T.C. ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA İKİ FARKLI KEMOTERAPİ KOLU İLE YAPILAN RADYOKEMOTERAPİ UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2012

İÇİNDEKİLER

ONAY IV

TEŞEKKÜR V

ÖZET VI

ABSTRACT VII

KISALTMALAR VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Anatomi 3

2.2. Epidemiyoloji 5

2.3. Etiyoloji 7

2.3.1. Sigara 7

2.3.2. Diğer Risk Faktörleri 8

2.4. Klinik Bulgular 8

2.4.1. Lokal Hastalık 8

2.4.2. Bölgesel Hastalık 9

2.4.3. Metastatik Hastalık 9

2.5. Tanısal Çalışmalar 9

2.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri 11

2.6.1.Skuamöz Hücreli Karsinom 11

2.6.2. Adenokarsinom 12

2.6.3.Büyük Hücreli Karsinom 12

2.7.Evreleme 12

2.8.KHDAK'de Tedavi.. 14

2.9.Eksternal Radyoterapi. 17

2.9.1.Konvansiyonel Radyoterapi 17

2.9.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi 18

2.9.2.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapide Önemli Terminolojiler 18

2.9.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi 20

2.10.Tedavi Yan Etkileri 23

2.10.1.Akut Yan Etkiler 23

2.10.2.Kronik Yan Etkiler 24

2.11. Platin Bazlı İlaçlar 25

2.12. Vinorelbin 25

2.13 Taksanlar 26

3. GEREÇ VE YÖNTEM 27

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri …….. 27

3.2. Tedavi Öncesi Değerlendirme 27

3.3.Tedavi …… 27

3.4.Tedavi Yanıtı Değerlendirme …… 29

3.5. İstatistiksel Analiz 29

4. BULGULAR 30

5. TARTIŞMA 33

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37

7. KAYNAKLAR 38

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın 02.12.2010 tarih ve 98 sayılı yazısı ile "Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda İki Farklı Kemoterapi Kolu İle Yapılan Radyokemoterapi Uygulamalarının Karşılaştırılması " adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 14.01.2011 tarih ve 1 nolu oturumunun 91 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 14.12.2010 tarih ve 5 nolu oturumunun 28 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda emeğini ve bilgisini esirgemeyen Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN'e, hocamız sayın Doç. Dr. Mustafa Vecdi ERTEKİN'e, küçüklüğümden beri karşılaştığım her türlü zorluklarda beni yalnız bırakmayan abim Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, hasta kontrollerinde birlikte değerlendirme yaptığım Yrd. Doç. Dr. Burak ERDEMCİ'ye ve Uz. Dr. Meryem Işık AKTAN'a, istatistik hesaplamalarında Uz.Dr.Figen SEZEN'e, fizik mühendislerimiz, asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize, rotasyonlarım sırasında ilgilerini esirgemeyen tüm doktor ve hemşire arkadaşlarıma;

Sabırlarıyla daima yanımda olan ve destekleyen aileme,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Yaşam kaynağım olan oğlum Yusuf Baha'ya ve kızım Ayşe Beril'ime...

ÖZET

Akciğer kanseri ülkemizde olduğu gibi dünyada da en yaygın ve en yüksek ölüm oranına sahip kanser tipidir. Akciğer kanserine neden olarak en başta sigara içimi gelmektedir. Bunun yanı sıra genetik nedenlerinde akciğer kanseri oluşması ve ilerlemesi üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'i küçük hücreli-dışı akciğer kanseridir (KHDAK) ve bunların %25–40'ı tanı anında evre III lokal ileri hastalığa sahiptir. KHDAK Evre III tümörler; evre III A ve B olarak ayrılması ile bazı tedavi farklılıkları ortaya çıkmış ve evre III-A tümörlerde cerrahinin uygulanabileceği bildirilmiştir. Cerrahi dışı olgularda radyoterapi standart tedavi yöntemidir. RT'ye kemoterapinin eklenmesinin radyoterapinin etkinliğini arttırması (radyoduyarlaştırıcı) ve uzak metastaz insidansını azaltması açısından faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Evre III-B tümörlerde ise standart tedavi yöntemi kemoradyoterapidir. Biz bu çalışmada lokal ileri inoperabl KHDAK'de, RT ile eş zamanlı olmak üzere 21 günde uygulanan sisplatin–vinorelbine (S-V) kemoterapisi ile haftalık paklitaksel-karboplatin (P-K) kemoterapisi uygulanan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrasındaki tümör ve lenf nodu boyutu cevap oranları, genel sağkalım ve yan etki profili arasındaki farklılıkları araştırdık. Sonuç olarak ileri evre KHDAK'nde sisplatin-vinorelbin ve paklitaksel-karboplatin kemoterapilerinin radyoterapi ile eşzamanlı olarak uygulanması ile elde edilen anlamlı yanıt tümörün lokal kontrolü açısından önemlidir. Her iki koldaki tedaviye yanıt oranlarının birbirinden farklı olmadığı görülmüştür. Kemoterapilerin seçiminde her hasta için ayrı değerlendirme yapılması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: KHDAK, sisplatin, paklitaksel, vinorelbin, karboplatin.

ABSTRACT

Lung cancer is the most common and the highest mortal rate cancer type in our country as well as worldwide. Smoking is the first and most important risk factor for lung cancer. Also, it is known that genetic factors take part in occuring and developing lung cancer. About 80 % of total lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC) and 25-40 % has locally advanced stage III at the same time diagnostic. Some different treatments have happened by means of NSCLC stage III tumors separate as stage III A and Stage B and it has declerated that the surgery operation will be able to make on stage III A tumors. The radiotherapy is a standart treatment way for non-surgery case. A lot of article are existing that they were showing be useful of chemotherapy added to radiotherapy in terms of increase activity of radiotherapy (radiosensitive) and decrease of distant metastasis incidence. The chemoradiotherapy is a standart treatment way for stage III B tumors. In this study we investigated in patients with locally advance inoperable NSCLC on the way synchroneously with radiotherapy between patients applied Cisplatin-Vinorelbine (C-V) chemotherapy for 21 days and Paklitaxel-Carboplatin (P-C) chemotherapy for one week in before and after treatment tumor and lymph node (LN) seize answer rate and differences between general survive and side effect profile. As a result chemotherapies of Cisplatine-Vinorelbine and Paklitaxel-Carboplatin performing in same time with radiotherapy are important in terms of local control of tumor. It has been seen that there is no different between answer rate to treatment in each of two arm. It will be apply difficult assesment for each patient in chemotherapies choise.

Key words: NSCLC, cisplatine, paklitaxel, vinorelbine, carboplatine.

KISALTMALAR

KHDAK: küçük hücreli-dışı akciğer kanseri

KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri

NNK: nikotin kaynaklı nitrozaminoketon

NNN: N-nitrozonornikotin

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

AJCC: American Joint Committee on Cancer

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cance

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

AJCC: American Joint Committee on Cancer

IUAC: International Union Against Cancer

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

KPS: Karnofski Performans Skoru

Gy: Gray

LAP: Lenfadenopati

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

GTV: Görünen tümör volümü

CTV: Klinik hedef volüm

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser günümüz dünyasında halen hem temel tedavi prensiplerinin yetersiz olması hem de tedavi maliyetleri açısından önemli bir problemdir. Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılı verilerine göre 12,7 milyon insan kanser tanısı almış ve bunların 7,4 milyonu kanser nedeniyle ölmüştür ki bu dünyada tüm ölümlerin %13'ünü oluşturmaktadır. Türkiye'de ise kanserin neden olduğu ölüm oranı kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır (1,2). Akciğer kanseri ülkemizde olduğu gibi dünyada da en yaygın ve en yüksek ölüm oranına sahip kanser tipidir. Akciğer kanserinin nedeni olarak en başta sigara içimi gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanserinden ölen kadınların %75-80'inin, erkeklerin ise %90'ının sigara içtiği tespit edilmiştir. Fakat sigara içenlerin %20'den azında akciğer kanseri oluştuğu görülmüştür. Bu nedenle sigara içimi her ne kadar akciğer kanseri oluşumuna neden olan en önemli sebep olsa da başka bilinen ve de bilinmeyen birçok nedenin de akciğer kanseri oluşumuna yol açtığı bilinen bir gerçektir. Karsinojen ajanlara maruziyet, asbest, geçirilmiş akciğer hastalıkları ve aile hikâyesi bunlardan bazılarıdır (3,4).

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini küçük hücreli dışı histoloji oluşturmaktadır (5) ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların %25–40'ı tanı anında evre III lokal ileri hastalığa sahiptir (6). Çoğu evre III KHDAK hastası cerrahi rezeksiyona aday değildir ve genellikle kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonuyla tedavi edilirler (7) .

Yetmişli yıllarda yapılan klinik çalışmalar radyoterapinin etkinliğini ortaya koymuştur ve radyoterapi lokal ileri KHDAK hastalarının tedavisinde uzun yıllar tercih edilen yöntem olmuştur. Optimal radyoterapi dozu 6 hafta süresince uygulanan günlük 2 Gy fraksiyonlarla toplam 60 Gy olarak belirlenmiştir (8). Ancak bu tedavi 6–10 aylık bir medyan sağkalım ve yalnızca %5–7' lik bir 5 yıllık sağkalım sağlayabilmiştir (9). Radyoterapiye rağmen yüksek lokal ve uzak relapsların gözleniyor olması kemoterapinin radyoterapi ile birlikte kullanımı fikrini doğurmuştur. Bu anlamda pek çok randomize klinik çalışma ve metaanaliz lokal ileri anrezektabl KHDAK hastalarında kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun tek başına radyoterapiye olan üstünlüğünü göstermiş; iyi prognostik faktörlere sahip bu hastalarda kemoradyoterapiyi standart tedavi olarak önermiştir (10–14). Kemoradyoterapi lokal ileri anrezektabl KHDAK hasta-

larında standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilse de radyoterapi ve kemoterapinin uygulama sırası büyük bir belirsizlik konusudur (10). Ardışık yaklaşımın faydalı etkisi büyük ölçüde sistemik metastazların eradikasyonuna bağlı iken eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi olan hastalarda lokal kontrolün iyileştirilmesi daha iyi sağkalımla sonuçlanmaktadır (10).

Bu çalışmada lokal ileri evre anrezektabl KHDAK hastalarında RT ile eş zamanlı olarak uygulanan sisplatin-vinorelbin kemoterapi kolu ile paklitaksel-karboplatin kemoterapi kollarında radyolojik yönden tedaviye cevap oranları karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

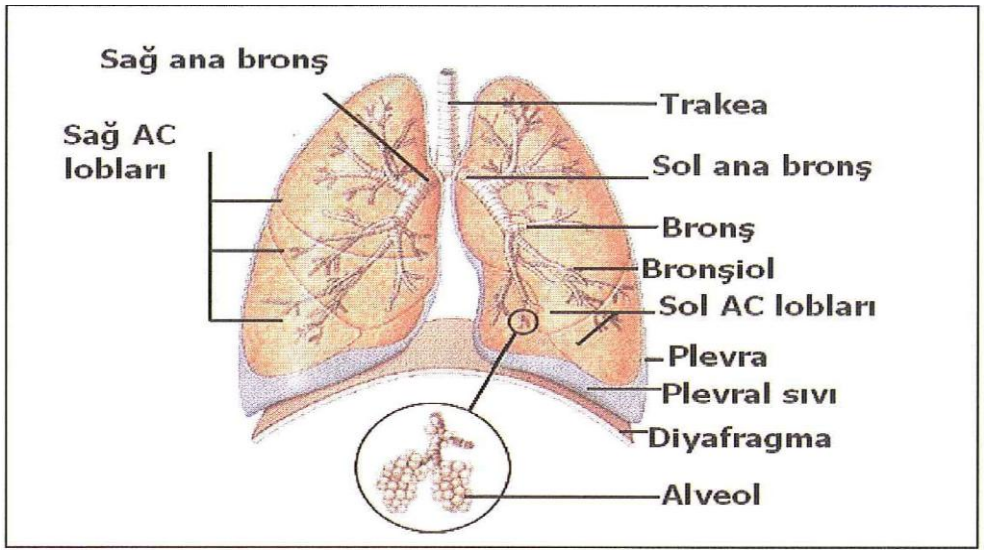
2.1. Anatomi

Alt solunum sistemi trakea ve akciğerlerden oluşmaktadır. Trakea torasik kavitedeki ana hava yoludur ve uzunluğu 12 cm'dir. Trakea anatomik olarak larenksin alt ucundan C6 vertebra seviyesinde başlayıp 5. torasik vertebra seviyesinde bifürkasyon yaparak sonlanmaktadır (15). Bu bifürkasyon bölgesine karina adı verilmektedir. Karina anatomik ve radyografik olarak torasik 4 ve 5. vertebra seviyesine denk gelmektedir. Trakea bifürkasyon bölgesinde sağ ve sol ana bronşlar olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ ana bronş sol ana bronşa göre daha kalın, daha kısa, daha diktir; sol ana bronş ise daha ince, daha uzun ve daha yataydır.

Ana bronşlar sekonder bronş olarak bilinen lobar bronş dallarına ve lobar bronşlar da daha küçük olan segmenter bronşlara bölünmeye devam ederler. Segmenter bronşlar mikroskobik yapılar olan bronşiollere, bronşioller alveolar duktuslara ayrılırlar. Bu düzeyde alveolar duktusların beslenmesi pek çok kapiller damar tarafından yapılmaktadır. Alveolar-kapiller membrandan difüzyon yoluyla oksijen ve karbondioksit değişimi bu mikroskobik seviyede gerçekleşir (15).

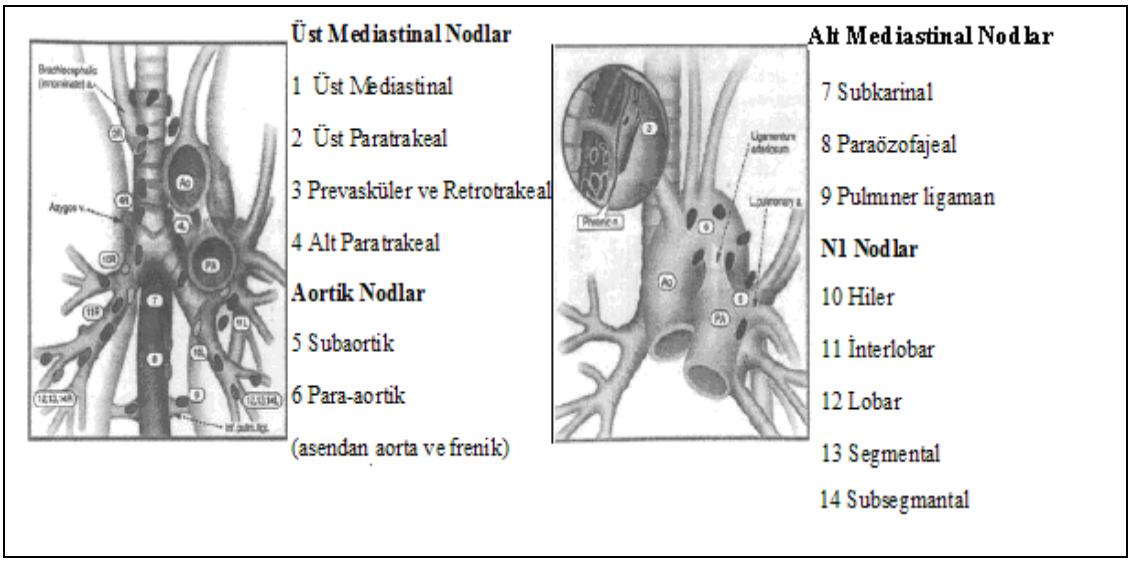
Sağ akciğer oblik (majör) ve horizontal (minör) fissürlerle ayrılmış üst, orta ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşurken sol akciğer tek fissürle ayrılmış iki lobdan meydana gelmiştir. Sol üst lobun lingular bölümü sağ akciğerin orta lob kısmına uymaktadır.

