

Bölüm 13: Akciğer Tümörleri

Bölüm Editörü: Ülkü Yılmaz

Pulmoner Nodüle Yaklaşım <i>Meral Gülhan, Yasemin Arı Yılmaz</i>	J1-J17
Akciğer Kanserinde Tarama <i>Meral Gülhan, Yasemin Arı Yılmaz</i>	J18-J37
Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi <i>Nazmi Bilir</i>	J38-J50
Akciğer Kanserinde Komorbiditeler <i>Berna Eren Kömürcüoğlu</i>	J51-J57
Akciğer Kanserinde Genetik ve Moleküler Değişiklikler <i>Mehmet Ali Ergün</i>	J58-J68
Akciğer Kanseri Patolojisi <i>Funda Demirağ</i>	J69-J107
Toraks Tümörlerinde Nükleer Tıp Yöntemleri <i>Özlem Özmen</i>	J108-J128
Akciğer Kanselerinde Tanı ve Evreleme <i>Ülkü Yılmaz, Pınar Akın Kabalak</i>	J129-J159
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri <i>Deniz Köksal</i>	J160-J168
Küratif Tedavi Adayı Hastalarda Preoperatif Fonksiyonel Değerlendirme <i>Figen Atalay</i>	J169-J180
Erken Evre Akciğer Kanseri Yaklaşımı: Cerrahi Bakış Açısı <i>Çağatay Tezel, İlker Kolbaş</i>	J181-J187

Erken Evre Akciğer Kanseri Yaklaşımı: Radyasyon Onkolojisi Bakış Açısı <i>Şükran Ülger</i>	J188-J197
Lokal İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Yaklaşım: Cerrahi Bakış Açısı <i>Akif Turna, Melek Ağkoç</i>	J198-J217
Lokal İleri Hastalıkta Yaklaşım: Radyasyon Onkolojisi Bakış Açısı <i>Serdar Özkök, Fatma Sert</i>	J218-J230
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları: Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler <i>Ufuk Yılmaz</i>	J231-J253
Akciğer Kanserinde İmmünoterapi <i>Zöhrab Abduev, Özden Altundağ</i>	J254-J265
Akciğer Kanserinde Pulmoner Rehabilitasyon <i>Ebru Karaçay Yeşiloğlu</i>	J266-J274
Malign Plevral Mezotelyoma <i>Güntülü Ak, Muhittin Akarsu</i>	J275-J321
Mediyastinal Tümörler <i>Derya Özaydın Kızılgöz</i>	J322-J334
Nöroendokrin Tümörler <i>Sibel Yurt, Mithat Fazlıoğlu</i>	J335-J352
Timik Tümörler <i>Tuba İnal Cengiz</i>	J353-J364
Hiperkalsemi <i>Tuba İnal Cengiz</i>	J365-J371
Dispne <i>Tuba İnal Cengiz</i>	J372-J380
Akciğer Kanserinde Aciller: Büyük Hava Yolu Darlığı <i>Ayperi Öztürk</i>	J381-J411
Akciğer Kanserinde Aciller: Malign Plevral Sıvı <i>Ayperi Öztürk</i>	J412-J422
Akciğer Kanserinde Aciller: Masif Hemoptizi <i>Ayperi Öztürk</i>	J423-J432

Paraneoplastik Sendromlar <i>Melahat Uzel Şener, Suna Kavurgacı</i>	J433-455
Pulmoner Metastazlar ve Cerrahinin Yeri <i>Soner Gürsoy, Serkan Yazgan</i>	J456-J479
Lenfoproliferatif ve Hematolojik Hastalıkların Akciğer ve Plevra Tutulmaları ve Pulmoner Tedavi Toksisiteleri <i>Pınar Akın Kabalak</i>	J480-J497
Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu <i>Yasemin Karabacakoğlu</i>	J498-J512
Akciğer Kanserinde Öksürük <i>Yasemin Karabacakoğlu</i>	J513-J526
Vena Cava Superior Sendromu <i>Yasemin Karabacakoğlu</i>	J527-J537

