

# Akciğer Kanseri ve Radyoterapi

RADIO THERAPY FOR CARCINOMA OF LUNG

Ahmet ÇAKMAK\*, Cengiz KURTMAN"

\* Prot.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD,  
\*\* Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD, ANKARA

Radyoterapi (RT) epitelyal neoplazmların çoğunda etkili bir tedavidir. Sadece RT akciğer kanserlerinin %25'ini sterilize edebilir (17). Cerrahi (C) primer tedavidir, ne yazık ki, vakaların çoğu unrezektabl veya sınırda rezektabl vakalardır. Sadece cerrahi tedaviye ilave edilen RT ve KT (Kemoterapi) lokal ve sistemik hastalığın kontrolünde önemli yarar sağlar. Hastalık sıklık ile bölgesel lenf bezlerine yayılır. Vakaların %75'inde hiler lenfatikler, %50'sinde mediastinal lenfatikler, %2-40 vakada supraklaviküler lenfatiklerde yayılım olur.

## Sınırdaki rezektabl vakalar;

Sadece cerrahi ile Evre II vakalarda intratorasik başarısızlık %31'dir (31). Evre II-III epidermoid akciğer kanserli tam rezekte vakalarda yapılan prospektif sadece cerrahi ve cerrahi+postoperatif RT ile yapılan çalışmada sadece cerrahi ile 21/108 vakada lokal başarısızlık, C+RT ile 1/102 vakada lokal başarısızlık saptanmıştır (p<0.001) (32).

Evre II-III Akciğer adeno kanserli tam rezekte vakalarda retrospektif çalışmada sadece cerrahi ile 5 yıllık Survey %8, C+RT ile 5 yıllık Survey %43 saptanmıştır (p<0.01). Yassı hücreli kanser vakalarında 4 yıllık hastalısız sağ kalım sadece cerrahi ile %33, C+RT ile %42 gelmiştir (5).

Kirsh ve arkadaşlarının (18) N2 vakalarda yaptığı çalışmada sadece cerrahi ile 5 yıllık sağ kalım hiçbir vakada saptanamazken, C+RT ile 5 yıllık sağ kalım %26 bulunmuştur. Halen tedavide ana sorun uzak metastazlar olduğu için postoperatif RT'nin lokal kontrolü sağladığı üstünlüğünün sağ kalıma katkısı tartışmalıdır. Diğer taraftan lokal kontrolü sağlanamamış vakalarda primer tümör odağı uzak metastazlar için bir kaynak teşkil etmekte ve ilerleyici primer tümörün lokal olarak ölüme neden olduğu bilinmektedir.

Geliş Tarihi: 17.11.1995

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet ÇAKMAK  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi ABD,  
ANKARA

Petterson ve arkadaşlarının (21) göğüs duvarı invazyonu olan 35 vakada yaptıkları çalışmada sadece cerrahi olanlarda göğüs duvarı nüksleri %27 oysa cerrahi+RT yapılanlarda göğüs duvarı nüksleri %0 bulunmuştur.

Evre I vakalarda tam rezeksiyon sonrası postoperatif radyoterapinin katkısının olmadığını bildiren çalışmalarda radyoterapi eklenmediğinde cerrahi sonrası lokal başarısızlığın %10 olduğu rapor edilmektedir (12,15).

RT özellikle hiler ve mediastinal lenfatikleri tutulan ve pozitif cerrahi sınır olan vakalarda yararlıdır. No vakalarda cerrahi sınır negatif ise radyoterapi yarar sağlamaz. Mediastinal lenfatikleri tutmuş vakalarda postoperatif RT ile 3 yıllık sağ kalım %40'dır (37). Cerrahi yapılmaksızın sadece RT ile 3 yıllık sağ kalım T1-2, No vakalarda %55'dir (38). Bu tedavi ile primer tümör, hiler bölge, karinanın 5 cm altı, her iki supraklaviküler alan ve vertebra kurpusu girer.

Akciğer kanseri vakalarında radyoterapi uygulanırken tedavi içine alınacak bölgeler;

1- Şayet tümör üst lobda ise her iki supraklaviküler alan alınır, karina 5 cm alttan çizilir.

