

## Akciğer Kanserinde Tedavi

Sinan A YDOĞDU \*  
Zehra GÖLBAŞI \*

Günümüzde akciğer kanseri en önemli onkolojik sorun olarak görülmektedir. Son yıllarda onkolojideki gelişmelere karşın akciğer kanserinin tedavi ve prognozunda belirgin bir ilerleme olmamıştır. Buna karşılık son 50 yıl içinde görülme sıklığında devamlı bir yükselme gözlenmiştir (12).

Eksploratris torakotomi öncesinde % 40-50 oranında operabl olarak değerlendirilen hastalardan yalnızca 1/2-1/3'ü eksploratris torakotomide operabl bulunmaktadır (2). Böylece akciğer kanserli hastaların % 75 gibi büyük bir bölümü cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilmek durumunda kalmaktadır. Yazının konusunu hastaların büyük çoğunluğunu ilgilendiren radyoterapi, kemoterapi, immunoterapi ve lazerin tedavideki yerinin teknik ayrıntılara girmeksizin gözden geçirilmesi oluşturmaktadır.

Tedavi ve elde edilen sonuçlara geçmeden önce sınıflandırma, evrelendirme ve inoperabilite ölçütleri kısaca gözden geçirilecektir.

Tablo I'de WHO'nun 1967 yılında belirlediği 1977 yılında ise yeniden düzenlediği sınıflandırma görülmektedir (20).

Bu sınıflandırmada yer alan ilk dört tümör akciğer kanserlerinin % 90-95'ini oluşturur. Squamous cell karsinoma % 35,45, small cell karsinoma % 25, adenokarsinoma % 15, large cell karsinoma % 15 (12,15).

Uygun tedavinin seçiminde iki faktör önemlidir. Birincisi tümörün histopatolojisi, diğeri tümörün evresi yani tanı sırasındaki anatomik yaygınlığıdır (17). American Joint Committee on Cancer'ın önerdiği TNM evrelendirmesinin daha akılda kalıcı olan kısaltılmış biçimi Tablo — H'de izlenmektedir (4).

TNM'ye göre evrelendirilmiş her akciğer kanseri olgusu şu üç gruptan birine girmektedir (18).

1. Lokal hastalık (yerel);
2. Regional hastalık (bölgesel);
3. Ekstensif hastalık (yaygın).

Tablo - I  
Akciğer Kanselerinde Sınıflandırma

<b>I.</b>	<b>Squamous cell karsinoma</b>	
<b>II.</b>	<b>Small cell karsinoma</b>	
	I.	Oat cell karsinoma
	II.	Intermediate cell tip
	III.	Kombine oat cell karsinoma
<b>III.</b>	<b>Adenokarsinoma</b>	
	I.	A siner
	II.	Papiller
	III.	Bronşiolalveoler
	IV.	Mukus salgılayan solid karsinoma
<b>IV.</b>	<b>Large cell karsinoma</b>	
	I.	Giant cell karsinoma
	II.	Clear cell karsinoma
<b>V.</b>	<b>Adenosquamous karsinoma</b>	
<b>VI.</b>	<b>Bronş»! gland karsinoma</b>	
	I.	Adenoid cystic karsinoma
	II.	Mukoepidermoid karsinoma
<b>VII.</b>	<b>Yumuşak doku tümörleri</b>	
<b>VIII.</b>	<b>Mesotelial tümörler</b>	
	I.	Benign
	II.	Malign
		i. Fibröz
		u. Kpitelyal
		in. Bifazik
<b>IX.</b>	<b>Karışık tümörler</b>	
	I.	Karsinosarkoma
	II.	Pulmoner blastom
	III.	Malign melanoma
	IV.	Malign lenfoma
	V.	Diğerleri
<b>X.</b>	<b>Tümör benzeri lezyonlar</b>	
	I.	Hamartoma
	II.	Lenfoproliferatif lezyonlar
	III.	Tümörk't
	IV.	Fozinofilik granuloza
	V.	Sklerozan hemanjioma
	VI.	İnflamatuvar psödötümörler

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Mecburi Hizmet Görevlisi

Tablo - ü

## Akciğer Kanserlerinde Evrelendirme

Evre 0 — Primer tümör ya da metastazlarına ilişkin radyografik kanıt olmaksızın sitolojik olarak tanınmış occult karsinoma.