Akciğer hilusu kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirlerin akciğere girdiği ve çıktığı yerdir. Mediasten ise iki akciğer arasındaki boşluktur ve içerisinde kalp, timus, özofagus, ana damarlar ve lenfatikler bulunmaktadır (15). Plevra, akciğerin dış yüzeyini ve diyafragmanın üst yüzeyini örten seröz bir zardır. İç ve dış olmak üzere 2 yaprakçığa ayrılan plevranın bu iki yaprağı arasında plevra boşluğu olup içerisinde plevral sıvı vardır. Akciğerin solunum sırasında havalanarak büyüyüp küçülmesine yardımcı olur.



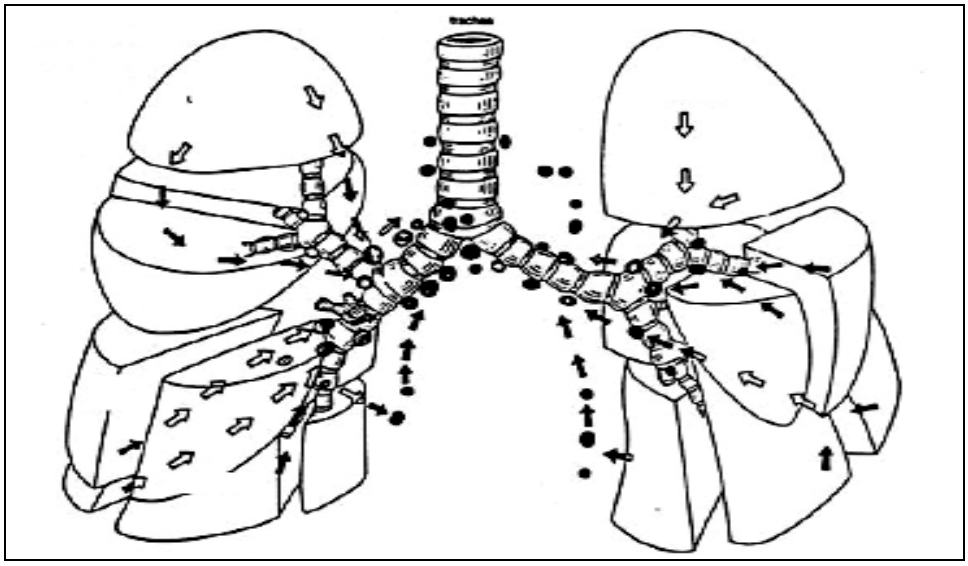
Şekil 1. Akciğer ve Yapısı

Akciğer kanserinde en önemli bölgesel yayılım yollarından biri lenfatik sistemdir. Akciğer lenfatikleri pek çok şekilde sınıflandırılır. TNM sistemine göre anatomik olarak intrapulmoner ve mediastinal olarak gruplandırılırlar. Mediastinal nodlar kendi içinde süperior ve inferior mediastinal lenf nodları olarak ikiye ayrılırken sayı ve yerleşime göre de ayrıca sınıflandırılır. Alt mediastinal nodlar; subkarinal, paraözofajeal (karinanın aşağısı) ve pulmoner ligaman olarak üç alt grup olarak adlandırılırken süperior mediastinal nodlar; üst mediastinal, üst paratrakeal, pretrakeal ve alt paratrakeal (azigos nodları dâhil) nodlar olmak üzere dört nod grubundan oluşur. Diğer majör lenf nodu grupları ise aortik; subaortik, aortikopulmoner pencere,paraaortik (asendan aortik ve frenik) hiler, intralobar, lobar, segmental ve subsegmental nodlardır (15) (Şekil 2). Sağ üst loba ait lenfler trakeobronşial ve hiler lenf nodlarına dökülür. Sol üst lobun lenfleri aynı taraf venöz açıyla sağ süperior mediastene doğru ilerler. Sağ ve sol alt lob lenfatikleri, inferior mediasten ve subkarinal lenf nodlarına ve buradan sağ superior mediastene (sol alt lob sol superior mediastene de direne olabilir) direne olur (16).



Şekil 2. A. Akciğer Kanserinin Evrelemesinde Kullanılan Lenf Nodu İstasyonları.

Solunum sisteminin kan dolaşımı kendi lenfatiklerine benzer. Çoğu damar benzer isimlere sahiptirler. Mesela trakeayı besleyen damarlar trakeal ven ve arterler olarak adlandırılırlar.



Şekil 2.B. Akciğerin Primer Lenfatik Drenajı

2.2. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada en yaygın kanserdir. Dünyada kanserden ölümlerin yaklaşık %18'i akciğer kanserinden kaynaklanır (17). Akciğer kanseri ileri yaş hastalığıdır ve 35 yaşından küçüklerde çok nadir olarak gözlenmektedir. Hastaların %90' ı 40

yaşından büyüktür. İnsidans hızı 35 yaştan sonra logaritmik olarak artmakta, plato yapmakta ve 80–85 yaşlarından sonra düşüş göstermektedir (18).

Hastalık 1960'lara kadar erkeklerde görülen bir hastalıktı. Ancak 1960' lardan sonra kadın hastalarda insidans giderek artış göstermiştir. Amerika'da 1990' larda muhtemelen erkeklerdeki sigara kullanımındaki azalmaya ve kadınlardaki artışa bağlı olarak akciğer kanseri insidansı erkeklerde %1,4 azalırken kadınlarda %1,7 artmaktadır (19).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi' nin 1997 yılında yayınlanan raporunda akciğer kanserleri 1994 yılında tüm kanserler içinde %17,6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde %26,3 oranı ile birinci, kadınlarda %4,5 ile 8.sıradadır (20).

Adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom (squamöz cell) ve büyük hücreli karsinomu kapsayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanseri vakalarının % 80' ninden fazlasını oluşturur. KHDAK'li hastaların yaklaşık üçte biri lokal veya bölgesel ilerlemiş anrezektabl hastalıkla teşhis edilmektedir. Bu durumda Evre III hastalık bulky N2 ile birlikte Evre IIIA ve Evre IIIB (plevral effüzyonsuz T4 veya N3) gibi birkaç farklı alt grubu içeren heterojen bir grup hastalığı temsil eder. Tamamı tedaviyi takiben yüksek oranda ardarda uzak metastazla karakterizedir (21). Optimum tedavi hastalığın süresi, yaş, müşterek morbidite ve hastanın performans durumu gibi değişkenlere bağlıdır. Geçmişte tek başına radyoterapi kullanılmaktaydı fakat performans durumu zayıf hastalarda sınırlıydı. Tek başına kemoterapi yeterli bir tedavi protokolü değildir.

İndüksiyon (neoadjuvan) kemoterapisi sonrası lenf nodu metastazlarında belirgin gerileme (down staging) olan iyi seçilmiş hastalarda cerrahi önerilebilir. Günümüzde anrezaktabl stage III hastalarda radyoterapi ve kemoterapinin kombinasyonu performans durumu iyi olan hastalar için standart tedavidir. Üstelik konkomitant kemoradyoterapinin en iyi terapötik yaklaşım olduğu gösterilmiştir. Lokal ilerlemiş KHDAKde kanser tedavisine yeni yaklaşım olan immunoterapi rapor edilmektedir. Bununla beraber klinik sonuçlar henüz tartışmalıdır ve yeni tedavi protokollerinin araştırılması zorunludur.

2.3. Etiyoloji

2.3.1. Sigara

Akciğer kanseri ve sigara dumanı arasındaki ilişki 1950' lerin başında yapılan vaka kontrol ve daha sonraki kohort çalışmalarının sonucunda kurulmuştur. Bu kanıt "sigara akciğer kanseri yapabilir" şeklinde sonuçlanan 1964' teki "US Surgeon General" in raporuyla belgelenmiştir (22). Sigara içimi akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85' inden sorumludur. Adenokarsinoma olarak bilinen histolojik tip ise sigaradan bağımsız gelişiyor gibi gözükmektedir. Bununla birlikte pasif içiciler de artmış akciğer kanseri riskine sahiptirler (23). Batı ülkelerinde sigara içmeyenlerde çevresel maruziyete bağlı olgu oranı %20-30'dur. Pasif içicilerin aldığı yan duman (side stream) sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediği için ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını bulundurmaktadır (24).

Ayrıca sigara türevi olan pipo (25–28) veya puro (25–30) içimi de akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Sigara ile akciğer kanseri arasındaki doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış ve riskin içilen sigara miktarı ve süreye bağlı olduğu gösterilmiş olsa da (31) halen sigara içen bireylerin sahip olduğu rölatif akciğer kanseri riski hayatında hiç içmeyen bireylerden yaklaşık 11–17 kat daha yüksektir (32). Ayrıca sigaranın bırakılmasıyla riskin zamanla azaldığı da bilinmektedir (33,31).

Tütün dumanı 4000'den fazla karsinojeni içeren çeşitli kimyasalların kompleks bir karışımıdır. Sigarada mevcut olan karsinojenlerin çok önemli bir kısmını polisiklik hidrokarbonlar (benzopiren ve dimetilbenzantresen) ve nikotinden kaynaklanan nitrozaminlerin NNK (nikotin kaynaklı nitrozaminoketon) ve NNN (N-nitrozonornikotin) oluşturduğu bilinmektedir. Bunlar en önemli tütünle ilişkili inhale karsinojen gruplarıdır.

Adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde her iki cinsde de çok daha sıktır fakat sigaradan bağımsız olarak erkeklerde skuamöz hücreli karsinom, kadınlarda ise adenokarsinom daha sıktır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamöz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda küçük hücreli karsinomdur (34).

2.3.2. Diğer Risk Faktörleri

Akciğer kanseriyle ilişkisi gösterilmiş diğer risk faktörleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Akciğer kanserinde sigara dışındaki risk faktörleri

Mariyuhana ve kokain	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
Mesleki ve çevresel karsinojenler	Sert metal tozu
Asbest	Vinil Klorid
Radon	Familiyal risk faktörleri
Arsenik	Birinci derece akrabada akciğer kanseri öyküsü
Bis- klorometil eter	Benign akciğer hastalıkları
Krom	Yaygın pulmoner fibroz
Form aldehit	Asbestoz
İyonize radyasyon	KOAH
Nikel	Tüberküloz

2.4. Klinik Bulgular

Hastalık anlamlı biçimde ilerleyinceye dek birçok hastada semptomlar ortaya çıkmaz ya da yalnızca belli belirsizdir. Sonuç olarak akciğer kanserlerinin yalnızca %15'i küratif tedavi olasılığının en yüksek olduğu erken evrelerde yakalanabilmektedir. Akciğer kanserinin şikayet ve bulguları genellikle sinsidir ve sıklıkla karşılaşılan KOAH' dan ayırt etmek çoğunlukla güçtür. Hastalık bulguları lokal hastalığa, hastalığın bölgesel ve uzak yayılımına bağlı olabilir (35).

2.4.1. Lokal Hastalık

Hasta en sık lokal hastalığın neden olduğu şikayetlerle başvurur. Ciddi ve gerilemeyen öksürük (hastaların %75'inde), hemoptizi (hastaların %60' ında) , dispne (hastaların %15' inde) ve göğüs ağrısı en sık rastlanan ilk başvuru şikâyetleridir.

2.4.2. Bölgesel Hastalık

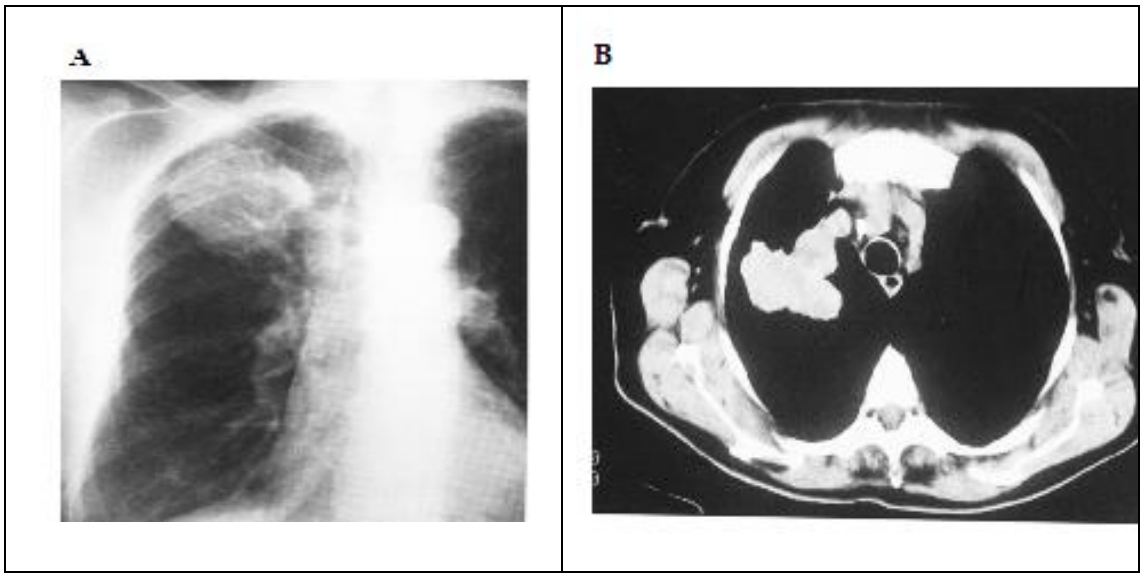
Hastalığın bölgesel yayılımı (genellikle santral mediastinal, paratrakeal, parahiler ve subkarinal lenf nodlara) ağrı, öksürük, dispne ve nadiren obstrüktif pnömoniye sekonder apse oluşumuna neden olabilir. Mediastinal yayılım özofajeal basıya bağlı olarak disfaji ile kendini gösterebilir. Dispne, fasiyal, boyun ve kol ödemi, ortopne ve siyanozla karakterize süperior vena kava sendromu, rekürren larenjeal sinir tutulumuna bağlı olarak disfoni ve frenik sinir tutulumuna bağlı olarak diyafram felcinin neden olduğu dispne de görülebilir. Ayrıca akciğer kanserli hastaların %2'sinde tümör tarafından salınan kimyasallar veya hormonların sebep olduğu bulgularla karakterize paraneoplastik sendromlar gösterilmiştir (36). Bunlardan bazıları jinekomasti (genellikle büyük hücreli tipte görülür), hiperkalsemi (genellikle skuamöz tipte görülür), Hipertrofik Pulmoner Osteoartropatidir (genellikle adenokarsinomatöz tipte görülür). Ayrıca süperior sulkus tümörlerinde görülen Pancoast Sendromu; alt brakiyal pleksopati, Horner Sendromu ve omuz ile kolun ulnar tarafında ağrı ile karakterizedir. Servikal sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak gelişen Horner Sendromu ise enoftalmi, pitoz, miyoz, ipsilateral terleme kaybı, rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı ile kendini gösterir.

