkileyen faktörlerden biridir ^(2,7,25,27,29,61,89). Çalışmamızdaki hastalar da bu şekilde değerlendirilmiştir ve bir yıllık sağkalımın kilo kaybı olmayan grupta daha uzun olduğu bulunmuştur. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olabilir.

Hastalık evresi KHDAK'da tedavi yanıtını ve sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir ve literatürde T3 veya N2 olan evre IIIA olguların T4 veya N3 olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları bildirilmektedir ^(2,23,29). Ancak çalışmamızda evre IIIB olan hastalarda bir yıllık genel sağkalım ve lokal progresyonsuz sağkalımın IIIA'ya göre daha yüksek olduğu ve tek değişkenli analizde farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Tek değişkenli analiz sonucu istatistiksel farkı anlamlı olan parametrelerle çok değişkenli analiz yapıldığında evrenin lokal progresyonsuz sağkalımı etkilediği, genel sağkalımı da etkileme trendinde olduğu bulunmuştur. Bu bulgular literatür ile uyumlu değildir. Bunun nedeni literatürde sağkalımı etkileyen önemli bağımsız faktörlerden biri olduğu belirtilen ve performansı iyi olan hastalarda daha yüksek objektif yanıt ve daha uzun sağkalıma neden olan ayrıca bizim çalışmamızda da tedavi yanıtını etkileyen istatistiksel olarak anlamlı parametrelerden biri olan Karnofsky performans skorunun evre IIIA olan hastaların %75'inde 80 ve altında olması olabilir. Prognostik açıdan yaş da önemli olduğu düşünülen parametrelerden biridir. Yaşı 60 altında olanların 60 yaş üstüne göre daha iyi prognoza sahip oldukları bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da yaş, genel ve uzak

hastaliksız sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı parametrelerden biri olarak bulunmuştur. Hasta grubumuzda evre IIIA hastaların %75'inin 60 yaşı üstünde olması da buna neden olan faktörlerden biri olabilir. Çeşitli kaynaklarda sağkalım ve lokal kontrolü etkilediği belirtilen faktörlerden biri olan ve çalışmamızda da uzak hastaliksız sağkalıma etkisi olan istatistiksel olarak anlamlı parametrelerden biri olan tümör boyutu evre IIIA hastaların %87'sinde 5 cm den büyüktür. Ayrıca çalışmadaki evresi IIIA olan hastaların sayısının IIIB olanlardan az olması da (8/16) bu sonuca neden olan faktörlerden biri olabilir.

Lokal ileri akciğer kanserinde tümör histolojisi adenokarsinom olan hastaların epidermoid karsinomla karşılaştırıldığı zaman evreye göre daha kötü bir prognoza sahip oldukları ve sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve aradaki farkın anlamlı olacağına ilişkin bir trend bulunduğu bildirilmektedir ^(2,4). Çalışmamızda ise objektif yanıt, genel, lokal progresyonsuz ve uzak hastaliksız sağkalım, histolojik tipi adenokarsinom olanlarda epidermoid olanlara göre daha yüksek bulunmuştur; ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çeşitli kaynaklarda tümör boyutu ile sağkalım ve lokal kontrolün korele olduğu ve <5 cm'in altındaki tümörlerde 5 cm ve üstüne göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir ^(27,90,91). Çalışmamızda objektif yanıt, genel sağkalım ve uzak hastaliksız sağkalım oranları tümör büyüklüğü <5 cm altında olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak aradaki fark objektif yanıt ve uzak hastaliksız sağkalım için istatistiksel olarak anlamlıdır. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre de uzak hastaliksız sağkalım tümör büyüklüğünden etkilenmektedir.