Evre I — Aynı tarafta lenf bezi olan yada olmayan, çapı 3 cm'den küçük tümör. Çapı 3 cm'nin üzerinde karinadan en az 2 cm distalde, lenf bezi metastazı olmayan tümör.

Evre II — Çapı 3 cm'nin üzerinde yalnızca aynı tarafta metastazı olan tümör.

Evre III — Yaygın primer ya da metastatik tümör.

Bu ayırımdan, tümörün histopatolojisiyle birlikte değerlendirilmek koşuluyla, hangi tedavi yönteminin ilk seçenek olduğu konusunda yararlanılmaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin % 20'sini oluşturan lokal hastalık grubuna I. ve II. evre ile III. evrenin bazı subtipleri girmektedir. Bu grup tümörler rezektabl olarak değerlendirilirler. Regional hastalık grubu ise nonrezektabl, yeni tanı konulmuş akciğer kanserlerinin % 30'unu ve cerrahi sonrası lokal-regional rekurrensleri içerir. Bu gruba bir hemitoraksta sınırlı, mediastinal, supraklavikuler (aynı ya da karşı taraf) lenf bezi metastazı olan ya da olmayan tümörler girer. Ekstensif gruba ise karşı taraf akciğer ya da uzak metastazları olan tümörler girmektedir ki, bunları yeni tanı almış akciğer kanserlerinin % 50'sini oluştururlar.

Literatürde tedavi açısından izlenen son yaklaşımlardan biri akciğer kanserlerinin small celi ve nonsmall celi karsinoma olmak üzere iki bölümde ele alınmasıdır (4, 13, 18). Konuyu kolay anlaşılır kılması ve derli-toplu iletmesi nedeniyle bu yaklaşıma uyularak tedavi nonsmall celi ve small celi karsinoma olmak üzere iki başlık altında anlatılacaktır.

## NONSMALL CELL KARSİNOMA

Xonsmalı celi karsinoma deyimini sıklıkla kemoterapiye kötü cevap veren squamous karsinoma, adeno karsinoma ve large celi karsinoma için kullanılır (4).

Lokal hastalık grubuna giren nonsmall celi karsinomalarda tedavi cerrahidir. Lokal hastalık grubu dışındakiler inoperabl kabul edilmekle birlikte inoperabilite ölçütleri toplu olarak şöyle sıralanabilir:

1. Periferik lenf metastazı; 2. Mediasten lenf metastazı; 3. Subkarinal lenf metastazı ve tümörün karinaya 2 cm'den yakın olması; 4. Vena cava superior sendromu; 5. N. Recurrens paralizisi; 6. Horner sendromu; 7. Brakial plexusu tutmuş apikal tümörler; 8. Uzak metastaz; 9. Small celi karsinoma; 10. Kalp ve akciğer yetersizliği (12).

Postoperatif 5 yıllık survi I. evredeki hastalarda tümörün histopatolojisinden pek etkilenmezken, II.

ve III. evredeki hastalarda hücre tipinin adenokarsinoma ya da large celi karsinoma olması prognozu kötüleştirmektedir (17).

Tablo - III

## Nonsmall Celi Karsinomada Postoperatif 5 Yıllık Survi

Evre	Kümülatif 5 yıllık survi (%)	
	Squamous Cell	Adeno ve large Cell
I.	54	51
II.	35	18
III.	19	10

Aynı araştırmada evre ayrımı yapmaksızın 5 yıllık survi squamous cell karsinomada % 37, adeno ve large cell karsinomada ise % 27 bulunmuştur.

Hayata Araştırma Grubunun verdiği sonuçlar ise şöyledir (7).

Tablo - IV

## Nonsmall Celi Karsinomada Postoperatif 5 Yıllık Survi (Hayata Arş. Gr.)

Evre	Squamous Cell Kars.	Adeno Kars.	Large Celi Kars.
I.	64,4	55,5	55,4
II.	44,2	22,5	24,7
III.	16,7	4,7	11,4

Burada karşımıza, lokal hastalık grubunda cerrahiye yardımcı olarak kemoterapi ya da radyoterapi kullanılması mı sorusu çıkmaktadır. I. evredeki hastalarda cerrahiye kemoterapi ya da radyoterapi eklenmesi prognozda önemli bir değişiklik yapmamaktadır. II. ve III. evrede ise özellikle adenokarsinomada olmak üzere nonsmall celi karsinoma 5 yıllık survide düzelmeye neden olduğu belirtilmektedir (7, 21). Bazı yayınlarda ise lokal ya da regional nonsmall celi karsinomada yardımcı kemoterapi kullanmanın kanıtlanmış düzeltici etkisi olmadığı, bu nedenle ekstensif gruptaki hastalara saklanması gerektiği savunulmaktadır (18).