2.4.3. Metastatik Hastalık

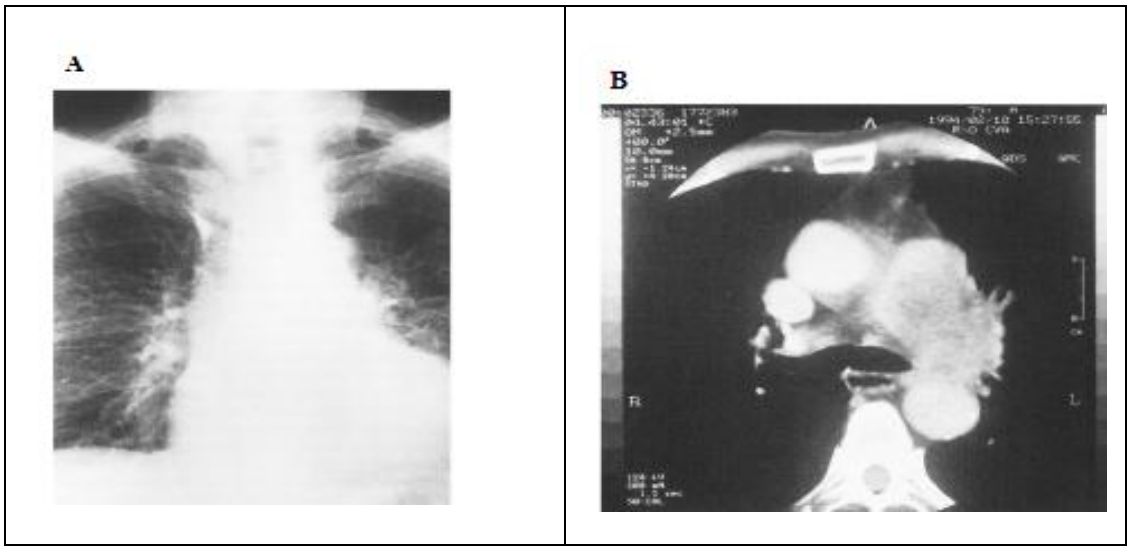
Uzak metastaz çoğunlukla anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ağrı veya nörolojik bulgularla kendini gösterir.

2.5. Tanısal Çalışmalar

En yaygın kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemi rutin akciğer filmi (PA ve lateral) dir. Garland ve ark (37), bir akciğer tümörünün direk grafide saptandığı anda doğal seyrinin neredeyse %75'ini tamamlamış olacağını ileri sürmüştür. Akciğer kanserini değerlendirme, evreleme ve tedavinin planlanmasında en değerli radyolojik yöntem BT'dir. Fakat enflamatuar hastalıkları neoplaziden ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (38,39). Bir santimetreden küçük mediastinal lenf nodlarının metastatik hastalık içermesi olası değildir. Bronkojenik kanseri olan hastalarda lenf nodu büyüklüğü 1–2 cm arası orta riskli kabul edilirken 2 cm' den büyük lenf nodları çoğunlukla metastatiktir (40) (Şekil 3,4).



Şekil 3. A. Sağ Üst Lob Tümörünü Gösteren Pa Akciğer Grafisi. **B.** Orta Hat Yapılara İnvazyonu Gösteren BT Kesiti



Şekil 4. A. Orta Hat Hastalığı Gösteren PA Akciğer Grafisi**. B.** Mediasten Tutulumunu Gösteren BT Kesiti

Pozitron emisyon tomografisi (PET) şüpheli kitlesel lezyonların malign riskini tespit etmede, lenf nodu tutulumu da dahil olmak üzere (41–44) tümör yayılımını daha doğru belirlemede ve 3-boyutlu konformal radyoterapi tedavi planlamasında giderek daha sık kullanılmaktadır (45). Çalışmalar evrelemede PET ile birlikte BT kullanılmasıyla sensitivite ve spesifisitenin %60'dan %85'lere çıktığını göstermiştir (44). Kalff ve arkadaşları (46) 105 KHDAK' li hastada 18 F- florodeoksiglukoz PET' in klinik tedavi

üzerine etkisini prospektif olarak değerlendirmişlerdir. PET radyoterapi uygulanan 34 hastanın 22'sinde (%65) radyasyon uygulamasını etkilemiştir. Konvansiyonel yöntemlerle inoperabl olarak değerlendirilen 12 hastanın PET ile daha düşük evrede olduğu tespit edilmiş ve küratif cerrahisi yapılmıştır. BT ve PET cerrahi adayı 20 hastadan 3' nü düşük evrelerken; PET, BT' de belirgin olan bir küçük intrapulmoner metastazı kaçırmıştır. Fakat PET ile hiçbir patolojik N2 hasta kaçırılmamıştır.

Multipl radyonüklid görüntüleme (karaciğer-dalak, beyin veya kemik) spesifik organ semptomlarının yokluğunda gerekli değildir. Pulmoner fonksiyon testleri hastanın operasyona ve radyoterapiye dayanabilirliğini değerlendirmede önemli testlerdir. Balgam sitolojisiyle hastaların %65-75'de malignite tespit edilebilmektedir.

Bronkoskopik değerlendirme preoperatif sitolojik kanser tanısı varlığında bile önemli bilgi sağlar. Akciğer grafilerinde görülen şüpheli, tanı konulamamış periferik yerleşimli lezyonlarda floroskopi altında perkütan biyopsi yapılabilir.

Tanı için kullanılan diğer yöntemler ise mediastinoskopi, skalen nod biyopsisi, eksplaratuar torakotomi ve metastatik bölgelerden biyopsidir.

2.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Başlıca tipleri skuamöz hücreli, adenokarsinom, büyük hücreli karsinomdur.

2.6.1.Skuamöz Hücreli Karsinom

Patolojik olarak en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Trakeobronşial ağacın proksimalinde yerleşme eğilimindedir. Yıllar süren karsinogenez sonucu bronş epitelinde yavaşça gelişir. Bu nedenle radyolojik ve klinik bulgu olmadığı halde balgam ve bronş lavaj örneklerinde atipik hücreler görülebilir. Keratinizasyon ve interselüler köprüler oluşturan iyi diferansiye tipten, indiferansiye tipe kadar giderek değişiklik görülebilir. Tümör hücreleri belirgin tabakalar yaparlar (stratifikasyon). Metastaz yapmadan ana bronşları endobronşial kitle lezyonu yapıp tıkayarak bulgu verdiği için daha erken teşhis edilip daha iyi prognoz göstermektedir. Az diferansiye formunda metastaz daha sıkken iyi ve orta diferansiye tiplerinde direkt yayılım ve lenfojen yayılım daha yaygındır.

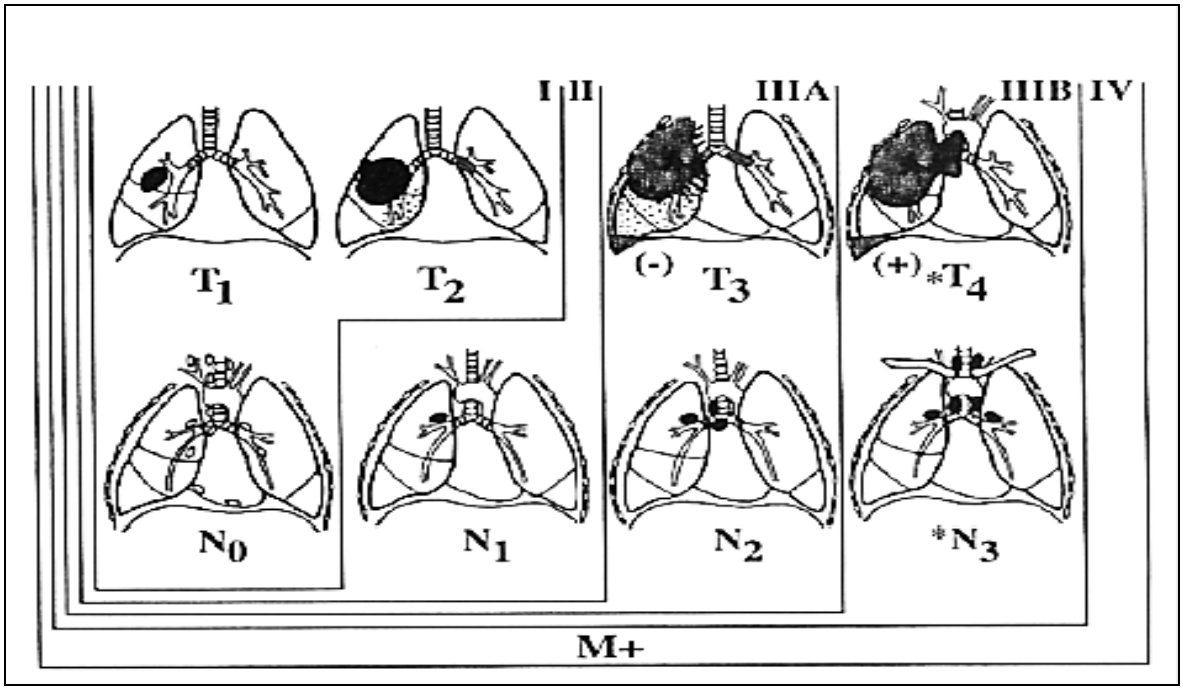
2.6.2.Adenokarsinom

Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen akciğerin periferik tümörleridir. Daha önce geçirilmiş olan hastalıklarla bağlı gelişmiş skar zemininde de oluşabilmektedir. Etiyolojisinde sigara rol oynasa da skuamöz hücreli karsinomdaki kadar sorumlu değildir. Neoplastik hücreler küboidal ve kolumnar olup sıklıkla müsin salgılarlar. Tipik olarak tübüler, asiner veya papiller yapılar oluştururlar. Özellikle plevraya, karşı akciğer hiler veya mediastinal lenf bezlerine yayılma eğilimindedirler. Metastazlarını sıklıkla kemik, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve karaciğere yaparlar.

2.6.3. Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu

Sitolojik diferansiyasyon göstermeyen skuamöz veya glandüler neoplazmaların oldukça indiferansiye şeklidir. Hücreler anaplastik olup büyük veziküler çekirdekleri vardır. Periferik yerleşim gösteren büyük hacimli tümörlerdir. Erken metastaz gösterdiğinden prognozu kötüdür.

2.7.Evreleme



Şekil 5. KHDAK İçin Anatomik Evre Gruplaması

Tablo 2. TNM Evre Gruplaması: TNM Alt Grupları

	AJCC Akciğer Kanseri Ev relemesi (2009 7.Versiyon)
T	**Primer Tümör**
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor tümör balgam veya bronşial yıkamada malign hücreler görülmesine rağmen bronkoskopik veya radyolojik olarak tümör saptanamıyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤3 cm olan (visseral plevra veya akciğer ile çevrili) bronkoskopik olarak lober bronştan daha proksimale invazyon yapmayan tümör (ana bronşta olmayan)[a]
	T1a en geniş çapı ≤2 cm olan tümör
	T1b en geniş çapı >2 cm fakat ≤3 cm tümör
T2	Tümör >3 cm fakat ≤7 cm veya aşağıdaki özelliklerden birine sahiptir:[b] Ana bronşu tutmuş, karinanın 2 cm veya daha distalinde, visseral plevra invazyonu vardır; hiler bölgeye kadar genişleyen atelektazi ya da obstrüktif pnömoni vardır fakat tüm akciğeri etkilememiştir.
	T2a tümör çapı >3 cm fakat ≤5 cm
	T2b tümör çapı >5 cm fakat ≤7 cm
T3	Tümör >7 cm veya sayılanlardan birini direk olarak invaze etmiştir:göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil) diyafram,frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard; ya da bronştaki tümörün karinaya[a] invazyon yapmadan 2 cm'den yakın olması; ya da tüm akciğerin atelektazi ve obstruktif pnömonisi ya da aynı lobda başka tümör nodu (nodları) olması
T4	Herhangi bir boyuttaki tümörün sayılanlardan birini invaze etmesi: mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea , rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu,karina: ya da aynı lobda ayrı tümör nodülleri
N	**Bölgesel Lenf Nodları**
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşial ve/ ya da lenf bezlerinde metastaz ve intrapulmoner nodlarda primer tümörün direk yayılımı dahil tutulum mevcut
N2	Aynı taraf mediastinal ve/ ya da subkarinal lenf bez(ler)inde metastaz olması.
N3	Karşı taraf hiler ya da mediastinal lenf bezlerinde metastaz saptanması, aynı taraf ya da karşı taraf skalen ya da supraklavikuler lenf bezlerinde metastaz mevcut.
M	**Uzak Metastazlar**
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
	M1a Kontrlateral lobda ayrı tümör nodülleri; plevral nodüllü tümör veya malign plevral (ya da perikardial) efüzyon[c]

[a] Bronşiyal duvarla sınırlı invaziv komponantli herhangi bir büyüklükte yüzeyel tümör T1 olarak sınıflandırılmıştır

[b] T2 tümörler, tümör ≤5cm veya belirlenememişse T2a ve >5 cm fakat ≤7 cm ise T2b olarak sınıflandırılmıştır

[c] Akciğer kanserli çoğu plevral effüzyonlar tümöre bağlıdır.Bununla beraber birkaç vakada plevral sıvının multipl sitopatolojik örnekleri tümör negatif, sıvı berrak ve eksüda değildir. Bu elementler klinik olarak görülen efüzyon tümöre spesifik değildir,efüzyon evreleme kriteri olmamakla birlikte hasta T1,T2,T3 veya T4 olarak sınıflandırılmalıdır.

Tablo 3. TNM Evrelemesi

6. Revizyon	**7.Revizyon**				
T/M Tanımları	T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (2 cm eşit veya daha küçük)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (5 cm eşit veya daha küçük)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invazyon	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (aynı lob nodülleri)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (ekstansiyon)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral akciğer)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (plevral efüzyon)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (kontralateral akciğer)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (uzak)	M1b	IV	IV	IV	IV

2.8. KHDAK' de Tedavi

Evre I ve II olgularda ana tedavi yöntemi cerrahidir ve prognoz iyidir. Medikal olarak inoperabıl olgularda ise ikincil tedavi yöntemi RT olmalıdır. T1N0M0 tümörlerde hastanın genel durumu ve solunum fonksiyonları göz önüne alınarak uygun vakalarda lobektomi uygun değilse segmentektomi yapılabilir. T2N0M0 tümörlerde rezeksiyonun boyutunu belirleyecek en önemli etken tümörün yerleşim yeridir. 3 cm den büyük periferik veya visseral plevra tutulumu bulunan T2 tümörlerde lobektomi en uygun yaklaşım iken seçilmiş vakalarda segmentektomi veya kama şeklinde rezeksiyon uygulanabilir. Evre II tümörlerde tümörün aynı tarafta hiler ve/veya intrapulmoner lenf nodu metastazı olduğu için beklenen yaşam süresi evre I olgulara göre düşüktür. Evre II' de uygulanacak rezeksiyon tipleri evre I'dekilerden farklı değildir. Ancak bu evredeki Nl faktörü nedeniyle lobektomiden daha küçük rezeksiyonlar radikal kabul edilemez. Tek başına cerrahi yapılan olgularda lokal nüks insidansı yüksek olduğundan evre II hastalarda evre III-A gibi sınırlı rezektabl olarak kabul edilmektedir. Ayrıca evre I ve II tümörlerde sınırlı cerrahi uygulanabilen vakalarda ve cerrahi sınırların pozitif olduğu durumlarda postoperatif RT cerrahiye adjuvan olarak uygulanmalıdır.