Pulmoner Nodüle Yaklaşım

Meral Gülhan
Yasemin Arı Yılmaz

Giriş

Pulmoner nodül, toraks görüntülemelerinde en sık saptanan bulgulardan birisidir. Günümüzde bilgisayarlı toraks tomografisinin (BT) yaygın kullanımı ile birlikte nodül görülme sıklığı daha da artmıştır (1). Toraks BT ile nodüller milimetrik boyutta iken tesbit edilebilmekte olup Amerika’da yapılan “Early Lung Cancer Project” (ELCAP) tarama çalışmasında BT ile, direk akciğer grafisine göre 3 kat fazla nodül saptanmıştır (2). Pulmoner nodüller birbirinden farklı yollarla tesbit edilebildiklerinden, prevalans için net bir rakam vermek mümkün değildir. Klinik uygulamalarda pulmoner nodüllerin saptanma şekilleri; 1) pulmoner semptomları olan bir hastaya yapılan radyolojik tetkikler, 2) pulmoner semptomu olmayan bir olguya başka amaçlarla çekilen görüntülemeler (travma, üst batin ve kardiyak görüntülemeler), 3) akciğer kanseri risk grubuna yapılan tarama programları, 4) kanser tanısı almış bir hastanın takibinde yapılan görüntülemeler olarak sınıflandırılabilir. Pulmoner nodüllerle ilgili, çap için eşik değerlerin ve tekniğin aynı olduğu, direk karşılaştırmalı bir çalışma olmamakla birlikte, büyük olgu serisi içeren, 32 çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, tarama çalışmalarında daha yüksek nodül prevalans rakamları olduğu görülmektedir. Rastlantısal nodül prevalansı ortalama %15 (%2–%24) iken tarama çalışmalarında ortalama %33 (%17–%53)’dür (3).

Pulmoner nodül, malign ya da benign birçok nedenle olabilmekle beraber akciğer kanserinin erken evre radyolojik bulgusu olma olasılığı taşıması nedeni ile büyük klinik öneme sahiptir. Nodül aşamasında tanı konulan akciğer kanserlerinde kür oranları çok yüksek ve nodülün büyüklüğü ile sağ kalım oranları direk ilişkili olduğundan, nodüllerin doğru yönetilmeleri hayati önem taşır.

Tarama yapılan riskli olgularda saptanan nodüllere yaklaşım, akciğer kanserinde tarama bölümünde yer almaktadır. Bu bölümde sadece rastlantısal pulmoner nodüllere yaklaşım ele alınacaktır. Sırası ile pulmoner nodül tanımı, malignite olasılığının hesaplanması, farklı olgulara yaklaşım algoritmaları ve tanı yöntemleri aktarılacaktır.

Pulmoner Nodül Tanımı

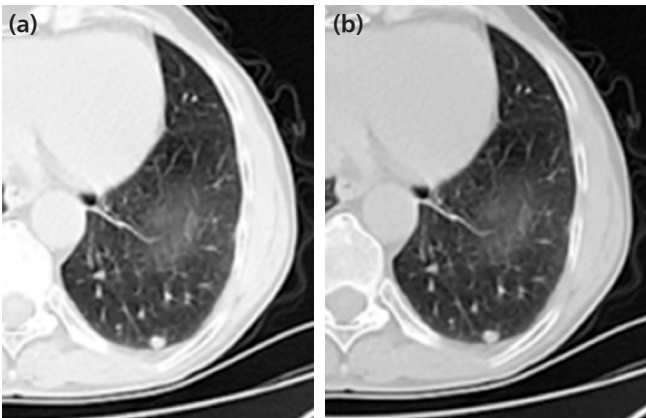
Görüntüleme yöntemlerinde yaşanan gelişmeler doğrultusunda, pulmoner nodül tanımı ve tiplendirmesi de değişiklik göstermiştir. Güncel algoritmalarda bu tanımlar ve tiplendirmeler büyük önem taşımaktadır.

Genel Tanım: Akciğer parankimi ile çevrili, sınırlı, ≤ 3 cm çapında, yuvarlak opasitelere pulmoner nodül denmektedir (4). Zaman içinde plevra ile temas halinde olan lezyonlar da bu tanımın içine alınmıştır (**Şekil 1**). Nodüller solid ya da buzlu cam komponent içerebilir.

Solid komponent: Nodülün bronkovasküler yapıları örten kısmı.