1950'lerde preoperatif radyoterapinin operabl hastalarda surviyi düzeltici etkisi olmadığını gösteren ilk sonuçlardan sonra bu konuda pek az randomize çalışma yayınlandı. Bu nedenle günümüzde superior sulcus tümörlerine verilen 3000 rad'lık ışınlama dışında preoperatif radyoterapi pek kullanılmamaktadır (11, 12). Yine 1960'larda postoperatif radyoterapinin yararlı olmadığını gösteren sonuçlar nedeniyle pek çalışma yapılmadı. Ancak son zamanlarda cerrahinin lokal başarısızlık riskinin yüksek olduğu hastalarda akıllıca kullanıldığında postoperatif radyoterapinin yararlı olabileceği öne sürülmektedir (11).

Regional yani nonrezektabl grupta seçilecek tedavi définitif radyoterapidir (4, 13, 18). Définitif radyoterapi lokalize neoplazmın eradikasyonunu amaçlar (11). Regional hasta grubu dışında:

— Operabl ancak medikal kontrendikasyonları bulunan ya da operasyonu kabul etmeyen,

- Postoperatif lokal-regional nüks, gösteren hastalarda endikedir.

Définitif radyoterapi, ekstratorasik uzak metastazlar, multipl ya da bilateral pulmoner lezyonlar, malign hücre içeren plevral effüzyonlar, komşu organ tutulumu ve tümöre bağlı olmayan ciddi solunum bozukluğunun varlığında kontrendikedir.

Çeşitli çalışmalarda verilen tümör dozu 3000-7000 rad arasındadır. 5 yıllık survi oranları ise % 2.5-16 arasında değişmektedir ki ortalama sayı % 5-6'dır.

Özafajitis, radyasyon pnömonitisi, intertisiyel fibrozis, spinal kord ışınlanmışsa radyasyon miyeliti görülebilen radyasyon komplikasyonlarıdır.

Operabl akciğer kanserinde (lokal grup) yalnız başına radyoterapinin değeri nedir? Bu soruyu yanıtlamak için 1956 yılında bir çalışma yapıldı. Operabl akciğer kanserli 40 hastaya définitif radyoterapi uygulanarak 5 yıllık survi % 22.5 bulundu (11). Ancak daha sonraki çalışmalar bu sonucu desteklemediğinden operabl olgularda cerrahi seçkin tedavi olmaya devam etti. 1985 yılında yine benzer bir çalışmada operabl akciğer kanserli 72 hastaya radyoterapi, 123 hastaya ise cerrahi tedavi uygulanarak sonuçlar karşılaştırıldı (3). Radyoterapi grubunda ortalama survi 9 ay bulunurken, cerrahi grubunda 2 yıl oldu. Radyoterapi grubunda 5 yılın üzerinde yaşayan olmazken, cerrahi grubunda kümülatif 5 yıllık survi % 46 idi. Bu sonuç operable olgularda cerrahinin ilk seçenek olması gerektiğini bir kez daha vurguladı.

Ekstensif gruba giren nonsmall celi karsinomada tedavi kemoterapidir (18, 19, 21). Yayınların bir bölümünde histopatolojik tiplere etkili olan ilaçlar ayrı ayrı verilmiştir. Örneğin squamous cell karsinomada en sık kullanılan kemoterapötikler Mechlorethamine, Cyclophosphamide, Methotrexate, en sık kullanılan kombinasyon ise Procarbazine + Fluorouracil'dir. Adenokarsinoma tedavisinde yine Methotrexate ve Mechlorethamine sıklıkla kullanılan ajanlardır. Cyclophosphamide + Methotrexate + CCNU 3'lü kombinasyonu etkili olarak verilmiştir. Large cell karsinomada etkili bulunan ajanlar Procarbazine ve Mechlorethamine, kombinasyon ise Cyclophosphamide 4- Methotrexate + Procarbazine + Vincristine kombinasyonudur. Adenokarsinoma ve large cell karsinomada kombine kemoterapinin monokemoterapiye üstün olduğu kanıtlanmıştır.