Evre III tümörlerde ise yeni uluslararası evreleme sisteminin evre III tümörü A ve B olarak ayırması ile bazı tedavi farklılıkları ortaya çıkmış ve evre III-A tümörlerde cerrahinin uygulanabileceği bildirilmiştir. Oysa çok az bir hasta grubu cerrahiye aday olabilmektedir. Farklı birçok seviyelerdeki lenf nodu metastazı, perinodal tümör invazyonu genellikle olguların cerrahi dışı tutulmasına neden olur. Cerrahi dışı olgularda radyoterapi, standart tedavi yöntemidir. RT'ye kemoterapinin eklenmesinin radyoterapinin etkinliğini arttırması (radyoduyarlaştırıcı) ve uzak metastaz insidansını azaltması açısından faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Evre III-B tümörlerde ise standart tedavi yöntemi kemoradyoterapidir.

Radyoterapi ve kemoterapinin cerrahiye eklenmesi tek başına cerrahi ile kabul edilemeyecek düzeyde yüksek olabilen lokal ve uzak rekürrenslerin azaltılmasında daha etkindir. Ancak evre II hastalar tek başına cerrahi ile lokal rekürrens riski yüksek olduğundan marjinal olarak rezektabl kabul edilmektedirler. Postoperatif radyoterapinin lokal rekürrensi azalttığına dair birçok çalışma mevcut olmasına rağmen RT'nin sörveye katkısının olup olmadığı tartışmaları sürmektedir. Oluşabilecek uzak metastazlar en önemli problem olduğundan cerrahiye ek olarak RT uygulanmasıyla lokal kontrolün arttırılmasının en önemli amaç olması gerektiği son zamanlarda vurgulanmaktadır. İnkomplet rezeksiyon yapılan veya lokal rekürrense sahip hastalarda cerrahinin ardından RT eklenmelidir. Medikal olarak inoperabl hastalarda ise RT kabul edilen rutin ve en etkin tedavi şeklidir.

Evre III hastaların bir kısmı cerrahiye aday olabilse de (III-A) son zamanlarda kabul gören tedavi şekli RT ile simültane uygulanan kemoterapidir. Burada özel bir durum olarak kabul edilen ve T3N0M0 (III-A) olarak evrelenen apikal sulkus tümörlerinde uygulanan tedavi şekli preoperatif radyoterapinin ardından cerrahinin uygulanmasıdır. Evre IV akciğer kanserinde KT rutin tedavi yöntemidir. Palyasyon amacıyla RT tedaviye eklenmelidir (48).

KHDAK' nin kemoterapisinde birçok kemoterapötik ajan kullanılmış ve bu ajanlardan, sisplatin, mitomisin C, ifosfamid, vindesin ve vinblastin ile en az %15 cevap elde edilmiştir. KHDAK tedavisinde yeri olduğu bilinen diğer ajanlar ise etoposid ve karboplatindir. Sisplatin KHDAK'nin tedavisinde kullanılan en aktif kemoterapötik ajanlardan biridir.

Geçmişte radyoterapi uzak metastazın erken gelişimi ve lokal kontrolün zayıf olması ve yüzde 5–10 oranında üzücü sağkalım ile stage IIIA-IIIB için standart tedavi olarak düşünülmekteydi. Böylece kemoterapi uzak metastazın kontrolünü sağlamak için araştırılmaktaydı (49–50).

Kemoradyoterapi kombinasyonu tek başına kemoterapi veya radyoterapiden daha etkilidir. En kapsamlı analiz KHDAK grubu tarafından yapıldı (51). Bu çalışmada 9387 hasta 52 randomize çalışmadan seçildi. Performans durumu 0–1 aralığında olan hastalarda tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığında sisplatin temelli kemoterapili tedaviler kombinasyon tedavi için bir önemli fayda gösterirken sisplatin temelli olmayan kemoterapinin dahil olduğu tedaviler herhangi bir sağkalım göstermedi. Ölüm riskinde %13 azalma ve beş yılda %2 ve iki yılda %4 gibi bir kesin fayda vardı (52). Son yirmi yılda yapılan çalışmalar da kilo kaybı olmayan ve iyi performans durumuna sahip lokal ilerlemiş KHDAK hastaların eş zamanlı kemoradyoterapinin sonrasında radyoterapi yapılan kemoterapiye üstünlüğünü açıkça göstermiştir (53-60). Japon Akciğer Kanser Grubu randomize 150 hastada faz III çalışmalarında sisplatin temelli kemoterapi ve ardışık toraks radyoterapisine karşı eşzamanlıyı araştırdı (60). Bu çalışmada ortalama sağkalım süresinin (median survival time, MST) ve 5 yıllık sağkalım oranının ardışık yolla karşılaştırıldığında eşzamanlı tedavide daha iyi olduğu saptandı. Bununla beraber artmış toksisite (hematolojik ve özofajit) eşzamanlı yolda rapor edildi. Ayrıca Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) vinblastin ve sisplatini kullanarak ardışık kemoradyoterapi ile eşzamanlıyı karşılaştırarak faz III çalışması yaptı (59). Radyoterapi kemoterapiden sonra ellinci gün veya kemoterapi ile birinci günde başlandı.

Çalışmada üçüncü bir tedavi yolu olarak oral etoposid ve sisplatin ile eşzamanlı radyoterapi (1.2 Gy bid fraksiyonda 69.6 Gy) değerlendirildi. Ardışık, eşzamanlı ve bid fraksiyonlar için ortalama sağkalım süreleri (median survival times) sırasıyla 14,6, 17,0 ve 15,6 aydı. Dört yıllık sağkalım oranı eşzamanlı yolda % 21 ve ardışık yolda %12 idi. Üçüncü tedavi yolu ile (eşzamanlı sisplatin/oral etoposid ve hiperfraksiyone radyoterapi) dört yıllık sağkalım oranı %17 olarak saptandı ve orta düzey bir sonuç elde edildi. Bu veriler ardışık veya hiperfraksiyonlanmış tedavi grubuna göre standart radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi tercihi yönünde güçlü bir eğilim gösterdi. Diğer iki çalışma eşzamanlı tedavinin üstün olduğunu gösterdi. French faz III çalışması ardarda

kemoradyoterapi veya eşzamanlı olarak 205 hastada planlandı (58). Eşzamanlı yolda 2 kür sisplatin ve vinorelbini müteakip, eşzamanlı radyoterapi ile 2 kür sisplatin ve etoposid ile kemoterapi yapılırken, ardışık yol radyoterapiyi (33 fraksiyonda 66 Gy) takiben 3 siklüs vinorelbine ve sisplatin ile kemoterapi yapıldı. Ortalama sağkalım süreleri eşzamanlı tedavi lehine 14,5 aya karşılık 16,3 aydı. İki, üç ve dört yıllık sağkalım oranları eşzamanlı yolda ardışık yoldan daha iyiydi. İkinci deneme Çek Cumhuriyeti'nde vinorelbin ve sisplatinin 4 siklüsünden sonra ardışık radyoterapi ile veya eşzamanlı kemoradyoterapi ile rastgele olarak 102 hastada yapıldı (55). Eşzamanlı çalışma yolu ortalama sağkalım zamanı ile en iyiydi. Bununla beraber eşzamanlı kemoradyoterapi ile ilişkili şiddetli toksisiteler (başlıca özofagus) radyoterapinin takip ettiği kemoterapiye göre daha sık görüldü.

Eşzamanlı tedavi ile ölümlerin sayısı artmadı fakat ardışık yolla karşılaştırıldığında artmış toksisiteyi (hematolojik ve özofajit) indükledi. Radyoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılmış en yaygın kemoterapötik ilaçlar sisplatin ile birlikte vinorelbin, vinblastin ve etoposid veya haftalık paklitaksel ve karboplatindi (61,62).

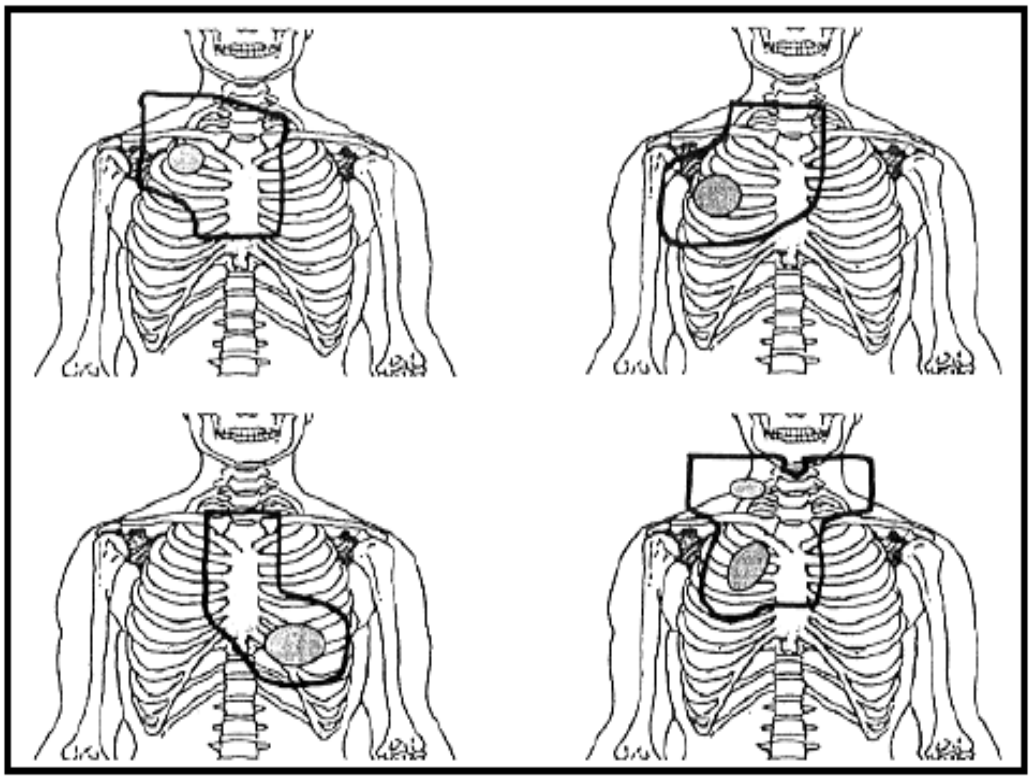
2.9. Eksternal Radyoterapi

2.9.1. Konvansiyonel Radyoterapi

Akciğer tümörlerinin radikal radyoterapisinde tümör tarafından tutulduğu bilinen akciğer bölümlerinin ve subklinik metastazların gelişmesinin en olası olduğu anatomik bölgelerin ışınlanması gereklidir. Bunu yaparken mümkün olduğunca normal akciğer dokusunu ışınlamaktan kaçınmak gereklidir. Tümör volümüne ek olarak, ipsilateral hilusu, mediastinumun tümünü ve kontrlateral hilusu radyoterapi sahası içine almak gereklidir. Saptanan bu ışınlama volümlerinın sınırlarının saha değişimi yapılana kadar veya tedavi bitimine kadar silinmeyen boya ile çizilmesi gereklidir.

Işınlama ön ve arkadan karşılıklı iki paralel saha kullanılarak yapılmalıdır. Medulla spinalisin maksimum tolerans dozu göz önüne alınarak total 45 Gy'den sonra alan kısıtlamasına gidilmeli ve sadece primer tümör bölgesi ve ipsilateral hiler lenf nodları ışınlanmalıdır (63).

Konvansiyonel radyoterapi saha dizayn örnekleri Şekil 6' da görülmektedir.



Şekil 6. KHDAK Radyoterapisinde Primer Tümörün Anatomik Yerleşimine Göre Kullanılan Saha Örnekleri.

Çeşitli çalışmalarda klinik evre I seçilmiş KHDAK' li vakalarda bölgesel lenfatiklere elektif ışınlama yapılmadığında yapılanlarla benzer tümör kontrolü ve sağkalım görülmüştür ve bu nedenle elektif nodal ışınlama bu çalışmalarca önerilmemektedir (64–66).

Çoklu alanlar ve açılı alanlar spinal kord dozunu 45 Gy altında tutarken yeterli tümör dozu sağlarlar.

2.9.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

2.9.2.1. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapide Önemli Terminolojiler: (63)

GTV - Gross Tümör Volum; Makroskopik olarak görünen tümör volümüdür. Klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir (Klinik Volüm).

CTV - Klinik Tümör Volüm; Mikroskopik hastalığın yayılabileceği veya klinik deneyimle yayılma olasılığı yüksek olduğu bilinen bölge + GTV’ yi tanımlar (Subklinik volüm + Klinik Volüm).

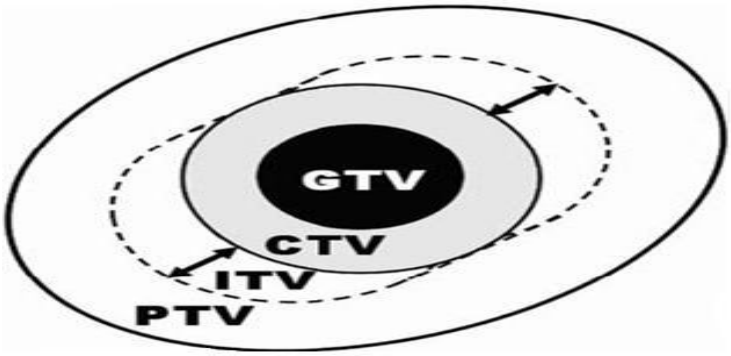
ITV - İnternal Target Volüm: Minimum komplikasyon yaratacak referans izodozun kapsadığı volümü tanımlar.

PTV - Planlanmış Target Volüm: Fizyolojik veya teknik nedenlerle tedavi alanını CTV'den biraz daha büyük saptanan volümü tanımlar.

Fizyolojik nedenler; solunum, mesane ve rektum doluluğu gibi.

Teknik nedenler; hasta hareketi, maske hareketi, masa hareketi gibi.

IV - Işınlanan Volüm: Normal doku tolerans dozları dahilinde anlamlı miktarda dozları alan volüm.



Şekil 7. Konformal Alanlar Şematik.