Bazı radyoterapi çalışmalarında, radyoterapi alan büyüklüğü de bir prognostik parametre olarak araştırılmıştır ^(27,90). Çalışmamızda alan büyüklüğü kare eşdeğeri 16 (16x16cm) altında olanlarda, 16 ve üstüne göre yüksek olduğu bulunmuştur; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda kullanılan kemoterapi kombinasyonlarında sisplatin içeren rejimler, içermeyenlere oranla daha yüksek yanıt oranları sağlamaktadır. Ancak sağkalımla sisplatin dozu arasındaki ilişki açık değildir; randomize çalışmalarda yanıt elde edilen olgularda, yanıt süresi ve sağkalıma dozun etkisi gösterilmiştir. Kombine rejimlerde sisplatin dozu 60 mg/m² ile 120 mg/m² arasında değişmektedir ^(1,2,73). Çalışmamıza iki farklı sisplatin dozunda yanıt ve

sağkalım oranları araştırılmış ve objektif yanıtın sisplatin dozu 75 mg/m² olan grupta, 100 mg/m² olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (%77'ya karşın %72.7). Fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Buna karşın sisplatin dozu 100 mg/m² olan grupta genel sağkalım, sisplatin dozu 75 mg/m² olan gruba göre daha yüksektir (%53.3'e karşı %36.9); ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sisplatin dozu 100 mg/m² olan grupta bir yıllık uzak hastalıksız sağkalım oranları, 75 mg/m² olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (%100'e karşın %46.9) ve yapılan tek değişkenli analiz sonucu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Tek değişkenli analiz sonucu istatistiksel farkı anlamlı olan, uzak hastalıksız sağkalımı etkileyen parametrelerle çok değişkenli analiz yapıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bir yıllık lokal progresyonsuz sağkalım oranları 75 mg/m² grubunda 100 mg/m² grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (%34.2'ye karşın %0). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buradan sisplatin dozunun lokal kontrolden çok uzak metastaz gelişimini engelleyerek uzak hastalıksız sağkalıma katkı sağladığı sonucu çıkarılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde iki kür neoadjuvan sisplatin-vinoralbin kemoterapisi ve konkomitan boost tekniği ile radyoterapi etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Elde edilen objektif yanıt oranı, bir yıllık genel, lokal progresyonsuz ve uzak hastalısız sağkalım oranları konvansiyonal teknikten yüksek bulunmuştur.
- 2) Bir yıllık genel ve lokal progresyonsuz sağkalım oranları kliniğimizde daha önceki dönem yapılan konkomitan boost akselere radyoterapi sonuçlarından daha yüksek değildir.
- 3) Bir yıllık uzak progresyonsuz sağkalım oranının lokal progresyonsuz sağkalım oranından yüksek olması ve artan sisplatin dozuyla lokal progresyonsuz sağkalımın istatistiksel olarak etkilenmemesi radyoterapiye neoadjuvan olarak eklenen kemoterapinin lokal kontrolden çok uzak metastaz gelişimine etkisi olduğunu düşündürmektedir.
- 4) Semptom palyasyonunda; özellikle hemoptizi ve ağrı gibi yakınmalarda konvansiyonal teknik kadar etkin olduğu görülmektedir.
- 5) Kemoterapiye bağlı özellikle grade 3-4 gastro-intestinal toksite yüksektir. Bu da hastanın tolerabilitesini azaltarak tedavi uyumunu güçleştirmektedir.
- 6) Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatürde tedavi öncesi % 5'den fazla kilo kaybı olmasının tedavi yanıtını etkileyen önemli prognostik faktörlerden biri olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların %58.3'ünde %5'den fazla kilo kaybı mevcuttur ve bu da hastaların tedavi tolerabilitesini azaltmış olabilir.
- 7) Radyoterapiye bağlı akut ve geç grade 3-4 toksisite tolere edilebilir düzeydedir. Ancak neoadjuvan kemoterapi radyasyona bağlı akut toksisiteyi artırmakta ve radyoterapiye toleransı azaltmaktadır.
- 8) Özellikle neoadjuvan kemoterapi sonrası objektif yanıt elde edilemeyen hastalar için radyoterapiye kadar geçen süre bir dezavantaj yaratabilir.