Buzlucam komponent: Nodülün zeminden daha yoğun fakat altındaki vasküler yapıları örtmeyen kısmı.

Solid Nodül: Tamamı solid komponentten oluşan fokal opasitelerdir (**Şekil 1**).



Şekil 1: Sol alt lobda plevraya komşu 8 mm, solid karakterli, düzgün konturlu soliter pulmoner nodül. (a) Aralık 2016, (b) Ocak 2019. Büyüme izlenmemekte olup, bu özellikler benign karakterde nodül ile uyumludur.

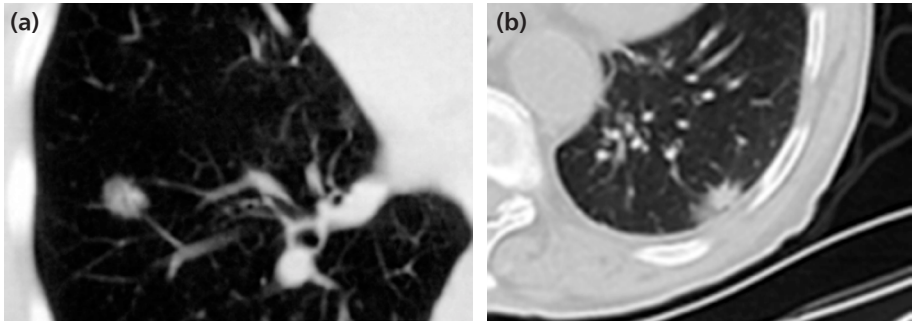
Subsolid Nodül: Kısmisolid ve saf buzlu cam nodülleri kapsar.

Kısmisolid nodül: Solid ve buzlu cam komponenti bir arada olan fokal opasitelerdir (**Şekil 2**).

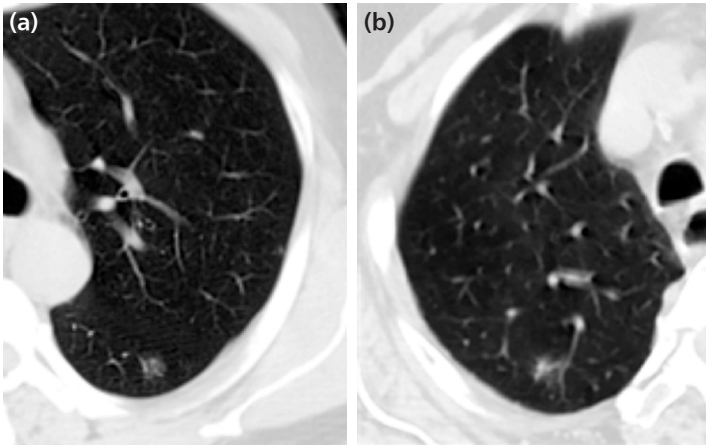
Saf buzlu cam nodül (nonsolid nodül): Vasküler yapıları örtmeyen, tamamı buzlu cam dansitesinde fokal opasitelerdir (**Şekil 3**) (5).

Malignite Olasılığını Değerlendirme

Saptanan her nodülde malignite olasılığı hesaplanmalı ve bu doğrultuda nasıl bir



Şekil 2: Kısmi solid yapıda subsolid nodül örnekleri; **(a)** Sağ alt lob anterior bazal segment yerleşimli, solid alan <6 mm. **(b)** Sol alt lob posterior bazal segment yerleşimli, solid alan 6 mm.



Şekil 3: Saf buzlu cam nodül örnekleri; **(a)** Sol alt lob superior segment, **(b)** sağ üst lob posterior segment yerleşimli.

yaklaşımında bulunulacağına karar verilmelidir. Verilecek başlıca kararlar aşağıda sıralanmıştır.

- Benign olduğuna karar verip ileri tetkik ve takibe gerek duymamak
- BT ile takibe almak
- İleri tetkik yapmak
 - o Başka görüntüleme yöntemlerine başvurmak
 - o Cerrahi dışı biyopsi yapmak
- Cerrahi yaklaşımda bulunmak
- Kesin tanı konmadan tedavi başlamak

Bu kararın doğru verilmesi, hastayı riske atacak ya da maliyeti artıracak gereksiz bir işlem yapmamak, öte yandan tedavi edilebilir bir hastalığı atlayıp hastanın hastalığına bağlı mortalite riskini artırmamak açısından büyük önem taşımaktadır.