Resim 1: AUTF Radyasyon Onkoloji Kliniğinde Akciğer RT'si Gören Bir Hasta–2009

2.9.2.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Üç boyutlu konformal radyoterapide amaç planlanan hedef volume verilmesi mümkün olabilecek en yüksek tedavi dozu verirken normal kritik dokulara mümkün olan en düşük dozu vermektir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) simülasyon, hedef volümlerin ve kritik yapıların anatomisinin daha doğru tariflenmesine, optimal doz dağılımı sağlamak için üç boyutlu tedavi planlamasına ve tedavi edilen volümlerin radyolojik olarak daha doğru belirlenmesine olanak sağlar.

Planlama öncesinde hasta hareketsizliğini sağlayan sabitleyiciler konvansiyonel simülatörde ya da BT simülatörlerde kullanılır. BT kesitleri (ya da ön arka filmler) gözden geçirilir ve hasta pozisyonu ayarlanır. Volümetrik planlama tomografi kesitleri, BT simulatorde hasta tedavi pozisyonunda genellikle 30-100 kesit, 2,5-7 mm kalınlıkta alınır ve BT görüntüleri tedavi planlama sistemine aktarılır. Kritik organ, tümör ve hedef volüm tedavi planlayıcısı radyasyon onkoloğu tarafından belirlenir.

Işınlar yerleştirilir, saha şekillendirilir ve ışın geometrileri planlandıktan sonra, doz dağılımı uygun algoritmalarla belirlenen 3 boyutlu volüm boyunca hesaplanır. Daha sonra yapılan plan değerlendirilir. Değerlendirme doz volüm histogramları, 2-D izodoz kesitleri ve 3 boyutlu izodoz yüzey görüntüleri gibi doz-görüntü araçları kullanılarak değerlendirilir.

Tedavi planı oluşturulup değerlendirilip onaylandıktan sonra plan dokümantasyonu yapılır. Dokümantasyon ışın parametrelerini, blok yapımı için gerekli kalıp dökümlerinin bilgisayar kopyalarını, çok yapraklı (multileaf) kolimatör parametrelerini içerir (63).

Akciğer kanserinde yüksek radyoterapi dozlarının daha az morbiditeyle verilmesine imkan sağlayan, 3-boyutlu konformal radyoterapi teknikleri geniş olarak tanımlanmıştır (67,68). 3-boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak yapılmış pek çok çalışma göstermiştir ki; evre I-III akciğer kanseri tedavisinde 60 Gy ötesine çıkılmış dozlar daha iyi sağkalım ve lokal kontrol oranları sağlamaktadır (69,70).Gros tümör volümünün büyüklüğünü belirlerken gerçek tümör ile postobstrüktif atelektazi veya pnömoninin ayrımını yapabilmek önemli bir problemdir. Hedef volümün sınırlanmasında klinisyenler arasında önemli farklılıklar görülmüştür (71).

Radyologla konsültasyon önemli bir katkı sağlamaktadır. MRG ve PET gibi görüntüleme yöntemleri tümör sınırlarının belirlenmesinde daha fazla katkıda bulunabilir (45).

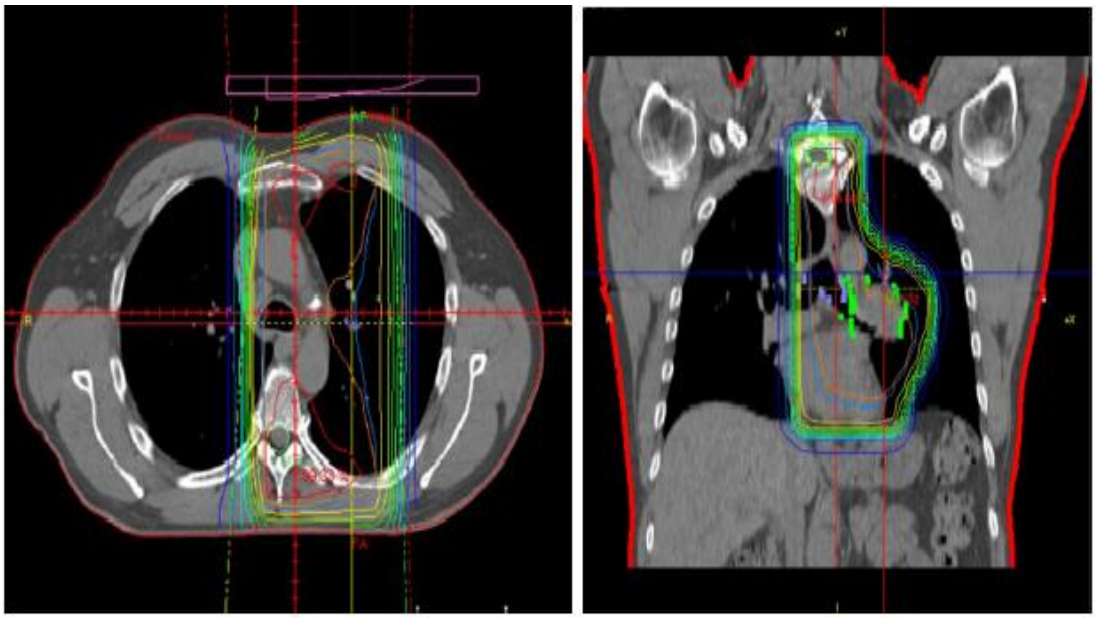
Akciğer kanserinde klinik hedef volümün (CTV) belirlenmesi zordur. Genel olarak primer gros tümör volüme (GTV) önemli bir klinik hedef volüm sınırı eklenmemektedir.

Akciğer kanseri cerrahi tekniklerin değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve arkadaşalrı (72) hastaların %95' inde mikroskobik tümörü kapsamak üzere (CTV) GTV etrafına adenokanser için 6 mm, skuamöz hücreli kanser için ise 8 mm sınır eklemenin gerekli olduğunu belirtmiştir.

Aynı taraf hiler veya mediastinal lenf nodları da tedavi edilecekse bunlar da CTV içerisine dahil edilmelidir. Lenf nodları 1.5 cm'den büyük olduğunda %90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden mutlaka GTV içine alınmalıdır. Planlanan hedef

volüm (PTV) ve tedavi edilen volüm hesaplanırken tümörün ve normal organların solunumla hareketleri de göz önünde tutulmalıdır. Aktif solunum kontrolü (73), eş zamanlı tümör izleme sistemi (74) ve derin solunumda nefes tutma (75) gibi çeşitli sistemler bu belirsizliği azaltmak için değerlendirilmektedirler.

Konturlarının belirlenmesi gereken kritik organlar genellikle akciğerler, kalp, spinal kord, özofagus, karaciğer, brakiyal pleksus ve cilttir. İstenilen doz dağılımını sağlamak için başlangıçta ön/arka alanlar kullanılır, takiben açılı alanlar ve sonrasında daha da küçültülmüş volümde açılı alanlar kullanılır. Akciğer kanseri tedavisinde üç boyutlu konformal radyoterapi planlama örnekleri şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8. KHDAK tedavisinde üç boyutlu konformal radyoterapi planlama örnekleri.

Başlangıçtaki primer tümör ve nodal dokular için (PTV 1) 50 Gy doz; daha sonra primer tümör ve tutulu aynı taraf veya mediastinal lenf nodlarını içeren PTV 2 için 65-80 Gy doz verilir.

Doz dağılımı ve doz volüm histogramlarının analizi sırasında hedef volümün kapsanmasına ve belirli bir dozu alan normal doku volümünün ayarlamasına özellikle dikkat edilmelidir.

Akciğerlerin radyasyon tolerans dozunun düşük olması (20 Gy) nedeniyle elektif nodal doku ışınlaması ihmal edilerek veya primer tümör ve nodal volüm alanlarının elektif tedavisinde daha az doz verilerek normal akciğer dozu azaltılmaya çalışılmıştır (68, 76).

Üç-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda radyasyon pnömonisi açısından en önemli prognostik faktörler; tüm akciğerin aldığı volümün % 30'unun 20 Gy' den fazla olması, toplam ortalama akciğer dozu ve primer tümörün lokalizasyonudur (üst veya alt lob). Toplam akciğer volüm yüzdesinin 20 Gy' den fazla doz almasıyla pnömoni şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (77).

2.10. Tedavi Yan Etkileri

Akut ve Kronik yan etkiler olarak incelenir (78).

2.10.1. Akut Yan Etkiler

Akut toksisite (radyoterapi uygulanması esnasında veya tedavinin bitiminden 1 ay sonrasına kadar geçen sürede ortaya çıkan) özofajit, öksürük, cilt reaksiyonları ve yorgunluktan ibarettir.

Akut radyasyon özofajiti radyoterapinin 3. haftasında, yaklaşık 30 Gy dozda başlar. Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu özofagus sekellerini artırır. Akut özofajit tedavisinde mukozal anestezikler (visköz lidokain) ve irrite olmuş yüzeyleri kaplayan ajanlar (süspansiyon ve likid antiasitler) kullanılmaktadır. Likid analjezikler özellikle kombine kemoterapi ve toraks radyoterapisinde gereklidir. Semptomlar geçmezse ve beslenme durumu bozulursa nazogastrik tüp, geçici gastrostomi veya intravenöz hiperalimentasyon uygulamak yerinde olabilir. Özofajitle sıklıkla karışan moniliazis ekarte edilmelidir ve varsa da uygun tedavi verilmelidir (Nistatin).

Çoğunlukla şiddetli olmamakla birlikte öksürük (bronşiyal mukozal irritasyona bağlı) sık görülen bir yan etkidir. Antitüssif tedavi kodein fosfat ile birlikte veya olmaksızın genellikle etkilidir.

Radyasyon pnömonisinin akut fazının tedavisi yatak istirahati, bronkodilatörler ve kortikosteroid tedavisinden oluşmaktadır. Şiddetli vakalarda pozitif basınçlı oksijen kullanılabilir. Sekonder enfeksiyon olmadıkça antibiyotiklere gerek duyulmaz. Akut

semptomların kontrolünden sonra kortikosteroidler birkaç haftalık periyotta azaltılır. Steroidlerin ani kesilmesi akciğerin subklinik radyasyon hasarının aktivasyonuna yol açabilir.

Lhermitte sendromu % 10–15 hastada görülüp, geçicidir ve klinik önemi yoktur.

Megavoltaj tedaviyle cilt reaksiyonları hafiftir; topikal nemlendirici kremler ve merhemlerle kaşınma ve kuruluk gibi semptomlar giderilebilir.

2.10.2. Kronik Yan Etkiler

Kronik yan etkiler pnömoni ve pulmoner fibroz (semptomatik ve radyografik), özofagus darlığı, kardiyak sekeller (perikardiyal efüzyon, konstrüktif perikardit, kardiomyopati), spinal kord miyelopatisi ve brakiyal pleksopatiyi içermektedir.

RTOG çalışmalarında en sık yayınlanan yan etki, pnömoni (yaklaşık %10 grad II ve %4.6 grad III) ve pulmoner fibrozdur (yaklaşık %20 grad II, ve %8 grad III ve daha fazla).

Radyasyon pnömonisi için eşik doz değeri 20–22 Gy olup insidansı ve derecesi toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer volümüne bağlıdır.

Darlık, ülserasyon, perforasyon ve fistül oluşumu gibi uzun dönem özofagus problemleri yaklaşık %5–15 vakada görülür. Graham ve ark. 3-boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda özofagusa 55 Gy' den fazla doz verilmesiyle özofagus sekellerinin (darlık gibi) arttığını göstermiştir.

% 5 özofagus hasar insidansı için önerilen doz 30 fraksiyonda 63 Gy olup, 66.5 Gy (30 fraksiyon) verilmesi durumunda insidansı %50'ye çıkmaktadır. Geç özofagus komplikasyonları cisplatin kemoterapisiyle birlikte verilen brakiterapiyle artmaktadır.

Karboplatin ve konvansiyonel veya akselere fraksiyonasyon kombinasyonu sadece radyoterapiye göre artmış hematolojik ve özofagus morbiditesine yol açmaktadır.

Akciğer kanserinde radyoterapiye bağlı kardiyak yan etkiler az görülmekle birlikte en sık perikardit görülür. Çeşitli kemoterapi ilaçları, doksorubisin gibi, radyasyonla birlikte sinerjistik kardiyotoksisiteye yol açarlar. Bu ilaçlarla birlikte radyoterapi uygulanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Spinal kord miyelopatisi 1.8-2 Gy fraksiyonla 45 Gy dozdan fazla dozlarda oluşur. Toplam radyasyon dozu, ışınlanan kord uzunluğu ve fraksiyon şeması bunun oluşumunda önemli faktörlerdir.

2.11. Platin Bazlı İlaçlar

Bu grubun prototip ilacı olan sisplatinin (cis-diaminodikloroplatinyum) etkili bir kemoterapi ajanı olduğu Rosenberg' in 1960'da mürin modellerde yaptığı preklinik bir çalışmada gösterilmiştir (79). Daha sonraki çalışmalarda tümör büyümesini engelleyici etkinin DNA sentezinin ve transkripsiyonunun, DNA'da sarmal içi çapraz bağlarla inhibisyonu sonucunda gerçekleştiği gösterilmiştir (80,81). Platin bazlı bileşiklerin radyosensitizan yetenekleri ilk önce memeli olmayan sistemlerde gösterilmiştir (82,83). Bu daha sonra memeli modellerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (84,85).

İyonize radyasyon ve platin bileşiklerinin kombinasyonuyla gözlenen artmış hücre ölümünün altında yatan mekanizma net bilinmemekle birlikte mevcut kanıt bunun potansiyel olarak letal hasar tamiri inhibisyonu (86) ve hipoksik tümör hücrelerinin radyosensitizasyonu (87) aracılığıyla olduğunu öngörmektedir. Sisplatin yüksek bir elektron afinitesine sahiptir ve özellikle hidrate elektronlarla reaksiyona girmektedir. Sisplatin-serbest radikal aracılı sensitizasyon radyasyonun DNA ile etkileşiminden ortaya çıkan serbest elektronların temizlenmesinden oluşmaktadır. Platinyum ucunun redüksiyonu DNA hasarını tamir edilemeden sabitler. Radyasyon ve sisplatin arasındaki aditif etkileşim en iyi fraksiyone radyasyonda görülmektedir ki bu subletal hasar tamirinin inhibisyonuyla açıklanmaktadır.

2.12.Vinorelbin

VNB semisentetik bir vinca alkaloididir. Biyolojik etkisini tubuline bağlanarak gösterir ve mikrotubul oluşumunu engeller. Aksonal mikrotubullere etkisi, mitotik tubullere etkisinden azdır. Bu da ilaca bağlı nörotoksiteyi azaltır. Antitümör etkisi doz bağımlıdır. Klinik yarar sağlamak için 25 mg/m2 veya daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Yapılan faz 1 çalışmalar sonucu VNB'nin tedavi dozu daha önce tedavi almamış olgularda 30 mg/m2/hafta olarak önerilmiştir. En önemli doz kısıtlayıcı toksitesi nötropenidir (88). VNB'in KHDAK'inde tek başına etkinliği yapılan çalışmalarda %14-33 olarak bulunmuştur (89-93).