Bazı yayınlarda ise histopatolojik tip ayrımı yapılmaksızın nonsmall cell karsinoma uniform bir

grup kabul edilerek tek bir kemoterapi şeması verilmektedir. Southwest Onkoloji grubunun başarılı olarak önerdiği şema 5 Fluorouracil + Oncovin (Vincristine) + Mitomycin-C + Cyclophosphamide + Adriamycin (Doxorubicin) + Cisplatin'den oluşan FOMICAP semasıdır. Bu çalışmada elde edilen ortalama survi 1 yüdan fazladır. Oysa yalnızca destekleyici tedavi görmüş hastalarda ortalama survi 4 aydır ve 1 yıllık survi oranı % 10'danazdır (13).

### SMALLCELL KARSİNOMA:

Small celi karsinoma diğer tip akciğer kanserlerinden büyüme hızının ve erken metastaz eğiliminin yüksek oluşuyla ayrılır (4, 6, 9, 13, 18, 19). Literatür gözden geçirildiğinde, tanı sırasında olguların % 7-46'sında kemik iliği, % 20-42'sinde karaciğer^ 60-90'ında da lenf nodülü metastazı saptanır. Cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilmiş small celi karsinomalı hastaların otopsisinde yalnızca % 4 ünde ekstratorasik yayılım yoktur. Bu erken yayılma özelliği radyoterapi, cerrahi gibi lokal tedavi şekillerinin yalnız başlarına kullanıldıklarında neden pek parlak sonuçlar vermediğini açıklar.

Tedavi edilmeyen hastalarda ortalama survi lokal-regional grupta 3 ay, ekstensif grupta ise 1.5 ay olarak bildirilmektedir (6, 9).

Kombinasyonda kullanılacak optimal ilaç sayısı 3-4 olarak verilirken, optimal tedavi süresine ilişkin bilgiler son derece azdır. Benzer survi oranları elde edilen çeşitli çalışmalarda tedavi süresi olarak 4, 14, 24 ay gibi farklı sayılar verilmektedir. Bugün birçok araştırmacının kabul ettiği süre 12 aydır (9).

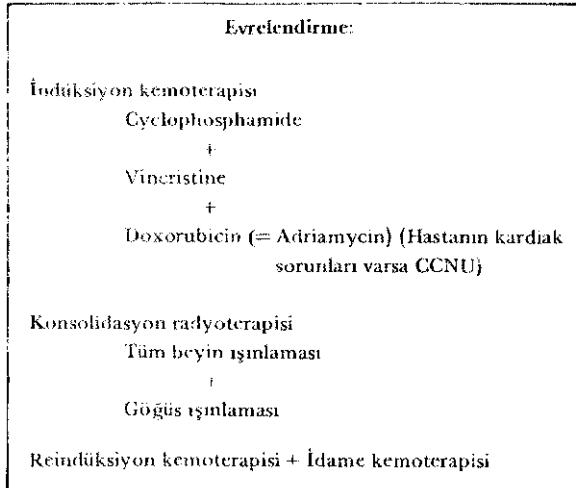
Cohen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada CCNU + Cyclophosphamide + Methotrexate kombinasyonu bir grup hastaya standart doz diğer gruba ise 2 kat dozunda verilmiştir. Standart doz alan hastalarda ortalama survi 20 ay bulunurken, dozun 2 kat kullanıldığı hastalarda 43 ay olmuştur. Ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (6, 9).

Radyoterapi ve kemoterapinin kombine edilmesi surviyi uzatmaktadır (6,9,10).

Literatürde bugüne dek yapılan çalışmaların ışığında small celi karsinoma tedavisinde şu şema geliştirilmiştir (Şekil 1)(13).

İndüksiyon kemoterapisi genellikle 3-6 kür uygulanır. İlaçlar tam dozlarında kullanılmak koşuluyla, kombinasyona ayrıca Methotrexate, Procarbazine gibi bir başka ajanın eklenmesinin yararlı olduğuna ilişkin ikna edici kanıtlar yoktur.