Çalışmamızdaki hasta sayısı az olmakla birlikte objektif yanıt, genel sağkalım ve genel progresyonsuz sağkalım oranlarının konvansiyonal fraksiyone radyoterapiye göre daha iyi olmasına rağmen, konkomitan boost radyoterapi sonuçlarından daha iyi

değildir ve toksisite oranları oldukça yüksektir. Bu nedenle konkomitan boost tekniğine göre tolere edilebilir bir teknik olduğunu söylemek güçtür.

Elde ettiğimiz bulgulardan yola çıkarak şu önerilerde bulunulabilir;

- 1) Lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde neoadjuvan kemoterapi ve konkomitan boost akselere radyoterapi uygulamasının standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmesi güç görünmektedir.
- 2) Bu tekniğin lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilebilmesi için çok sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli prospektif randomize çalışmalar gereklidir.
- 3) Elde edilen objektif yanıt ve sağkalım oranları konvansiyonel tekniğe oranla yüksek olsa da halen istenilen düzeyde değildir. Bu oranların yükseltilebilmesi için yeni tedavi yöntemleri veya kombinasyonlarının araştırılması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed). *Cancer; Principles and Practice of Oncology* (5th ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;30:858-911.
2. Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW (ed). *Principles and Practice of Radiation Oncology* (3rd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998; 46:1181-1220.
3. Wingo PA, Parkin DM, Eyre HJ. Measuring the Occurance of Cancer: Impact and Statistics. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T (ed). *Clinical Oncology* (1st ed). Georgia, The American Cancer Society, 2001;1:1-19.
4. Thomas CR, Williams TE, Cobos E, Turrisi AT. Lung Cancer. In: Lenhaed LE, Osteen RT, Gansler T (ed). *Clinical Oncology* (1st ed). Georgiya, The American Cancer Society, 2001;11:271-295.
5. Viallet J, Brassard M, Souhami L, et al. A phase I/II trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and vinoralbine followed by accelerated irradiation for patients with inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999;85:2562-2569.
6. Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1980;45:2744-2753.
7. Nguyen LN, Komaki R, Allen P, et al. Effectiveness of accelerated radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and borderline prognostic factors without distant metastasis: A retrospective reviev. *Int. J. Radiat Oncology Biol. Phys.* 1999;44:1053-1056.
8. Desoretz DE, Katın MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of lung: Result and implication for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:3-9.
9. Wagner HJr. Radiation therapy in management of patient with unresectable stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:423-428.
10. Withers RH, McBride WH. Biologic basis of radiation therapy. In: Perez CA, Brady LW (ed). *Principles and Practice of Radiation Oncology* (3rd ed). Philadelphia, Lippincot-Raven, 1998;2:79-118.

11. Ang KK, Thames HD, Peters LJ. Altered fractionated schedules. In: Perez CA, Brady LW (ed). Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed). Philadelphia, Lippincot-Raven, 1998;3:119-142.
12. Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. In: Steel GG (ed). Basic Clinical Radiobiology (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;6:40-51.
13. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncologica 1988;27:131-146.
14. Joiner MC. Hyperfractionation and accelerated radiotherapy. In: Steel GG (ed). Basic Clinical Radiobiology (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;14:123-131.
15. Yu E, Souhami L, Guerra J, et al. Accelerated fractionation in inoperable non-small cell lung cancer, a phase I/II study. Cancer 1993;71:2727-2731.
16. Fowler JF. Interval between multiple fractions per day. Acta Oncologica 1988;27:181-183.
17. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized Study of vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Result of a European multicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol 1994;12:360-367.
18. Le Chevalier, Brisgand D, Soria JC, et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer. The Oncologist 2001;6(suppl 1):8-11.
19. Özkök S. Akciğer kanserinde kemoradyoterapi ve radyoterapiye yenilikler. In: Hastürk S, Yüksel M (ed). Akciğer Kanseri (1. baskı). İstanbul. Bilmedya grup, 2000;12: 153-186.
20. Karp DD. Lung cancer chemoprevention and management of carcinoma in situ. Semin Oncol 1997;24:402-410.
21. Hastürk S. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. In: Hastürk S, Yüksel M (ed). Akciğer Kanseri (1. baskı). İstanbul. Bilmedya grup, 2000;1:1-27.
22. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell

- lung carcinoma: Powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001;92(4):886-895.
23. Van Zandwijk N, Mooi W, Rodenhuis S, Prognostic factors in NSCLC: Recent experiences. *Lung Cancer* 1995;12 (suppl):27-33.
 24. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. ^{18}F -deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:593-597.
 25. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JMA, et al. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;55:19-25.
 26. Bonomi P, Gale M, Rowland K. Pretreatment prognostic factors in Stage III non-small cell lung cancer receiving combined modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:247-252.
 27. Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in nod-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:607-613.
 28. Jeremic B, Shibamoto Y. Effect of interfraction interval in hyperfractionated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for stage III lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:303-308.
 29. Yılmaz U, Akkoçlu A. İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde prognostik faktörler. In: Hastürk S, Yüksel M (ed). *Akciğer Kanseri* (1.baskı). İstanbul. Bilmedya grup, 2000;23:327-337.
 30. Langendijk H, Thunnissen E, Arends JW, et al. Cell proliferation and apoptosis in stage III inoperable non-small cell lung carcinoma treated by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;56:197-207.
 31. Hasegawa Y, Takanashi S, Kanehira Y, et al. Transforming growth factor- β 1 level correlates with angiogenesis, tumor progression, and prognosis in patient with nonsmal cell lung carcinoma. *Cancer* 2001;91:964-971.
 32. Nishio K, Nakamura T, Koh Y, et al. Oncoprotein 18 overexpression increases the sensitivity to vindesine in the human lung carcinoma cells. *Cancer* 2001;91:1494-1499.

33. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC. A meta-analysis of thoracic radiotherapy early for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624.
34. 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* 1992;10:890-895.
35. Sandler AB. Current management of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:463-476.
36. Glantz MJ, Choy H, Yee L. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: Rationale, result, and recommendations. *Semin Oncol* 1997;24:477-483.
37. Kotalık J, Yu E, Markman BR, et al. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:309-316.
38. Çelikel T. Küçük hücreli akciğer kanseri. In: Hastürk S, Yüksel M (ed). *Akciğer Kanseri (1.baskı)*. İstanbul. Bilmedya grup, 2000;13:187-200.
39. Çetin G, Taştepe İ. Küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi tedavi. Hastürk S, Yüksel M (ed). *Akciğer Kanseri (1.baskı)*. İstanbul. Bilmedya grup., 2000;14:201-212.
40. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:521-525.
41. Feins RH. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:419-422.
42. Darendeliler E. Akciğer kanserinde radyoterapi. In: Topuz E (ed). *Akciğer Kanseri; Biyoloji, Tanı, Evreleme ve Tedavi*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları I, 1995:91-102.
43. Feng QF, Wang M, Wang LJ, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:925-929.
44. Choi N, Carey R. Importance of radiation dose in achieving improved locoregional tumor control in limited stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:307-310.

45. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1079-1085.
46. National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer. PDQ Disease Topics for Physicians. <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet>, 2002
47. McMillan TJ, Stell GG. DNA damage and cell killing. In: Steel GG (ed). *Basic Clinical Radiobiology* (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;8:58-69.
48. Overgaard J, Horsman MR. Overcoming hypoxic cell radioresistance. In: Steel GG (ed). *Basic Clinical Radiobiology* (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;16:141-151.
49. Simpson JR, Bauer M, Perez CA. Radiation therapy alone or combined with misonidazole in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: Report of an RTOG prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(6):1483-1491.
50. Fuwa N, Ito Y, Matsumoto A, et al. The treatment results of localized endobronchial cancer with external beam irradiation and intraluminal irradiation using low dose rate ¹⁹²Ir thin wires a new catheter. *Radiother Oncol* 2000;56:189-195.
51. Stout R, Barber P, Burt P, et al. Clinical and quality of life outcomes in the first of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:323-327.
52. Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58:257-268.
53. Armstrong J, Mc Gibney C. The impact of three dimensional radiation on the treatment of non-small lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:157-165.
54. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, et al. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:681-685.
55. 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.