2.13. Taksanlar

Paklitaksel ve dosetakselin mitotik spindle inhibisyonu, mikrotübül montaj ve ayrılmasının engellenmesi ile olmaktadır (94). Her iki taksan hücresel tübülin polimerlerinin α-tübülin alt ünitesinin 31. amino asit sırasının N-terminaline bağlanır ve tübülin dimerleri ve mikrotübüller arasındaki dinamik dengeyi polimerize durum lehine bozarak polimerlerin stabilizasyonuna neden olurlar (94). Preklinik çalışmalar, dosetakselin tübülin bağlanma noktasına olan afinitesinin paklitakselden daha yüksek olduğunu ve in vitro sitotoksisitesinin daha fazla olduğunu gösterse de bu daha iyi klinik etkinlik şeklinde karşımıza çıkmamaktadır çünkü her iki ilacın toksisite profili farklıdır (95).

Taksanların radyosensitizan etkisinin altında yatan mekanizma hücre siklusunun G2\M fazında yaptıkları duraklamadır (96). İnsan akciğer kanseri (97) ve astrositom (98) hücre serileriyle yapılmış erken laboratuar çalışmalarında ışından önce uygulanan paklitakselin radyosensitizan etki gösterdiği görülmüştür.

Taksanların varsayılan diğer radyosensitizan etki mekanizmaları arasında apoptozu indüklemesi (99) ve tümör reoksijenizasyonunu artırma (99,100) sayılabilir. Dosetaksel kullanılarak yapılmış çalışmalarda, dosetakselin hem in vitro hem de in vivo modellerde hatırı sayılır bir radyosensitizan olduğu gösterilmiştir (101–103). Diğer yeni taksan veya taksan analoğu ilaçlarda radyasyonun etkisini artırıcı potansiyelleri açısından halen araştırmaların ilgi odağıdır (taksolter metro (104), epotilonlar (105) ve oral taksanlar (106).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nın 14.01.2011 tarih ve 91 no'lu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3. 1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya dahil olma kriterleri; Bilgilendirme onam formu okunduktan sonra metni imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda; 40–80 yaş arası olması, Karnofsky performans durumunun %70 veya daha fazla olması, sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış lokal ileri KHDAK tanılı olması, cerrahi rezeksiyon şansını yitirmiş olması, daha önceden radyoterapi tedavisi almamış olması, başka primer lezyonu olmaması, radyolojik (PA akciğer grafi veya toraks BT) olarak ölçülebilir hastalığa sahip olması, yeterli hematolojik (hgb>=10 gr/dl, NE >=2,0 plt >=100/nL) rezerve ve normal hepatik [serum bilirubin seviyesi= 1,5 X üst normal limit (ÜNL), ALT ve AST= 3 X ÜNL] ve renal fonksiyona (serum kreatinin= 1.5 X ÜNL) sahip olması kriterleri arandı. Başvuru anında plevral efüzyonu, supraklaviküler lenf nodu metastazı, N3 hastalık ve yukarıda sayılan özelliklerin dışındaki hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

3.2.Tedavi Öncesi Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesi değerlendirmesinde tam bir medikal hikâye (ağrı, öksürük, dispne, yutma güçlüğü, disfoni, sigara ve alkol alışkanlığı, son 6 ay içinde kilo kaybının olup olmadığı) alındı ve fizik muayene, PS değerlendirmesi, vücut yüzey alanının tayini, tam kan sayımı, ürogram ve biokimyasal rutin testleri de içeren laboratuar çalışmaları yapıldı. Rutin evreleme işlemi için her hastanın PA akciğer grafisi, toraks BT, batın US veya BT' si, beyin BT veya MR' ı ve gerekli olduğu durumlarda kemik sintigrafisi ve PET BT' si çekildi.

Eşzamanlı kemoradyoterapiye engel durumu olmayan hastalar çalışma gruplarından birine randomize olarak dahil edildiler.

3.3.Tedavi

Hastaların hepsi kemoterapi uygulaması kontrollü olacağı düşünülerek hospitalize edildi. Konformal RT lerine başlanacağı zaman tanılarına uygun eş zamanlı

kemoterapiler medikal onkoloji kliniğiyle konsülte edilerek veya konseyde görüşülerek başlandı.

Kemoradyoterapi sırasında uyulması gereken kurallar sözel olarak tedaviye başlarken ve haftalık vizitler sırasında hatırlatıldı. Bu kurallar günde 1000–1500 cc su içilmesi, alkol alınmaması, sigara içilmemesi, çok sıcak-soğuk içecek alınmaması, aşırı baharatlı ve sert gıdalar yenilmemesi, ilaçların düzenli olarak kullanılması şeklindeydi.İlaçlar randomize olarak RT ile eşzamanlı olarak başlandı. Tüm hastaların kliniğimizde rutin bir süreç olan haftalık hemogram, kısa biyokimya laboratuvar takipleri yapıldı.

Akciğer radyoterapisi için 32 hasta müracaat etti.2 hasta uygunluk kriterlerine uymadığı için çalışmaya toplam 30 hasta alındı. Hastalar iki grup halinde tedavi edildiler. Kemoterapi (Grup 1, n:15) ve (Grup 2, n:15) hastalarda radyoterapinin 1. gününde başlatıldı. Grup 1 hastalara 2 kür kemoterapi uygulandı. Grup 1 kemoterapi 21 günde bir 75 mg/m2 sisplatin (D1) 15 mg/m2 vinorelbin (D1,D8) içermekteydi. Sisplatin 1000 cc %0.9 izotonik içinde seyreltildikten sonra intravenöz yoldan 4 saatlik infüzyon seklinde, vinorelbin 100 cc %0.9 izotonik içinde seyreltildikten sonra intravenöz yoldan yarım saatlik infüzyon seklinde uygulandı. Kemoterapiden önce 2 amp KCl+ 1 amp MgSO4 1000 cc %0,9 izotonik içinde seyreltildikten sonra intravenöz yoldan 2 saatlik infüzyon seklinde ve öncesinde 1 amp deksametazon+ ranitidin+ granisetrondan oluşan premedikasyon verildi. Tedavi öncesi ve sonrası yeterli hidrasyon yapıldı. Kemoterapinin toksisite nedeniyle uygulanmasının düşünülmediği zamanlarda hastaya o hafta gerekli medikal tedavi uygulanarak yalnızca radyoterapi verildi. Grup 2 kemoterapi haftalık 45 mg/m2 paklitaksel, AUC2'den karboplatin içermekteydi. Paklitaksel 1000 cc %0,9 izotonik içinde seyreltildikten sonra intravenöz yoldan 1,5 saatlik infüzyon seklinde karboplatin 100 cc %0.9 izotonik içinde seyreltildikten sonra intravenöz yoldan yarım saatlik infüzyon seklinde uygulandı. Kemoterapiden önce 3 amp deksametazon + 1amp ranitidin + 1 amp granisetron + 1 amp feniramin maleat'dan oluşan premedikasyon verildi.

Radyoterapi lineer hızlandırıcı (Primus 2002) Siemens cihazıyla 6–18 MV enerjiler kullanılarak 1,8–2 Gy fraksiyon / günden haftanın beş günü toplam 60–68.4 Gy 6–7 hafta boyunca uygulandı. Radyoterapi sırasında GTV, gros primer tümörü ve tutulu

mediastinal lenf nodlarını 2–2,5 cm emniyet marjıyla saracak şekilde 3 boyutlu bilgisayarlı planlama ile belirlendi. Radyoterapi tekniği iki grup içinde aynıydı. Tedavi 4600 cGy olduğunda yalnızca görünen tümörü 1–1,5 cm marjla kapsayacak şekilde toplam 6600 cGy' e tamamlamak üzere boost tedavisine geçildi. Tedavi sırasında çoğunlukla AP-PA sahalar kullanıldı. Gerekli olduğunda standart veya özel bloklardan yararlanıldı. Grade 3–4 akut radyasyon pnömonisi gelişme riskini azaltmak üzere radyoterapi sırasında mümkün olduğu kadar 20 Gy doz alan total akciğer volümünü % 30'un altında, 30 Gy alan volümü de % 20'nin altında tutulması hedeflendi. Benzer şekilde spinal kordun 44 Gy, özofagusun da 12 cm' lık bölümü boyunca 66 Gy' in üzerine dozlara çıkmamasına özen gösterildi.

Özofajit başlar başlamaz (Grade 1) semptomatik tedavi (analjezik, proton pompa inhibitörü, steroid tedavi) verildi. Grade 3 özofajit geliştiğinde radyoterapiye ara verildi. Radyoterapi sırasında planlanan dozda herhangi bir modifikasyona ne sebeple olursa olsun gidilmedi.

3.4. Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Hastaların kemoradyoterapi öncesi çekilmiş toraks BT'lerinde tümör ve lenf nodu büyüklükleri ile kemoradyoterapi sonrası 2. ay kontrolünde çekilen toraks BT'lerinde tümör ve lenf nodu büyüklükleri ölçülerek tedavi yanıtları değerlendirildi.. Hastalarda yanıt değerlendirmesinde RECİST Kriterleri uygulanmıştır . Buna göre;

- Tam yanıt (TY): Hedef lezyonun kaybolması
- Kısmi yanıt (KY): Hedef lezyonun boyutunda en az % 30'luk azalma
- Progresif hastalık (PH): Hedef lezyon boyutunda % 20 ve daha fazla artış olması
- Stabil hastalık(SH): Ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyon olarak kabul edilmiştir (107).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi IBM-SPSS 19,0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Bağımlı Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesi Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplar arasında farkın değerlendirilmesi için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2009 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği' ne lokal ileri inoperabl KHDAK tanısıyla tedavi olmak üzere 32 hasta başvurdu. 1 hasta kemoterapi almak istemediği için 1 hasta da kardiyak kontrendikasyon nedeniyle çalışmaya dahil edilmediler.

Hastalar RT ile eş zamanlı sisplatin - vinorelbin kemoterapisi (Grup 1, n:15) RT ile eş zamanlı haftalık paklitaksel-karboplatin kemoterapisi (Grup 2, n:15) almak üzere iki gruba randomize edildiler. Çalışmada ortalama yaş aralığı 43–78 olup ortalama yaş 58.73±8.65 idi. Olguların hepsi erkek idi. TNM evrelemesine göre dağılım; evre IIIA 9 olgu (%30) ve evre IIIB 21 olgu (%70) şeklinde oldu. Skuamöz hücreli karsinom % 60 lık oranla (n:18) en sık histopatolojik alt tip olarak karşımıza çıktı. Diğer histopatolojik alt tipler sırasıyla 7 vakada alt tipi belli olmayan KHDAK (%23,3) ve 5 vakada adenokarsinom (%16,6) şeklindeydi. Hastaların %100'ünde özgeçmişinde sigara kullanımı, % 20' sinde aile hikâyesi vardı. Her iki grupta performans durumları, patolojik dağılım ve başlangıç semptomları yönünden benzer özellikler sergilemekteydiler. Kemoradyoterapi Grup 2'den 1 hasta haricinde hastaların tamamına uygulandı. Bu hasta KRT'nin 15.günü 32 Gy'de eksitus oldu. Grup 1 hastalara radyoterapi ile birlikte eşzamanlı olarak ortalama 2 kür kemoterapi, Grup 2 hastalara ise ortalama 6 kür kemoterapi verildi.

Tablo 4: Radyotereapi uygulanan olgu özelliklerinin kemoterapi rejimine göre dağılımı

	S-V grubu (X±SD) N=15	P-K grubu (X±SD) N=15
Yaş (yıl)	**60.8±6.0**	**56.7±10.4**
Sigara (yıl)	**36.0±9.2**	**33.9±12.1**
Takip süresi (ay)	**6.5±4.1**	**8.4±8.2**
RT dozu (Gy)	**63.3±2.9**	**61.1±10.0**
Giriş kilo (kg)	**71.3±10.5**	**72.0±13.0**
Çıkış kilo (kg)	**69.6±10.4**	**70.8±12.8**

Tablo 5: Tümör ve lenf nodu boyutundaki değişimin radyoterapi ile birlikte uygulanan kemoterapi rejimine göre dağılımı

LEZYON TİPİ	LEZYON BOYUTUNDA DEĞİŞİM (%)	RADYOTERAPİ ve KEMOTERAPİ S-V		RADYOTERAPİ ve KEMOTERAPİ P-K		TOPLAM	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
TÜMÖR	100 Azalma	1	6,7	2	13,3	3	10,0
	≥ 30 Azalma	12	80	11	73,3	23	76,7
	≥ 20 Artış	-	-	1	6,7	1	3,3
	<30 Azalma veya < 20 Artış	2	13,3	1	6,7	3	10,0
LENF NODU	100 Azalma			1	6,7	1	3,3
	≥ 30 Azalma	5	33,3	5	33,3	10	33,3
	≥ 20 Artış	-	-	-	-	-	-
	<30 Azalma veya < 20 Artış	10	66,7	9	60	19	63,3

Radyoterapi ve sisplatin-vinorelbin uygulanan grupta da tümör boyutları tedavi öncesi ve sonrasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p=0,001 Wilcoxon testi). Radyoterapi ve paklitaksel-karboplatin uygulanan grupta da tedavi öncesi ve sonrasına göre tümör boyutlarında istatistiksel fark saptanmıştır (p=0,001, Wilcoxon testi). Radyotera-

pi ve sisplatin-vinorelbin uygulanan grupta da lenf nodu boyutları tedavi öncesi ve sonrasına göre istatistiksel olarak farklıdır (p=0,002, Wilcoxon testi). Radyoterapi ve paklitaksel-karboplatin uygulanan grupta da tedavi öncesi ve sonrasına göre lenf nodu boyutlarında istatistiksel fark saptanmıştır (p=0,001, Wilcoxon testi). Radyoterapi sonrası tümör boyutundaki değişimde beraberinde uygulanan kemoterapi rejimine göre fark saptanmamıştır (p>0,05, Mann-Whitney U testi). Radyoterapi sonrası Lenf nodu boyutundaki değişimde, beraberinde uygulanan kemoterapi rejimine göre fark saptanmamıştır (p>0,05, Mann-Whitney U testi).

Grup 2'de 1 hastada karaciğer metastazı gözlenmiş olup Grup 1'de metastaz gözlenmemiştir. Çalışmada takip süresi 15 gün ile 24 ay arasında olup yanıt değerlendirmesi kemoradyoterapi sonrası 2. ay kontrollerine göre yapıldı. Bu takip süresi içinde hastaların % 20'si sağ kalırken ve % 80'ni eksitus oldu. Hematolojik ve non-hematolojik yan etkiler genel anlamda tolere edilebilir düzeyde karşımıza çıktı.

Grup 1'den 9 hastada (% 60) özofajit gelişti, bunların 6'sında (%66,7) Grad I, 3'ünde (%33,3) Grad II özofajit görüdü. Grup 2'den 9 hastada (% 60) özofajit gelişti, bunların 5'inde (%55,6) Grad I, 3'ünde (%33,3) Grad II, 1'inde (%11,1) Grad III özofajit görüldü.