Onlarca çalışmada malignite olasılığını belirlemede yardımcı olabilecek klinik ve radyolojik risk faktörleri araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu retrospektif vaka serileridir ve bunların sonucunda farklı risk modelleri oluşturulmuştur. Bazı özellikler malignite riskini belirlemede daha anlamlı bulunmuştur (3).

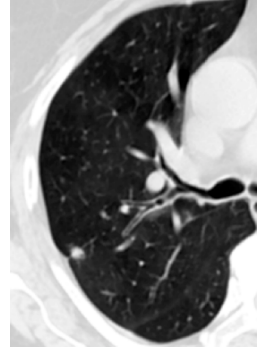
Klinik Risk Faktörleri: Farklı çalışmalarda ileri yaş, sigara içiyor ya da daha önce içmiş olmak, sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre, sigara içme miktarı (paket-yıl olarak), diğer solunumsal karsinojenlerle temas (asbest, radon), ailede kanser öyküsü, daha önceye ait kanser tanısı, amfizem ya da fibrozis gibi kronik akciğer hastalıkları ve hemoptizi varlığı malignite olasılığını artıran klinik risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Radyolojik Risk Faktörleri: Nodül çapının büyük olması, spiküle kontur özelliği (**Şekil 4**), buzlu cam varlığı (**Şekil 5**), plevraya olan mesafenin > 10 mm olması, pleval çekinti (**Şekil 5**), vasküler bağlantı, üst lob lokalizasyonu, malign büyüme hızı, hava bronkogramı varlığı, lenfadenopati ve kavite duvarı kalınlığı, kalınlaşan hava kisti duvarı (**Şekil 6**) üzerinde çalışılan, malignite olasılığını artıran, belli başlı radyolojik parametrelerdir (6–11).

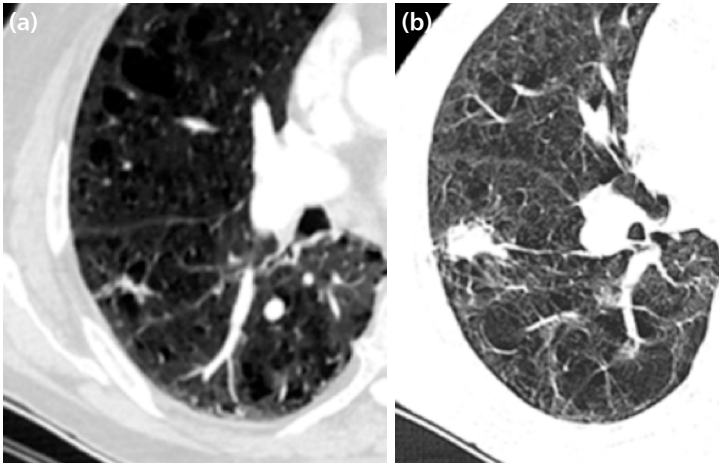
Radyolojik olarak benign olasılığını artıran özellikler kalsifikasyon varlığı (**Şekil 7**), düzgün kontur (**Şekil 1**), kavitasyon, satellit lezyon ve perifissürel (**Şekil 8**) lokalizasyondur. Perifissürel nodüller büyüse bile malign olduğu anlamına gelmediği tarama çalışmalarında görülmüştür (12). Nodül atenüasyonunun ölçülmesi kalsifikasyon veya yağ varlığını daha iyi değerlendirmek için önemlidir. Atenüasyon ölçümleri parankim penceresinde ve ince kesitlerde yapılmalıdır (13).



Şekil 4: Sağ alt lob lateral bazal segmentte çapı büyük (28 mm) ve spiküle konturlu malign karekterde nodül.