56. Perez CA, Brady LW, Roti JLR. Overview. In: Perez CA, Brady LW (ed). Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed). Philadelphia. Lippincott-Raven, 1998;1:1-78.
57. Steel GG. The radiobiology of tumours. In: Steel GG (ed). Basic Clinical Radiobiology (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;17:152-162.
58. Horsman MR, Overgaard J. The oxygen effect. In: Steel GG (ed). Basic Clinical Radiobiology (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;15:133-140.
59. Byhardt R, Martin L, Pajak TF, et al. The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC)-analysis of a radiation therapy oncology group (RTOG) protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:537-544.
60. Thames HD, Peters LJ, Withers HR, et al. Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;9:127-138.
61. Sun LM, Leung SW, Wang CJ, et al. Comcomitant boost radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: preliminar report of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:413-418.
62. Byhardt R.W. The evolution of radiation therapy oncology group (RTOG) protocols for nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1513-1525.
63. Byhardt RW, Pajak TF, Emami B, et al. A phase I/II study to evaluate accelerated fractionation boost for squamous, adeno, and large cell carcinoma of lung: Report of radiation therapy oncology group 84-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:459-468.
64. Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L, et al. The impact of overall treatment time on the result of radiotherapy for nonsmall cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:315-322.
65. Saunders MI, Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-smal cell carcinoma of the bronchus. *Int J Oncol Biol Phys* 1990;19:1211-1215.
66. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung

- cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 1999;52:137-148.
67. King SC, Acker JC, Kussin PS, et al. High-dose, hyperfractionated, accelerated radiotherapy using a concurrent boost for the treatment of nonsmall cell lung cancer: unusual toxicity and promising early result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:593-599.
 68. Graham MV, Pajak TE, Herskovic AM, et al. Phase I/II study of locally advanced (T3/T4) non-oat cell lung cancer with concomitant boost radiotherapy by the radiation therapy oncology group (RTOG 83-12): Long-term result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:819-825.
 69. Steel GG. Combination of radiotherapy and chemotherapy: Principles. In: Steel GG (ed). *Basic Clinical Radiobiology* (2nd ed). London .Oxford University Press, 1997;20:184-194.
 70. Stewart FA, Saunders MI. Combined radiotherapy and chemotherapy: Clinical application and evaluation. Steel GG (ed). *Basic Clinical Radiobiology* (2nd ed). London. Oxford University Press, 1997;21:195-202.
 71. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. Toxicity, failure patterns, and survival in five radiation therapy oncology group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung carcinoma of lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:469-478.
 72. Cox JD, Scott CB, Byhardt RW, et al. Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCLC): Analysis of radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:505-509.
 73. Ramahathan RK, Belani CP. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Past, present, and future. *Semin Oncol* 1997;24:440-457.
 74. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
 75. Trovo MG, Minatel E, Veronesi A, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced epidermoid bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1990;65:400-404.

76. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally, unresectable, non-small-cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1996;125:723-729.
77. Biedermann BB, Landmann C, Kann R, et al. Combined chemoradiotherapy with daily low-dose cisplatin in locally advanced inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:169-173.
78. Comella G, Frasci G, Scoppa G, et al. Weekly paclitaxel/cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: A phase I study. *Semin Oncol* 1997;24(suppl 12):113-116.
79. Belani CP, Aisner J, Ramanathan R, et al. Paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic irradiation in regionally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997;7(suppl 1):11-14.
80. Trodella L, Cellini N, Picciocchi A, et al. Phase I-II trial of concomitant continuous carboplatin (CBDCA) infusion and radiotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer with evaluation surgery: Final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:93-101.
81. Lee JS, Komaki R, Fossella FV, et al. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a 5-year follow-up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:479-486.
82. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic M, et al. A phase II study of concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and carboplatin/oral etoposide for elderly patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:343-348.
83. Kelly K, Hazuka M, Pan Z, et al. A phase I study of daily carboplatin and simultaneous accelerated hyperfractionated chest irradiation in patients with regionally inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:559-567.
84. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Concurrent radiochemotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Long-term results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1091-1096.