2- Şayet tümör orta ve alt lobda ise ve mediastinal lenfatiklere yayılmış ise her iki supraklaviküler saha alınmaz.

3- Mediastinal lenfatiklere yayılmış ise her iki supraklaviküler saha alınır.

4- Şayet tümör alt lobu tutmuş ise mediastinal saha diafragma kadar iner.

## incomplet rezeksiyon veya nüks vakaları,

Postoperatif toraks ışınlanması ile lokal başarısızlıklar %20'dir. İlave kemoterapinin lokal kontrole katkısı yoktur. Fakat relapsız sağkalımı arttırılabilir. RT+KT alanında ortalama nüks zamanı 14 ay, sadece RT alanlarda ortalama nüks zamanı 8 aydır. 1 yıllık sağkalım RT+KT ile %68, sadece RT alanda 1 yıllık sağkalım %54'dür (33). Bronş güdük nüksü olanlarda ortalama sağkalım 36 ay oysa nodul veya toraks duvarı nükslerinde 9 aydır (9).

incomplet rezeksiyon yapılmış hastalarda prognoz kötüdür ve postoperatif radyoterapi lokal başarısızlıkları çoğalıp sağ kalımı arttırır. Klasik olarak akciğer kanserlerine toraks ışınlanırken primer tümör ve lenfatik yayılımının olabileceği hiler, mediastinal ve klinik duruma göre supraklaviküler bölge radyoterapi olabilir. Kür için primer tümör 6000-7000 cGy, lenfatikler 4500-5000 cGy alır (Şekil 1).

### Medikal İnoperabl Vakalar

Evre I vakalarda radyoterapi kür sağlayabilir. RT ile 3 cm'den küçük tümörlerde 3 yıllık sağ kalım %30, 3-6 cm arası tümörlerde %0'dır (26). Başka bir çalışmada Evre I olup sadece RT gören vakalarda sağ kalım 2 cm'den ufak tümörlerde %22, 3-4 cm arası tümörlerde %5 ve 4 cm'den büyük tümörlerde %0'dır (20).

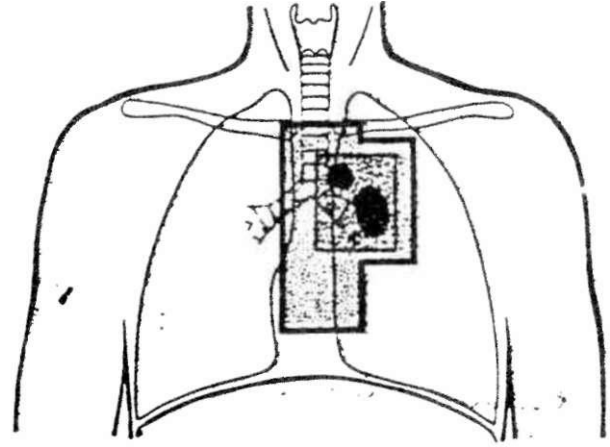
T-1 lezyonlarda ortalama sağ kalım 30 ay, T2-3 lezyonlarda ortalama sağ kalım 20 aydır. Küçük lezyonlu vakalarda ağırsif tedavi gereklidir, ancak primer hastalık boyutu büyüdükçe toraks radyoterapinin etkisi azalabilmektedir. Başarılı bir cerrahi sonrası T1N0 nonsmall celi kanserli vakalarda 5 yıllık sağ kalım %65-90, T2N0 vakalarda %55-65'dir. Ameliyat yapılmayıp sadece radyoterapi olan aynı vakalarda 3 yıllık hastalıklı sağ kalım yaklaşık %20'dir (6,14,28).