Grup 1'den 6 hastada (% 40) nötropeni gelişti, bunların 3'ünde (%50) Grad I, 3'ünde (%50) Grad II nötropeni görüldü. Grup 2'den 6 hastada (% 40) nötropeni gelişti, bunların 5'inde (%83.3) Grad I, 1'inde (%16.7) Grad II nötropeni görüldü.

Grup 1'den 1 hastada (% 13.3) Grad II cilt reaksiyonu gelişti, Grup 2'den 2 hastada (% 13.3) Grad II cilt reaksiyonu gelişmiş,

Grup 1'den 1 hastada (%6,7) böbrek toksisitesi görülürken Grup 2'de hiç böbrek toksisitesine rastlanmadı.Yine Grup 1'de 1 hastada (%6,7) aritmi görülmüş olup Grup 2 'de aritmi gözlenmedi.

5.TARTIŞMA

Kanser sık görülen önemli mortalite, morbiditeye sebep olan ve ekonomik olarak yük oluşturan bir sağlık problemidir. Kanser oluşumu genetik, çevresel ve diyetin etyolojide yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Bu hastalıkta aile hikâyesi uzun zamandan beri bilinmekte olup genomik çalışmalardaki ilerlemeler ile altta yatan genetik sebepler tanımlanmaya başlamıştır. Klinik pratikte tüm kanserler içerisinde en çok ölüme yol açan kanser akciğer kanseridir ve bu kanserin oluşumu özellikle sigara içilmesi, genetik ve birçok çevresel faktörle ilişkilendirilmiştir (3,4).

Günümüzde evre 1 ve 2'de KHDAK'ın bilinen tek küratif tedavisi cerrahidir ancak tüm KHDAK olgularının % 30'dan azı tanı konulduğunda opere edilebilir sınırlarda olmaktadır. Evre III B olgularında ise standart tedavi yaklaşımı radyoterapi kemoterapi kombinasyonudur. KHDAK'lı olguların büyük bölümü tanı konulduğunda evre III ve IV'te olmaktadır (108). İleri Evre KHDAK'de yaşam süresi düşük olmasına rağmen, kombine kemoterapi ile ortalama yaşam süresinde, yaşam kalitesinde ve performans üzerinde anlamlı iyileşmeler sağlandığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (109-111).

KHDAK'de çeşitli kemoterapi ajanları denenmiş ve %8–20 objektif cevap oranları elde edilmiştir. Sisplatin içeren kombinasyonlarda bu oran %20-30'lara çıkmıştır. Kemoterapi metastatik KHDAK'de sağkalımı biraz artırmakla birlikte toksisite nedeni ile ileri evre KHDAK'de rutin kemoterapinin değeri tartışmalıdır (112,113). Ancak performansı iyi olgularda palyatif tedaviye göre sağkalım ve yaşam kalitesinde düzelme bildirilmektedir (114). 1970 ve 1980 yıllarında, metastatik KHDAK'li olgularda yapılan faz II çalışmalarında sisplatin, ifosfamid, mitomisin-C, vinblastin, vindesin gibi ilaçlar tek ajan olarak %15'in üzerinde cevap sağladığı gösterilmiştir. Çeşitli gruplar tarafından yapılan faz III sisplatin bazlı kemoterapi çalışmalarında, ortalama sağkalım süresi 6 ay, bir yıllık sağkalım oranı ise %15-20 olarak bildirilmiştir (115). Günümüzde, ileri ve metastatik evre KHDAK'li olguların tedavisinde, yeni kemoterapötik ilaçların tek veya kombine kullanımının yüksek aktivite göstermesi, araştırıcılar arasında bir iyimserlik havası doğmasına neden olmuştur. Le Chevalier ve arkadaşları, tek başına vinorelbin (30 mg/m2/hafta) ile %14 yanıt oranı, 31 hafta medyan sağkalım süresi, %30 bir yıllık

sağkalım oranı, sisplatin (120 mg/m2)-vinorelbin (30 mg/m2/hafta) kombinasyonu ile de %30 yanıt oranı, 40 hafta medyan sağkalım süresi, %35 bir yıllık sağkalım oranı sağlamışlardır (116). Myelosüpresyon, en önemli toksisite olarak bildirilmiştir. Sisplatin-vinorelbin kombinasyonunda hastaların %79'unda 3-4. derece myelosüpresyon gözlenmiştir**.** SWOG (Southwest Oncology Group) tarafından yapılan bir çalışmada sisplatin 100 mg/m2-vinorelbin 25 mg/m2/hafta kombinasyonu ile %25 yanıt oranı, 28 hafta medyan sağkalım süresi, %33 bir yıllık sağkalım süresi sağlanmıştır (117). Kurt ve arkadaşları opere edilemeyen, ileri evre KHDAK'li 38 olguda, 100 mg/m2 sisplatin 1. gün ve 30 mg/m2/hafta (1 ve 8. günler) vinorelbin ile %47 kısmi yanıt, 7 ay medyan sağkalım süresi elde etmişlerdir. Uyguladıkları 166 kür kemoterapinin %15'inde 3-4. derece nötropeni gelişmiş ve granülosit-koloni stimülan faktör ile kontrol altına almışlardır (118). Martoni ve arkadaşları, evre IIIA-B ve IV KHDAK'li olgularda 60 mg/m2 sisplatin ve 25 mg/m2/hafta vinorelbin (1 ve 8. günler) kombinasyonu ile %27 objektif yanıt oranı (%2 tam yanıt, %25 kısmi yanıt), 9.6 ay ortalama sağkalım süresi, %39 bir yıllık sağkalım oranı elde etmişlerdir (119). Bretti ve arkadaşları, 99 inoperabıl KHDAK'li olguda 80 mg/m2 sisplatin ve 25 mg/m2 vinorelbin (1 ve 8. günler) ile %28.3 objektif yanıt oranı elde etmişler ve %8 üç-dördüncü derece nötropeni görmüşlerdir (120). Depierrer ve arkadaşları, 231 olgu içeren tek başına vinorelbin ile sisplatin ve vinorelbin kombinasyonunun karşılaştırıldığı faz III çalışmasında objektif yanıt oranı (sırasıyla, %16 ve %43) ve progresyona kadar geçen sürede (sırasıyla 10 hafta ve 20 hafta) düzelme olduğunu ancak sağkalım süresinde (sırasıyla 32 hafta ve 33 hafta) bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (121)

Çalışmamızda radyoterapi ile uygulanan sisplatin–vinorelbin grubunda parsiyel ve tam cevapta toplamda %86.7' lik yanıt elde edildi. %13.3 stabil hastalık olarak değerlendirilirken progresyon saptanmadı. Lenf nodu yanıtında ise % 33.3 parsiyel yanıt gözlenirken % 66.7 stabil hastalık olarak değerlendirildi. 6 hastada (% 40) nötropeni gelişti, bunların 3'ünde (%50) Grad I, 3'ünde (%50) Grad II nötropeni görüldü. Tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesi gereken bir myelosupresyonla karşılaşılmadı.

Çeşitli yeni ajanların KHDAK'de etkili olduğu gösterilmiştir. Paklitaksel ile ileri evre KHDAK'de yapılmış çeşitli faz II çalışmalarda % 21–36 arası cevap oranları ve % 38–41 bir yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir (122–125). Karboplatin düşük objektif

cevap oranlarına rağmen (%9), sisplatin kombinasyonları ve analoglarının karşılaştırıldığı 5-kollu ECOG çalışmasında en yüksek 1 yıllık sağkalım oranlarını vermiştir. Karboplatin - etoposid kombinasyonunun standart sisplatin-etoposid tedavisi ile aynı cevap oranlarını sağladığı ve daha düşük toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (126). Paklitaksel- platinum analogları kombinasyonları ile faz I çalışmalarında KHDAK' de majör cevaplar elde edilmiştir (127).

Langer ve arkadaşları ileri evre KHDAK'de 24 saatlik paklitaksel infüzyonu + karboplatin ile % 62 cevap oranı ve % 54 bir yıllık sağkalım bildirmiştir (128). Aynı araştırmacı 1 saatlik paklitaksel infüzyonu ile benzer bir çalışma daha yapmıştır (129). Farklı paklitaksel-karboplatin dozları ile diğer çalışmalarda da %29–63 arası cevap oranları elde edilmiştir (125,130–134). Metastazın ve lokal nüksün önlenmesi için kombinasyonlarda optimum dozların belirlenmesi ve tedaviye radyoterapi eklenmesinin gerektiği öne sürülmektedir (114). Paklitaksel-sisplatin kombinasyonunun standart sisplatin-etoposid tedavisi ile karşılaştırıldığı 560 hastalık ECOG çalışmasında paklitaksel-sisplatin kombinasyonu ile daha yüksek cevap oranları ve daha uzun sağkalım elde edilmiştir (135). Gelecekte taksanlı kombinasyonların ağırlıkta olacağı ve yeni kombinasyonların bu grup ile olacağı düşünülmektedir (124). Çalışmalarda paklitaksel-karboplatin kombinasyonu ile genel olarak toksisitenin az olduğu, kemik iliği toksisitesinin doza bağlı olup kısa süreli ve koloni sitümülan faktörle kolayca kontrol edilebilir olduğu gösterilmiştir (134, 136–138).

Büyük Avrupa-Kanada çalışmasında paklitaksel infüzyon süresi kısaldıkça miyelotoksisitesinin azaldığı gösterilmiştir (139). Tüm bu nedenlerden dolayı bizde bu çalışmada paklitaksel-karboplatin kombinasyonunu ve paklitaksel'i 1,5 saatlik infüzyon şeklinde uygulamayı tercih ettik.

Çalışmamızda radyoterapi ile uygulanan paklitaksel –karboplatin grubunda parsiyel ve tam cevapta toplamda %86.6' lik yanıt elde edildi. % 6.7 (1 hasta) stabil hastalık olarak değerlendirilirken % 6.7 (1 hasta) progresyon saptandı. Lenf nodu yanıtında ise % 6.7 tam yanıt, % 33.3 parsiyel yanıt gözlenirken % 60 stabil hastalık olarak değerlendirildi. Bu gruptan 6 hastada (% 40) nötropeni gelişti, bunların 5'inde (%83.3) Grad I, 1'inde (%16.7) Grad II nötropeni görüldü. . Tedaviye ara verilmesi ya da kesilmesi gereken bir myelosupresyonla karşılaşılmadı. Trombositopeni hiç görülmedi.

Bunun nedeni paklitakselin mikrotübulus etkisi ile karboplatinin trombositopeni yapıcı etkisini azaltması olabilir (140). Yine paklitaksel infüzyon süresinin kısa tutulması avantaj olabilir (139). Maksimum koloni stimülan faktörsüz tolere edilebilecek dozun araştırıldığı bir çalışmada tek önemli problem olarak nörotoksisite gösterilmiştir (137). Başka bir çalışmada nörotoksisitenin doz sınırlayıcı olabileceği vurgulanmıştır (132). Çalışmamızın cevap değerlendirmesi süresi içinde hastalarda nörotoksisite bulgusuna rastlanmadı. Bunun nedeni uygulamanın 1.5 saat gibi nispeten kısa sürede yapılmış olması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak ileri evre KHDAK'nde sisplatin-vinorelbin ve paklitaksel-karboplatin kemoterapilerinin radyoterapi ile eşzamanlı olarak uygulanması ile elde edilen anlamlı yanıt tümörün lokal kontrolü açısından önemlidir. Her iki koldaki tedaviye yanıt oranlarının birbirinden farklı olmadığı görülmüştür. Kemoterapilerin seçiminde etki mekanizmaları yönü ile hasta için uygunlukları, beklenen tolerasyon ve yan etki profili, uygulama kolaylığı, uygulama süresi, maliyet gibi etkenler dikkate alınarak her hasta için ayrı değerlendirme yapılması uygun olacaktır. Sistemik kontrol açısından kemoradyoterapi sonrası uzun süreli takip yapılan kemoterapi rejimlerinin karşılaştırılacağı çalışmalar yararlı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1.Organization The World Healtly. The World Health Organization's Fight Against Cancer: Strategies That Prevent CaC. 2008; Available from: http://www.who.int/ cancer/ publicat/WHOCancerBrochure2007.FINALweb.pdf.

2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.

3. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1999 Jul 21;91(14):1194-210.

4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.

5. Detterbeck FC. Diagnosis and treatment of lung cancer, in An Evidence-Based Guide for the Practicing Physician. Phyledelphia, PA, WB Sounders, 2000.

6. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. Cancer 1992; 70:1102–1110.

7. Govindan R. Management of patients with non-small cell lung cancer and poor performance status. Curr Treat Options Oncol, 2003; 4:55–59.

8. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: Update 2003. J Clin Oncol, 2004; 22:330–353.

9. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst, 1996; 88,12101215.

10. Johnson DH, Turissi AT. Combined modality treatment for locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editors. Lung Cancer: Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000: 910–920.

11. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 417–423.

12. Schaake-Koning C, Van Den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 326: 524–530.

13. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. a meta-analysis. Ann Intern Med 1996; 125: 723–729.

14. Sause WT, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 2000; 117: 358–364.

15. Tortora GJ, Grabowski SR. Principals of anatomy and physiology, ed 9, New York, 2001, HarpersCollins Collage Publisher.

16. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1972;51:157–177.

17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. CA. Cancer J Clin 59:225–249

18. Faye MJ, Katherine MWP. Non-small cell lung cancer. In Hagop MK, Robert AW, Charles AK editors: MD Anderson Manual of medical oncology, Texas, 2006, Mc Graw-Hill.

19. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:1006-130.

20. 1993–1994, Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, 1997, Yayın No: 582, Ankara.

21.Mountain CF (1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111:1710–1717

22. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer.Chet 2003;123 (suppl):21s-49s.

23. Respiratory Health Effeets of Passive Smoking: Lung Cancer and other disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency;1992.

24. Rostmus PE: Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA The McGraw-Hill Companies 1998, 1706–25

25. Boffette P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: A multicenter study from Europe. J Natl Cancer Inst 1999; 91:697.

26. Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. BMJ 1997; 314:1860.

27. Lubin JH, Richter BS, Blot WJ. Lung cancer risk with cigar and pipe use. J Natl Cancer Inst 1984; 73:377.

28. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. J Natl Cancer Inst 2004; 96:853.

29. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men.N Engl J Med 1999; 340:1773.

30. Shapiro JA, Jacobs EJ, Thun MJ. Cigar Smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92:333.

31. Bach PB, Kattan MW, Thornguist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. J Natl Cancer Inst 2003;95:470–478.

32. Garfinkel L, Silverberg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. CA Cancer J Clin 1991;41:137–145.

33. States S, Got U. A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation. Washington DC: U.S.Department of Health and Human Services;1990.

34. Rostmus PE. Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA The McGraw-Hill Companies 1998, 1706–25.

35. Cohen MH. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In Straus MJ, editor: Lung cancer clinical diagnosis and treatment, New York,1977, Grune & Stratton.

36. Hall TC, editor: Paraneoplastic syndromes, Ann N Y Acad Sci 230:367377,1974.

37. Garland L, Beier R, Coulson W. The apparenr sites of origin of carcinomas of the lung. Radiology 1962;78:1-11.

38. Sagel SS, Aronberg DJ. Thoracic anatomy and mediastinum. In: Lee JKT, Sagel SS and Stanley RB, eds. Computed body tomography. NewYork: Raven Press, 1983:55.