Small celi karsinomalı hastaların % 10'unda ilk tanı konulduğunda, % 20'sinde ise tedavi süresi içinde serebral metastaz saptanır. Tüm beyin ışınlanması,



Şekil 1.

eğer hastada serebral metastaz saptanmışsa hemen, yoksa göğüs ışınlamasıyla birlikte yapılır. Profilaktik beyin ışınlamasının serebral metastaz oranını % 20' den % 6'ya düşürebildiği bildirilmektedir (9).

Göğüs ışınlaması genellikle 3-4 haftada verilen 3000-4000 rad/hk ışınlama şeklindedir (10).

Bu tedavi semasıyla lokal-regional gruptaki hastalarda % 50, ekstensif grupta ise % 15 tam remisyon görülmektedir. Evre ayrımı yapmaksızın verilen kürabilite oranı % 5-10'dur (13).

Primer olarak ilaç refrakterliği olan ya da relaps görülen hastalarda VP-16 (etoposite) + Cisplatin kombinasyonu geçici de olsa yararlı etki göstermektedir.

## İMMÜNOPROFİLAKSİ

Yıllardan beri akciğer kanserlerinin iyileşme oranlarında pek bir düzelme olmayışı tümör profilaksi yöntemlerinin önemini artırıyor gibi görülmektedir. Tümör immünoprofilaksisi henüz insanlarda uygulama aşamasına ulaşamadı. Çeşitli hayvan tümörlerinde BCG, Corynebakterium Parvum, OK432, A vitamini gibi immunostimulan ajanların tümör gelişiminin bas-kılanmasında etkili olduğu görüldü (16). Farelerdeki Levvis'in akciğer tümörü insan akciğer kanserleri için uygun bir model olarak düşünülmektedir. Bu tümör sisteminde denenen aktif spesifik immünizasyon yöntemleri ışınlanmış tümör hücrelerinin heterojenizasyonudur. Aktif nonspesifik immun modülasyon da ise A vitamini ve BCG kullanılmaktadır.

## İMMÜNOTERAPİ

Akciğer kanserlerinin immünoterapisinde BCG-CWS'nin intralezyoner enjeksiyonu kullanılmaktadır (7). BCG-CWS ile tümör hücrelerinde azalma, buna bağlı olarak bronşial lümende biraz açılma oluşmaktadır. BCG-CWS verilenlerle, verilmeyenlerin 1 ve 2 yıllık survileri karşılaştırıldığında squamous cell karsinornada BCG-CWS alanlarda survi oranlarının almayanlara göre daha iyi olduğu, adeno ve small cell karsinornada ise farklı olmadığı görülmüştür.

## LAZER

Intrabronşiyal tümörlü hastalarda radyoterapi ya da kemoterapinin başarısız olduğu durumlarda lazer tedavisi kullanılabilir. Intrabronşiyal tümörlerde kullanılan lazer tiplerinden ikisi Neodymium: Yttrium Aliminium Garnet (Nd: YAG) ile CO<sub>2</sub> lazerdir.

Lazer tedavisi için inoperabl olduğu histopatolojik olarak kanıtlanmış, trakea, ana, lobar ve segmental bronş yerleşimli tümörü olan hastalar seçilir (1, 5, 8, 22). Bu hastalar çoğu kez kemoterapi ve/veya radyoterapi almış, tümörün intrabronşiyal olarak büyümesine ilişkin durdurulamayan dispne, öksürük, hemoptizi gibi yakınmaları olan hastalardır.

NdYAG lazer uygulaması için kontrendikasyonlar ise:

1. Yakınmaların bronşa ekstrensek basıdan kaynaklanması
2. Trakeobronkomalasi, kartilaj kırığı
3. Trakea-özefagus fistülü
4. Aynı taraftaki damarların tümör tarafından tutulumu
5. Kanama diyatezi
6. 46 haftadır süren total bronşiyal obstrüksiyon olarak sıralanabilir.

Lazer tedavisinin hemen cevap elde edilmesi, sistemik toksisitesinin olmaması, doz sınırlamasının bulunmaması gibi avantajları vardır. Malign intrabronşiyal tümörlerde lazer uygulamasının şimdiki amacı tamamen palyasyondur. İnkomplet obstrüksiyonlar, komplet olanlara, trakea yerleşimli olanlar da diğerlerine göre daha iyi cevap vermektedirler.

100 hastalık bir çalışmada hastaların 68'inde semptomatik yarar elde edilirken, 32 hasta tedaviye cevap vermemiştir. Aynı çalışmada operatif mortalite % 0.69 bulunmuştur (8).