Unrezekeable vakalar;

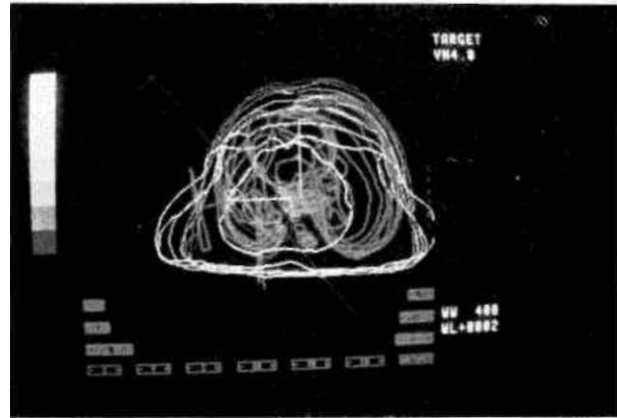
Genel kural olarak Evre T4 ve/veya N2 vakalar cerrahi olarak inoperabl olarak kabul edilir. 5000-6000 cGy Toraks ışınlaması ile 2 yıllık sağ kalım %14-19, ortalama sağ kalım süresi 8.9-10.1 aydır (23,24). Total dozun 4500 cGy üstünde olması, performans skoru, kilo kaybı, yaş, plevral efüzyon, T ve N evre prognozu etkiler. Yassı hücreli kanserli vakaların %75'i intratoraksik hastalıktan kaybedilirken, adeno kanserlilerde bu oran %40'dır.

Evre I, II veya unrezekeable evre III vakalarda sadece 5000-6000 cGy RT ile tam cevap %23.1-24.7, kısmi cevap %42.2-40'dır (22). Evre III vakalarda preoperatif 4x500 cGy RT yapılabilir (35). Sadece cerrahi 3 yıllık sağ kalım %28.1 preoperatif RT ile %49.4'dür. İntratoraksik başarısızlık yüksek olduğundan değişik fraksiyon seansları denenmektedir. Hiperfraksiyone radyoterapi (HFRT)'de günlük birden fazla fraksiyon verilmektedir. Bu sayede tümör kontrolü artarken geç yan etkilerle azalma beklenmektedir. Toplam tedavi süresi klasik tedavi ile aynıdır fakat fraksiyon başına doz miktarı azalmıştır. Bu şekilde ufak fraksiyonlarda normal dokuların tamir mümkün olabilmekte fakat tümör hücreleri daima daha zor tamir olmaktadır.

Hızlandırılmış tedavide yine günde birden fazla fraksiyon verilmektedir fakat toplam tedavi süresi kısaltılmıştır. Toplam doz ve fraksiyon başına verilen doz klasik tedaviler ile aynıdır, bu sayede hızlı çoğalan tümörlerde repopülasyon oranı azaltılmaya çalışılmaktadır. HFRT'de birden fazla 120 cGy/fr verilebilir. Toplam 69.6 Gy-79.2 Gy verilir ve 3 yıllık sağ kalım %20 sap-



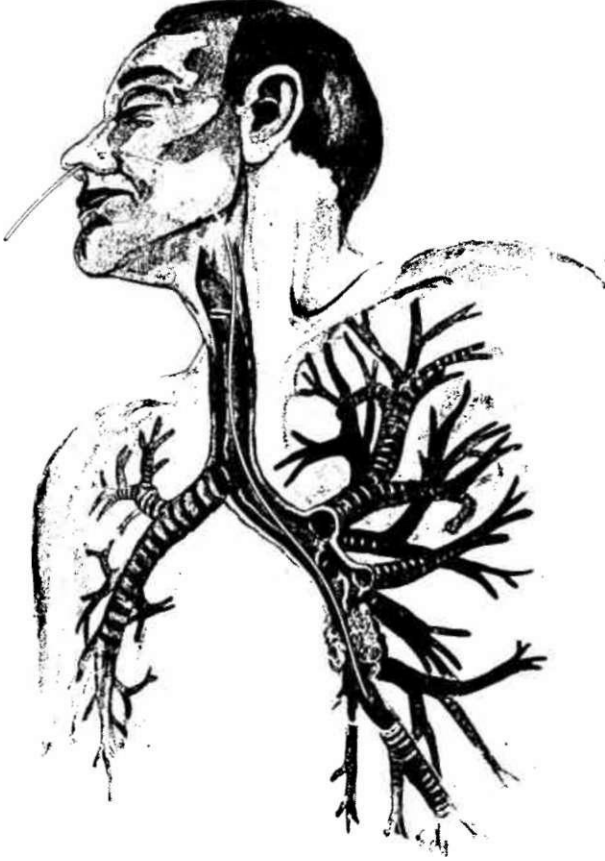
Şekil 1. Primer tümör, hiler ve mediastinal bölgenin önden radyoterapi sahası.