39. Sagel SS. Special procedures in chest radiology. In: Sagel SS, ed. Saunders monographs in clinical radiology, vol. 8.Philadelphia: WB Saunders, 1976.

40. Grenier P, Dubray B, Cirette M. Preoperative thoracic staging of lung caneer: CT and MR evaluation. Diagnost Int Radil 1989; 1:23–28.

41. Farrell MA, McAdams HP, Hemdon JE, et al. Non-smail celllung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. Radiology 2000:215:886–890.

42. Lowe VJ, Naunheim KS. Positron emission tomography in lung cancer. Ann Thorade Surg 1998;65:1821- 1829.

43. Maron EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-smail cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 1999:212:803-809.

44. Vanuytsel U, Vansteenkiste JF, Stroobants SO, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDO-PET) Iymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-smail cell lung cancer. Radiother Oncol 2000;55:317–324.

45. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. Lung Cancer 1999:23:105-114.

46. Kalff V, Hicks RJ, MacManus M, et al. Clinical impact of (l8)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. J Clin Oncol 2001;19(1):111-118.

47. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung carcinoma. Am J Radiol 1974;120: 130.

48. Vincent T. DeVita, Jr Samuel Hellman, Steven A Rosenberg (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology, Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins. 2001: 917 -1018.

49. Rosell R (1998) The integration of newer agents into neoadjuvant therapy. Semin Oncol 25(suppl 8):24–27

50. Gandara DR, Lara PN Jr, Goldberg Z, Roberts P, Lau DH (2001) Neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. Anticancer Drugs 12(suppl 1):S5–S9

51. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Br Med J 311:899–909

52. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA (2007) Treatment of non small cell lung cancer, stage III B. Chest 132:266S–276S

53. Blackstock AW, Govindan R (2007) Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small- cell lung cancer. J Clin Oncol 25:4146–4152

54. Gervais R, Ducolone A, Lechevalier T et al (2005) Conventional radiation (RT) with daily carboplatin (Cb) compared to RT alone after induction chemotherapy (ICT) vinorelbine (Vr)-cisplatine (P): final results of a randomized phase III trial in stage III unresectable non small cell lung (NSCLC) cancer: study CRG/BMS/NPC/96 of the French Lung Cancer Study Group FNCLCC and IFCT (Abstract). J Clin Oncol 23:7016

55. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al (2004) Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer 46:87–98

56. Huber RM, Flentje M, Schmidt M et al (2006) Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. J Clin Oncol 24:4397–4404

57. Clamon G, Herndon J, Cooper R et al (1999) Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 17:4–11

58. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al (2005) Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95–01 Study. J Clin Oncol 23:5910–5917

59. Curran WJ, Scott C, Langer CJ et al (2003) Long-term benefits is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410 (Abstract 2499). Proc Am Soc Clin Oncol 22:621

60. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17:2692–2699

61. Belani CP, Choy H, Bonomi P et al (2005) Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: a

randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol 23:5883–5891

62. Gandara DR, Chansky K, Albain KS et al (2003) Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 21:2004–2010

63. Perez CA, Brady LW; Halperin EC, Rupert K.Schmidtulrich. Principles and Practise of Radiation Oncology: Lippincott Williams-Wilkins, USA, 2004; 34–286.

64. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-smail cell lung cancer. Lung Cancer 1999;26:137-142.

65. Krol ADG, Aussems P, Noordijk EM, et al. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996:34:297-302.

66. 97. Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung caneer. Radiother Oncol 1989;14: 89-94. Zhang HX, Yin WB, Zhang LJ, et al.

67. Armstrong J, McGibney C, et al. The impact ofthree-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2000;56:157–167.

68. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. 3-D conformal radiotherapy for lung cancer: The Washington University experience. In: Meyer JA, Purdy JA, eds. Frontiers of radiation therapy and oncology: 3-D conformal radiotherapy. Basel: Karger, 1996:188–198.

69. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-smail cell lung cancer. Radiother Oncol 1997;44: 17–22.

70. HaymanJA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using threedimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. J Clin Oncol 2001; 19: 127–136.

71. Seman S,van Somsen de Koste J, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1999:53:247–255.

72. 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 Radial Oncol Biol Phys 2000:48:10151024.

73. Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, et al. The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:911–919.

74. Shirato H, Shimizu S, Kunieda T, et al. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48: 1187-1195.

75. Mau D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1175–1185.

76. Sunyach MP, Falchero L, Poimmier P, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following threedimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: preliminary results, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:459–463.

77. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-smail cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999:45:323–329.

78. Jeffrey B, Ramaswamy G, Ritsuko K. In Perez CA, Brady LW, Halperin EC, editors: Principles and practice of radiation oncology, 4 thedition, Philadelphia, 2004, Lippincott W.W..

79. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko J, et al. Platinum compounds: a new class of potent anti tumour agent. Nature 1969;222:385–386.

80. Howle JA, Gale GR. Cis-dichlorodiammineplatinum (II): persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. Biochem Pharmacol 1970;19:2757–2762.

81. Taylor DM, Tew KD, Jones JD. Effects of cis-dichlorodiammine platinum (II) on DNA synthesis in kidney and other tissues of normal and rumour-bearing rats. Eur J Cancer 1976;12:249–254.

82. Richmond RC, Powers EL, et al. Radiation sensitization of bactetial spores by cis-dichlorodiammineplatinum (II). Radiat Res 1976;68:251.

83. Zimbrick JD, Aruni S, Richmond RC, et al. Studies on radiosensirization of Escherichia coli cells by cisplatinum complexes. Int J Radiat Oncol BioiPhys 1979;5: 1351–1354.

84. Szumiel I, Niah AHW, et al. The effect of combined treatment with a platinum complex and ionizing radiation on Chinese hamster ovary cells in vitro. Br J Cancer 1976;33:450.

85. Wodinsky I, Swiniarski J, Kensler CJ, et al. Combination radiotherapy and chemotherapy for P388 lymphocytic leukemia in vivo. Cancer Treat Rep 1974;4:73.

86. Carde P, Laval F, et al. Effect of cis-dichlorodiammine platinium II and x-rays on mammalian cell survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:929–933.

87. Stratford IJ, Williamson C, Adams GE, et al. Combination studies with misonidazole and a cis-platinum complex: cytotoxicity and radiosensitization in vitro. Br J Cancer 1980;41:517–522.

88-13. Krikarian A, Rahmani R, Bramet M et al. Pharmacokinetics and metabolism of navelbine. Semin Oncol 1989;16:21-5.

89. Depierre A, Lamarie E, Daubois G et al. A phase II study of navelbine in the treatment of non small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1991;14:115-9.

90. Furuse K, Kubota K, Kawehoro M et al. A phase II study of Vinorelbine, a new derivative of vinca alkaloid, for previously untreated advanced non small cell lung cancer. Lung Cancer 1994;11:385-91.

91. Hohneker JA. A summary of vinorelbine (navelbine) safety data from North American clinical trials. Semin Oncol 1994;21:42-7.

92. Gralla RJ, Kardinal CG, Otten MC et al. Vinorelbine in combination with cisplatin or mitomycin enhancing safety, efficacy and dose intensity. Lung Cancer 1994:11 (Suppl 1):119.

93. Depierre A, Chastong Cl, Quoix E et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non small cell lung cancer. A randomized trial. Ann Oncol 1994;5:37-42.

94. Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. Annu Rev Med 1997 ;48:353374.

95. Ringel I, Horwitz SB. Srudies with RP 56976 (Taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. J Natl Cancer Inst 1991;83:288–291.

96. Hall EJ. RadiobioLogy for the radiobiologist, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.

97. Choy H. Investigation of Taxol as potential radiation sensitizer. Cancer 1993; 71:3774–3778.

98. Tishler RB, et al. Taxol sensitizes human astrocyroma cells to radiation. Cancer Res 1992;52:3495–3497.

99. Milas L, Milas MM, Mason KA. Combination of taxanes with radiation: preclinical studies. Semin Radiat Oncol 1999;9: 12–26

100. Milas L, et al. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. Cancer Res 1995;55:3564–3568.

101. Amorino GP, Hamilton VM, Choy H. Enhancement of radiation effects by combined docetaxel and carboplatin treatment in vitro. Radiat Oncol Invest 1999;7:343–352.

102. Mansfield CM, Kimler BF, Henderson SD, et al. Development of normal tissue damage in the rat subsequent to thoracic irradiation and prior treatment with cancer hemotherapeuric agents. Am J Clin Oncol 1984;7:425–430.

103. Creane M, Seymour CB, Colucci S, et al. Radiobiological effect of docetaxel (Taxotere): a potential radiation sensitizer. Int J Radiat Biol 1999;75:731–737.

104. Yang LX, Wang HJ, Holton RA. In vitro efficacy of a novel chemoradiopotentiator: taxoltere metro. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:159–163.

105. Altmann KH, Wartmann M, O'Reilly T. Epothilones and related structures: a new class of microtubule inhibitors with potent in vivo antitumor activity. Biochim Biophys Acta 2000;1470:M79-M91.

106. Nicoletti MI, Colombo T, Rossi C, et al. IDN5109, a taxane with oral bioavailability and potent anritumor activity. Cancer Res 2000;60:842846.

107. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, ve ark. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors 2000; Journal of the National Cancer Institute: 92: 3.

108. Ginsberg RS, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Sr, Hellman S, Rosenberg SA; eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5 th ed. Philadelphia, PA: LippincottRaven; 1997:858–911.

109. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta analysis. Lancet 1993; 342:19–21.

110. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311: 899–909.

111. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable nonsmall-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1997;15: 2996–3018.

112. Grili R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced Non-small Cell Lung Cancer: How much benefit is Enough? J Clin Oncol 11:1866–1872, 1993.

113. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced Non-small Cell Cancer: A meta-analysis. Lancet 342: 19–21, 1993

114. Belani CP. Combined modality therapy for unresectable stage NSCLC: new chemotherapy combination. Chest 117 (4 suppl 1): 127–132, 2000.

115. Grallo RJ, Kris MG. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. Results of recent trials. Semin Oncol 1988;15 (Suppl 4):2-5.

116. Klastersky J. VP-16 and cisplatin in the treatment of non small cell lung cancer. Semin Oncol 1985;(Suppl 2)12: 17-20.

117. Depierre A, Lamarie E, Daubois G et al. A phase II study of navelbine in the treatment of non small cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1991;14:115-9.

118. Furuse K, Kubota K, Kawehoro M et al. A phase II study of Vinorelbine, a new derivative of vinca alkaloid, for previously untreated advanced non small cell lung cancer. Lung Cancer 1994;11:385-91.

119. Hohneker JA. A summary of vinorelbine (navelbine) safety data from North American clinical trials. Semin Oncol 1994;21:42-7.

120. Rapp EA, Pater JL, William A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients in the management of nonsmall cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1988;6:633-45.

121. Gralla RJ, Kardinal CG, Otten MC et al. Vinorelbine in combination with cisplatin or mitomycin enhancing safety, efficacy and dose intensity. Lung Cancer 1994:11 (Suppl 1):119.

122. Chang AY, Kim K, Glick J, et al. Phas II study of Taxol, merbarone and piroxatrone in stage IV non-small cell cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group results. J Natl Cancer Inst 85: 388–394, 1993.

123. Murphy WK, Fosella F, Winn RJ, et al. Phas II study of Taxol i patients with untreated advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 85: 384–388, 1993.

124. Rosell R, Gonzales JL, et al. Single agent Paclitaxel by 3-hour infusion in the treatment of NSCLC: Links Between p53 and K-ras Gene Status and chemosensitivity. Semin Oncol 22 (suppl 14): 12–18, 1995.

125. Belani CP. Paclitaxel and Docetaxel combinations in NSCLC. Chest 117 (4 suppl 1): 144–151, 2000.

126. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemptherapy versus single agents followed by combination chemptherapy in stage IV non-small cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Group. J Clin Oncol 7: 1602–1613, 1989.

127. Rowinsky EK, Gilbert M, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: A phase I and pharmacologic study. J Clin Oncol 9: 16921703,1991.

128. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and Carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A phase II toxicity, response, and survival analysis. J Clin Oncol 13: 1860–1870, 1995.

129. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel by 24 or 1 hour infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: the Fox Chase Cancer Center experience. Semin Oncol 22 (4 suppl 9): 18–29, 1995.

130. Natale RB. A phase I/II trial of combination paclitaxel and carboplatin in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: preliminary results of an ongoing syudy. Semin Oncol 22 (suppl 15): 34–37, 1995.

131. Belani CP, Aisner J, Hiponia D, et al. Paclitaxel and Carboplatin with and without filgrastrim support in patients with metastatic non-small cell lung cancer. Semin Oncol 22 (suppl 9): 7–11, 1995.

132. Langer CJ, McAleer CA, Banjo CA, et al. Paclitaxel by 1-h infusion in combination with carboplatin in advanced NSCLC. Eur J Cancer 36: 183–193, 2000.

133. Greco FA, Hainsworth JD. Paclitaxel-based therapy in NSCLC: improved third generation chemotherapy. Ann Oncol (suppl 5): 63–67, 1999 (abst.)

134. Greco FA, Hainsworth JD. One-hour paclitaxel plus carboplatin for advanced NSCLC. Oncology 12 (suppl 2): 71–73,1998 (abst.)

135. Bonomi P, Kim K, Chan A, Johnson D. Phase III trial comparing etoposide cisplatin versus Taxol with cisplatin G-CSF versus Taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. Proc Am Soc Clin Oncol 15: 382, 1996 (abst.)

136. Scagliotti GV, Crino L, Pozzi E, et al. Phase I/II dose finding study of Paclitaxel and Carboplatin in advanced NSCLC. Lung Cancer 25(2): 39–46, 1999.

137. Helsing M, Thaning L, Sederholm C, et al. Treatment with Paclitaxel 1-h infusion and carboplatin of patients in advanced NSCLC. A phase II multicenter trial. Joi L Cancer Study Group. Lung Cancer 24(2): 107–113, 1999.

138. Belani CP, Kearns CM, Zuhowsky EG, et al. Phase I trial, including phatmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination Paclitaxel and Carboplatin in patients with metastatic NSCLC. J Clin Oncol 17 (2): 676–684, 1999.

139. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: hight-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 12: 2654–2666, 1994.

140. Belani CP. Paclitaxel/Carboplatin regimen in advanced and metastatic NSCLC.8 Ö Balbay ve ark th World Conferance on Lung Cancer 11: 53, 1997 (abst.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA İKİ FARKLI KEMOTERAPİ KOLU İLE YAPILAN RADYOKEMOTERAPİ UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :02.07.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :01.03.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 01.03.2012
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN
Jüri üyesi : Yrd Doç.Dr.Orhan SEZEN
Jüri üyesi : Doç.Dr.Bedri SEVEN
Jüri üyesi : Doç.Dr.Kerim ÇAYIR
Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Burak ERDEMCİ
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖRSAL

Yrd. Doç. Dr. Orhan SEZEN
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Mart-2012
ERZURUM