85. Lee JS, Komaki R, Fossella FV, et al. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: A 5-year follow-up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:479-486.
86. Choy H, Devore RF, Hande KR, et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer (A Vanderbilt cancer center affiliate network study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:931-937.
87. Mirimanoff RO, Moro D, Bolla M, et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy for inoperable stage III non-small-cell lung cancer: Long term result of two phase II GOTHA trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:487-494.
88. Stevens CW, Lee JS, Cox J, et al. Novel approaches to locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:11-18.
89. Schaafsma J, Coy P. The effect of radiotherapy on the survival of non-small cell lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:291-298.
90. Desoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, et al. Lokal control medically inoperable lung cancer: An analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:507-515.
91. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y. Impact of tumor extend and location on treatment outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 1996;26:221-228.
92. Saini N, Goldspiel BR. Appendix. In: Abraham J, Allegra CJ (ed). *Bethesda Handbook of Clinical Oncology* (1st ed). Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins,2001;559-648.
93. RTOG/EORTC: LENT SOMA Tables. *Radiother Oncol* 1995;35:17-60.

8. EKLER

Ek I. Karnofsky Performans Skalası ⁽⁹²⁾

- 100 Normal; yakınmasız; hastalık bulgusu yok.
- 90 Aktivitesi normal; minör semptom ve bulgular var.
- 80 Aktivite için çaba gerekli; belirgin semptom ve bulgular var.
- 70 Normal aktivitesi ve çalışması olanaksız, ama kendi bakımını yapabiliyor.
- 60 Ara sıra yardıma gereksinimi var, ama çoğu zaman kendi bakımını yapabiliyor.
- 50 Çoğu zaman yardım ve tıbbi bakım gerekiyor.
- 40 Özel bir bakım ve yardım mutlak gerekli.
- 30 Ciddi hastalık söz konusu; hospitalizasyon gerekebilir.
- 20 Hastalık aşırı derecede, mutlak hospitalizasyon ve destekleyici tedavi gerekli.
- 10 Ölüme hızla ilerleme mevcut.
- 0 Ölüm.
-

Ek II. Radyoterapide Volüm Tanımı (ICRU'ya göre) ⁽²⁾

Gross tümör volümü : Radyolojik olarak saptanan tümör ve lenfadenopatileri içerir.

Klinik hedef volüm : Gross tümör volümüne ek olarak, olası mikroskopik yayılım bölgelerini de kapsar.

Planlanan hedef volüm : Klinin hedef volüme ek olarak, organ hareketleri ile oluşabilecek değişiklikler göz önünde bulundurularak saptanan volümdür. Klinik hedef volüme 1 cm marjin eklenerek alınan volümdür.

Tedavi volümü : Seçilen referans izodozun kapsadığı volümdür.

Işınlanan volüm : Tedavi volümü dahilinde ya da dışında ışın alan bütün normal dokuları belirtir.