Şekil 2. Akciğer kanserinin üç boyutlu bilgisayarlı planlama ile conformal radyoterapisi.

tanıp yan etkiler kabul edilir sınırlardadır (7). Hiperfraksiyone 6900 cGy RT performans durumu iyi ve kilo kaybı %5'den az olan vakalarda hastalıklı sağkalımı arttırmaktadır (8). Gelişen teknik imkanlarla üç boyutlu bilgisayarlı tomografili conformal tedavi sayesinde primer tümör çok daha net görüntülenebilmekte, tümör yakınındaki sağlam doku belirlenip mümkün olan en az radyasyon hasarı oluşturulabilmektedir (10). Conformal tedavi ile aynı taraf sağlam akciğer dokusunda %11 doz azaltımı, karşı akciğerde %51 doz azaltımı sağlanıp primer tümörde %20-30 doz artışı sağlanabilmektedir (2) (Şekil 2).

Akciğer kanserli vakalarda primer tümre ve metastazlara bağlı değişik belirti ve şikayetler olmaktadır. Hemoptizi, dispne, atlektazi, pnemoni, kemik ve santral sinir sistemi metastazları görülebilir. Ağrı yapan kemik metastazları toplam 3000-4000 cGy ışınlandığında %55 tam rahatlama, %30 kısmi rahatlama görülmektedir. Hemoptizi %76, öksürük %55, toraks ağrısı %50, dispne %37 vakada hafifler. Bununla beraber %6 vakada radyasyon pnemonitisi gelişebilir.



Şekil 3. Akciğer kanseri vakasında intrabronşial radyoterapi.

Yeni gelişmiş bir teknik olan endobronşial radyoterapi çok ufak çaplı radyoaktif kaynakların transbronşial yerleştirilerek tedavisini içermektedir. Bu sayede eksternal radyoterapi sonrası uygulanan endobronşial tedavi ile tümöre kısa süre içinde çok yüksek, çevre sağlam dokuda hızla değişen radyasyon gradienti ile çok daha az doz verilmektedir. Endobronşial tedavi ile öksürük %70-85, dispne %62-86, hemoptizi %89-99, tıkaçıcı pnömoni %88-99 gerileyebilir, ancak %12 oranda bronşlarda stenoz ve %7.3 oranda öldürücü hemoptizi saptanır (11,29) (Şekil 3).

Genel olarak ameliyat ile alınacak akciğer dokusunun fazla olması nedeni ile sonradan ciddi solunum yetmezliği bekleniyorsa, tümör ana damarlara invaze ise, tümör mediastinal yapılara invaze ise brakiterapi yapılabilir.

Küçük hücreli akciğer kanseri vakaları (KHAK);

Sınırlı evre KHAK vakalarında sadece cerrahi ile ortalama sağ kalım 300 gündür. Cerrahi olan grupta 10 yıllık sağ kalım görülmezken, radyoterapi olan grupta 10 yıllık sağ kalım %4'dür. Bu nedenle toraks ışınlaması sınırlı evre KHAK vakalarında standart tedavi olarak uygulanmaktadır (13).

Bir çok randomize çalışmada sadece CT ile RT+KT kombine tedavisi araştırılmış ve kombine tedavinin sağ kalım da daha etkili olduğu bildirilmiştir. Sadece RT ile ortalama sağ kalım 5.4 ay iken RT+KT ile ortalama sağ kalım 9.2 aydır (4). Sınırlı evre KHAK vakalarında RT+KT lokal kontrolü ve sağ kalımı arttırmaktadır.