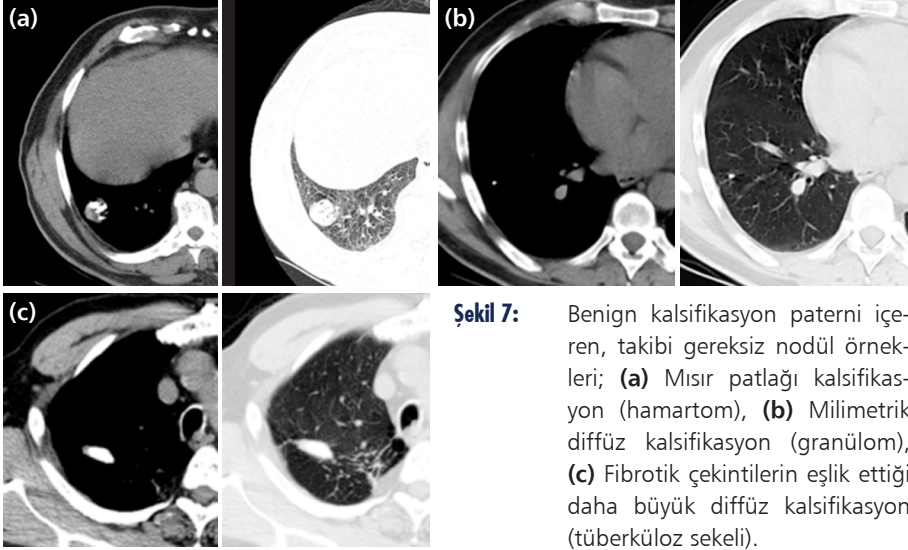


Şekil 5: Sağ üst lob posterior segmentte küçük olmakla beraber plevrada çekinti yapmış, subsolid yapıda, malignite riski taşıyan nodül.



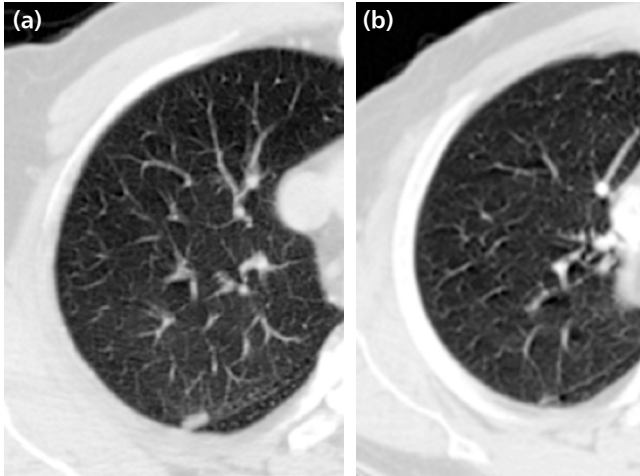
Şekil 6: Kalınlaşmış kist duvarı malignite riski için uyarıcı olmalı. (a) Sağ alt lob anterior segmentte, duvarı kalın kistik lezyon, (b) 2 yıl sonra çekilen tomografide aynı lokalizasyonda malign radyolojik özelliklere sahip büyümüş düzensiz nodüler lezyon.

İki ya da daha fazla çalışmada, çok değişkenli analizlerde, mükerrer olarak malignite için belirleyici olduğu gösterilmiş 4'ü klinik, 5'i radyolojik olmak üzere toplam 9 kriter mevcuttur. Bunlar; 1) yaş, 2) halen ya da daha öce sigara içiyor olmak, 3) sigara paket-yıl miktarı, 4) daha öncesine ait akciğer dışı kanser öyküsü mevcudiyeti, 5) nodül çapı, 6) spikülasyon, 7) üst lob lokalizasyonu, 8) plevral çekinti, 9) malign büyüme hızıdır (3).



Şekil 7: Benign kalsifikasyon paterni içeren, takibi gereksiz nodül örnekleri; **(a)** Mısır patlağı kalsifikasyon (hamartom), **(b)** Milimetrik diffüz kalsifikasyon (granülom), **(c)** Fibrotik çekintilerin eşlik ettiği daha büyük diffüz kalsifikasyon (tüberküloz sekeli).

Volümün ikiye katlanma süresi (çapta yaklaşık %26 artış) malign solid nodüller için çoğu zaman 100–400 gün arasındadır. Primer adenokanser ilişkili subsolid nodüllerin büyüme hızları çok daha yavaştır, 3–5 yıla uzayabilir (14,15). Bu nedenle solid nodüllere göre daha aralıklı ve uzun süre takip gerektirirler.