Ek III. DSÖ Genel Toksikite Kriterleri ⁽⁹²⁾

Toksisite	Toksisite Derecesi				
	0	1	2	3	4
Hematolojik					
Hemogloblin (gr/100 ml)	>11	9.5 - 10.9	8 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Lokosit (1000 / mm ³)	> 4	3 - 3.9	2 - 2.9	1 - 1.9	< 1
Trombosit (1000 / mm ³)	> 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Gasrointestinal					
Bulantı - kusma	Yok	Geçici bulantı	Kusma	Tedavi gerektiren kusma	Kontrol edilemeyen kusma
Nefrolojik					
Üre / BUN	> 1.15xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5 - 10xN	> 10xN
Kreatinin	> 1.15xN	1.26 - 2.5xN	2.6 - 5xN	5 - 10xN	> 10xN
Nörosensoryal	Yok veya değişiklik yok	Hafif pareteziler, derin tendon reflekslerinin kaybı	Hafif veya orta objektif duyu kaybı	Şiddetli objektif duyu veya fonksiyona etki eden pareteziler	-

Ek IV . Akut Radyasyon Toksikitesi Skorlama Kriterleri (RTOG) ^(56,93)

Doku / Organ	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Deri	Folliküler, mat veya soluk eritem, epilasyon, kuru deskuamasyon, terlemede azalma	Narin veya parlak eritem , parçalı sulu deskuamasyon, orta derecede ödem	Deri katlantılarından başka biryerde, birbiriyle birleşmiş sulu deskuamasyon, gode bırakan ödem	Ülserasyon, hemoraji, nekroz
Özefagus	Katı gıda almada hafif	Katı gıda alamama	Yumuşak gıda alamama	Tam yutma güçlüğü
GİS	İştahsızlık, <%5 kilo azalması, hafif bulantı	<%15 kilo azalması, antiemetik gerektiren bulantı-kusma	>%15 kilo kaybı nazogastrik veya parenteral beslenme gereksinimi	Operasyon gerektiren hematemez veya melena
Akciğer	Kuru öksürük, eforla dispne	Antitüsif gereksinimi, minimal eforla dispne	Antitüsiflerle geçmeyen öksürük, istirahat dispnesi, radyolojik pnömoni görünümü	Solumun yetmezliği oksijen veya solumun desteği gerekmesi
Kalp	Aseptomatik EKG değişiklikleri	Semptomatik ve radyolojik perikardiyal veya kalp yetmezliği	Tedavi gerektiren anjina pektoris, perikardiyal hastalık, kalp yetmezliği	Cerrahi dışı yöntemlere yanıt yok
Hematolojik				
Beyaz küre	3000 - < 4000	2000 - < 3000	1000 - < 2000	< 1000
Hemoglobin	9.5 - < 11	7.5 - < 9.5	5 - < 7.5	-
Hematokrit	20 - < 32	< 20	transfüzyon	-
Trombosit	75000 - < 100000	50000 - < 75000	25000 - < 50000	< 25000 , spontan kanama

Ek V. Geç Radyasyon Toksikitesi Skorlama Kriterleri (RTOG) ^(56,59)

Doku / Organ	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Deri	Önemsiz atrofi, pigmentasyon değişikliği, kısmi saç kaybı	Yamalı atrofi, orta derecede telanjiektazi, total saç kaybı	Belirgin atrofi, gross gros telanjiektazi	Ülserasyon
Özefagus	Hafif fibroz, katı gıda hafif zorlanma	Katı gıda alamama, yumuşak gıda ile beslenme	Yalnız sıvı gıda alabilme	Sıvı gıda alamama, perforasyon, fistül
Akciğer	Kuru öksürük, hafif radyolojik gölgeleme	Şiddetli öksürük, hafif ateş, yama tarzı radyolojik fibroz	Şiddetli semptomatik ve radyolojik dens fibröz	Solunum yetmezliği, solunum desteği gereksinimi
Kalp	Hafif semptomlar, taşikardi, geçici EKG değişiklikleri	Efor anjinası, kalıcı T ve ST değişiklikleri	Şiddetli anjina, kalp büyümesi, konstriktif perikardit, orta derecede yetmezlik	Şiddetli kalp yetmezliği, tamponad
Spinal Kord	Hafif L'hermitte bulgusu	Şiddetli L'hermitte bulgusu	Objektif nörolojik bulgular	Monopleji, para-kuadripleji