Pignon ve arkadaşları (25) 55 yaş altında sadece KT ile 3 yıllık sağ kalımı %9.2, KT+RT ile 3 yıllık sağ kalımı %17.4 saptamıştır. Sadece KT ile 2 yıllık lokal kontrol %23, KT+RT ile 2 yıllık lokal kontrol %48'dir. Toraks ışınlamasında primer tümöre 5500 cGy uygulanması uygundur. Bu tür ışınlama ile sınırlı evre akalarda 2 yıllık lokal kontrol %82, ortalama sağ kalım 20 ay olarak bildirilmektedir (3).

Radyoterapi ve kemoterapi eşzamanlı veya peşpeşe sıra ile verilebilir. Eşzamanlı tedavinin ve KT'nin ilk kürü ile birlikte verilen RT'nin daha etkili olduğu bilinir ve lokal kontrolü artırılır. HFRT ile eşzamanlı etoposide ve sisplatin ile tedavi edilen erken evre KHAK'de lokal kontrol %84, sağ kalım %37.5 ve hastaliksız yaşam 16-57 aydır. RT, fraksiyon başına 150 cGy ve toplam 4500 cGy verilmiştir (36). KT ve RT ile remisyona girmiş vakalarda profilaktik kranial ışınlama sonradan gelişebilecek santral sinir sistemi relapslarını azaltabilir.

### Profilaktik Kranial Işınlama;

KHAK vakalarında beyin bölgesi relapsların sık görüldüğü yerdir. Kemoterapi ajanlarının yeterli konsantrasyona ulaşamayacağı bu bölgeye uygulanan 2000-3000 cGy radyoterapi relapsları azaltabilmektedir. Akciğer adeno ve yassı hücreli kanser vakalarında santral sinir sistemine yayılım sıklığı %30-%44.4 arasındadır ve bu vakalarda koruyucu kranial ışınlaması önerilir (19). Fraksiyon başına 200 cGy yerine 300 cGy verilirse yan etkiler artabilir.

Profilaktik kranial ışınlaması yapılmayan KHAK vakalarında santral sinir sistemi relapsı ortalama %22, profilaktik kranial ışınlama yapılanlarda ortalama %5'dir (27). KT ile eşzamanlı verilen büyük doz fraksiyonlu radyoterapi daha küçük doz fraksiyonlu ışınlamalardan daha toksiktir. Yinede vakaların yarısında yaşam kalitesi tedavi gereken durum öncesine dönebilmektedir. Özellikle kemoterapi ile tam remisyona giren vakalarda koruyucu kranial ışınlama yararlıdır.

### Radyoterapi Komplikasyonları;

Radyoterapi sonrası Grade II-III Pnömoni %14.6, Grade II-III Akciğer Fibrozisi %28, Grade II-III Özefajit %15, Özefagus darlığı %1, Myelopati %0.3 olarak görülmektedir. Özefajit doksorubusin, vinkristin, siklofosfamid alanlarda artabilmektedir (16). Rahatsızlık veren özefagus ağrısı lidokain hidroklorid ile azaltılabilir. Radyasyon pnömonitisi 2000-2500 cGy sonrası başlar, genelde akciğer volümünün %30'undan fazlasının ışınlan-

ması klinik problem yaratır (34). Aktinomisin-D alan hastalarda akciğer hasarı artar. Klinik şikayetleri azaltmak için steroid, oksijen gerekli antibiyotikler verilir. Ortalama 4281 cGy alan kimselerde %6.6 oranda kalp komplikasyonları olur (30). Doksorubisin alanlarda kalp toksisitesi artar.