Çalışmaların azlığı, kontrol gruplarının olmaması nedeniyle lazer tedavisinin survi üzerine gerçek etkisi değerlendirilememektedir.

## KAYNAKLAR

1. Arabian A, SV Spagnola: Laser Therapy in Patients with Primary Lung Cancer, Chest 86/4, pp: 519-523, October 1984.
2. Bozboru A: Primer Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi, Tüberküloz ve Toraks, Vol: 23, Sayı: 4, 5, 6. S: 211-216, 1975.

3. Cooper J, G Pearson, T Todd, OA Patterson, RJ Ginsberg, V Blair, W Cass: Radiotherapy Alone For Patients with Operable Carcinoma of the Lung, *Chest*, 87/3, pp: 289-292, March 1985.
4. Cox JD: Primary Lung Cancer in *Rakel*, RE: *Conn's Current Therapy*, pp: 106-109, 1985.
5. Gelb AF, JD Epstein: Laser in Treatment of Lung Cancer, *Chest* 86/5, pp: 662-666, November 1984.
6. Hanser 1111: Chemotherapy of small-cell Anaplastic Carcinoma of the Lung, *Clinical Cancer-Principles sites 2*, Vol XI, pp: 4349, 1979.
7. Hayata Y, K Oho, II Funatsu, K Suemasu, Y Yamaguchi, K Ilastimoto: Adenocarcinoma. . . . Clinical and Surgical Staging and the Results of Multidisciplinary Treatment in Japan. *Clinical Cancer-Principles Sites 2*, Vol XI, pp: 51-59, 1979.
8. Hctzel MR, C Nixon, WM F:mondstone, DM Mitchell, FJC Millard, EM Nanson, AA Woodcock, CE Bridges, AM Humherstone: Laser Therapy in 100 tracheobronchial tumours. *Thorax*, 40: 341-345, 1985.
9. Ihde DC: Current Status of Therapy for Small Cell Carcinoma of the Lung. *Cancer*, 54: 2722-2728, 1984.
10. Kline JC: Small Cell Carcinoma-Radiotherapy, *Clinical Cancer-Principles Sites 2*, Vol XL, pp: 39-42, 1979.
11. Kramer S, M Mohiuddin: Radiation Therapy, in Fishman A: *Pulmonary Disease and Disorders*, pp: 1430-1436, 1980.
12. Kiicuksu N, §A Ruacan: *Klinik onkoloji*, s: 247-263, 1978.
13. Livingstone RB: Lunn Cancer: Chemotherapy in Reuben and Cherniack: *Current Therapy of Respiratory Disease*, pp: 273-275, 1984-1985.
14. Martini N, EJ Beattie: Surgery in Epidermoid Carcinoma. *Clinical Cancer-Principles Sites 2*, Vol XL, pp: 61-63, 1979.
15. Matthews MJ: Morhologic Aspects of Malignant Tumors of the Lung in Fishman A: *Pulmonary Disease and Disorders*, pp: 1383-1387, 1980.
16. Micksche M, T Kurata, H Wrba: Immunoprophylaxis of Lung Cancer. *Clinical Cancer-Principles Sites 2*, Vol XL pp: 85-93, 1979.
17. Mountain CF: Surgical Therapy, in Fishman A: *Pulmonary Disease and Disorders*, pp: 1422-1429, 1980.
18. Selawry OS: Medical Management of Lung Cancer, in Fishman A: *Pulmonary Disease and Disorders*, pp: 1417-1421, 1980.
19. Selawry OS: The Role of Chemotherapy of Lung Cancer *Seminars in Oncology*, Vol. 1, No: 3, pp: 259-273), (September) 1974.
20. Sobin LH: The WHO Histological Classisification of Lung Tumors: Revised FMition. *Clinical Cancer-Principles Sites 2*, Vol. XL, pp: 5-9, 1979.
21. Svanberg L, A Arwidi, C Hellekant: Epidermoid Cancer-Chemotrathy, *Clinical Cancer-Principles sites 2*, Vol. XI, pp: 65-73, 1979.
22. Unger M: Neodymium: YAG laser Therapy for Malignant and Benign Endobronchial obstructions. *Clinics in Chest Medicine*, Vol 6/Number 2, pp: 277-290, June 1985.