## KAYNAKLAR

1. Ahmad K, Fayos JV, Kirsh M. Apical lung carcinoma. *Cancer* 1984; 54:913-7.
2. Armstrong JG, Burman C, Leibel SA. Conformal three-dimensional treatment planning may improve the therapeutic ratio high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:146.
3. Arriagada R, Chevlier TL. Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in small cell lung cancer, limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1961-67.
4. Bleehen NM, Bunn PA, Cox JD. Role of radiation therapy in small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:11-9.
5. Choi NCH, Grillo HC. Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6:31-5.
6. Cooper JD, Pearson FG, Todd TRJ et al. Radiotherapy alone for patients with operable carcinoma of the lung. *Chest* 1982; 87:289-92.
7. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW. N2 (Clinical) non-small cell carcinoma of the lung: Prospective trials of radiation therapy with total dose 60 Gy by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:7012.
8. Cox JD, Bauer M. Therapeutic ratio and fractionation in cancer of the lung. *Front Radiat Ther Oncol* 1988; 22:121-6.
9. Curran WJ, Herbert SH, Stanford PM. Should patients with post-resection locoregional recurrence of lung cancer receive aggressive therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 24:25-30.
10. Çakmak A, Kurtman C. Radyasyon onkolojisi uygulamalarında son gelişmeler, tedavi ve teknik yaklaşımlar. *T Klinikleri Tıp Bilimleri Der* 1992; 12:492-91.
11. Çakmak A, Serin M, Kurtman C. Radyasyon onkolojisinde brakiterapi uygulamaları. *T Klinikleri Tıp Bilimleri Der* 1992; 12:492-8.
12. Feld R, Rubinstein LV. Sites of recurrence in resected stage I non small cell lung cancer: A guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984; 2:1352-58.
13. Fox W, Scadding JG. Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small cell or oat celled carcinoma of bronchus. Ten years follow-up. *Lancet* 1973 July; 63-5.
14. Haffty BG, Goldberg NB, Gerstley J. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:69-73.
15. Immerman SC, Vanecko RM. Site of recurrence in patients with stages I and II carcinoma of the lung resected for cure. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:23-6.
16. Johnson RE, Brereton HD, Kent CH. Small cell carcinoma of the lung: Attempt to remedy causes of post therapeutic failure. *Lancet* 1976; 2:289-91.
17. Katz HR. The effect of resection on local failure in irradiated non-oat cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1793-1805.
18. Kirsh MM, Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: Influence of postoperative irradiation, cell type, and location. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:459-63.
19. Mercan N, Kurtman C, Çakmak A. Akciğer adeno ve yassı hücreli kanser vakalarında santral sinir sistemi yayılım sıklığı. *Acta Oncológica Turcica* 1990; 23:100-7.
20. Noordijk EM, Clement P, Hermans. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1988; 13:83-9.
21. Patterson GA, Lives R, Ginsberg RJ. The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection or bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:692-7.
22. Perez CA, Bauer M, Edelstein S. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:539-47.
23. Perez CA. Non small cell carcinoma of the lung: Dose time parameters. *Cancer Treat Symp* 1985; 2:131-42.
24. Petrovich Z, Mielowski W, Ohanion M. Clinical report, on the treatment of locally advanced lung cancer. *Cancer* 1977; 40:72-7.
25. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC. A meta analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-24.
26. Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT. The influence of tumor size and pretreatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:9-13.
27. Sause WT. Prophylactic cranial irradiation: Advantages and disadvantages. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 3):51-5.
28. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69:685-92.
29. Speicer BL. Rometo afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:579-87.
30. Stewart JR, Fajarda LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease: Application of the nominal standard dose (NSD) concept. *Radiology* 1971; 99:403-8.

31. The Ludwig Lung Cancer Study Group: Patterns of failure in patients with resected stage I and II non small cell carcinoma of the lung *Ann Surg* 1987; 205:67-71.
32. The Lung Cancer Study Group: Effect of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage I and Stage II epidermoid cancer of the lung *N Eng J Med* 1986; 315:1377-81.
33. The Lung Cancer Study Group: The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:9-17.
34. Thomas ED, Clift RA. Marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single dose irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:817-21.
35. Trakhtenberg AK, Kiselava ES. Preoperative radiotherapy in the combined treatment of lung cancer patients. *Neoplasia* 1988; 35:459-65.
36. Turrisi AT, Glover DJ, Mason B, Tester W. Concurrent twice daily multi-field radiotherapy and platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer: Up-date 1988 *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:211.
37. Weisenburger T. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung *N Eng J Med* 1986; 315:1377-81.
38. Zhang HX, Yin WB. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer *Radiat Oncol* 1989; 14:89-94.