Şekil 8: Fissür yerleşimli nodüller genellikle büyümüş lenf nodu ile ilişkili olup benign niteliktedir. Başlangıçta izlenen fissür komşuluğunda lezyonda **(a)** üç ay sonra yapılan kontrolde **(b)** gerileme izlenmekte.

Benign lezyon için en belirleyici radyolojik özellikler ise difüz, santral, laminer veya mısır patlağı kalsifikasyon ile perifissürel yerleşimdir (3).

Malignite olasılığının doğru değerlendirilebilmesi için radyolojik bulguların doğru değerlendirilmesi, bunun için de doğru BT tekniği kullanılmış olması önemlidir. Fleischner Derneği rehberinde, çekilen BT'nin ince kesit olması, koronal ve sagittal kesitlerin bir arada değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (11). Kesit kalınlığı >1.5 mm olduğunda solid-kısmisolid nodül ayırımında hata yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalar radyologlar arasında solid subsolid nodülleri raporlamada ciddi farklılıklar olduğunu göstermektedir (16). Kalın kesit BT'lerde solid nodül, subsolid olarak değerlendirilebilir. Ayrıca benign nodül özellikleri olan yağ dansitesi ve kalsifikasyonlar görülemeyebilir. Koronal ve sagittal kesitler bir arada değerlendirildiğinde ise skar dokusu, fissürde yerleşmiş lenf nodu, gerçek nodülden kolaylıkla ayırt edilebilir. Başlangıç BT'si ince kesit değil ise ilk kontrolün daha erken dönemde doğru teknikle yapılması önerilmektedir. Daha iyi değerlendirme yapmak için kontrastlı BT kullanılmasına gerek yoktur. Takiplerde, kümülatif hasta radyasyon dozunu azaltmak için, düşük doz BT ile çekim yapılması önerilmektedir.

Saptanan nodüllerin büyüklüğü, malignite olasılığını belirlemede en önemli faktörlerden birisidir. Büyüklük ölçülürken tek çap, iki çapın (en kısa ve en uzun) ortalaması ya da hacim hesabının kullanılması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Fleischner Derneği, manuel ölçümler için ortalama çapı, otomatik ya da yarı otomatik teknikle kullanılabilir ise hacim ölçümünü alternatif olarak önermektedir. Hacim ölçümünün daha güvenle tekrarlanabilir olması nedeniyle tercih edilebileceğini belirtmektedirler (11). Hollanda-Belçika, akciğer kanseri düşük doz BT tarama çalışması "NELSON"da hacim ölçümü ile takip yapılmış, yaklaşık 10.000 nodül ölçümü sonucunda, 6 ve 8 mm nodül çapının, 100 ve 250 mm³ nodül hacmine denk geldiği görülmüştür (17).

Rastlantısal olarak nodül saptanan olgularda malignite olasılığı, yukarıda belirtilen kriterler kullanılarak geliştirilmiş, farklı risk analiz modelleri ile hesaplanabilir. Bu modellerin başlıcaları; Bayesian method, Mayo Klinik modeli, Veterans Administration modeli, Brock Üniversitesi modeli ve "American College of Chest Physicians" (ACCP) risk modelidir (3). Günümüzde sık kullanılan modellerden birisi subsolid nodülleri de kapsayan Brock Üniversitesi modelidir. Bu modelde kullanılan kriterler ileri yaş, kadın cinsiyet, ailede akciğer kanseri öyküsü, amfizem varlığı, büyük nodül çapı, üst lob lokalizasyonu, kısmisolid nodül tipi, düşük nodül sayısı ve spikülasyonudur (6). Fleischner Derneği ise en son rehberinde ACCP risk modelini önermektedir (15). Bu modelde düşük risk ifadesi, <%5 malignite olasılığı için kullanılmıştır. Kriterler ise genç yaş, sigara içmiyor olmak, küçük nodül çapı, düzgün kenar özelliği, üst lob dışında yerleşmiş olmasıdır (18). Fleischner derneği rehberinde, ACCP orta

(%5–65) ve yüksek (>%65) malignite riski birlikte yüksek risk olarak alınıp algoritma oluşturulmuştur (15). ACCP yüksek risk kriterleri; ileri yaş, yoğun sigara maruziyeti, büyük nodül çapı, irregüler veya spiküler kontur ve üst lob lokalizasyonudur. Orta risk kriterleri ise düşük ve yüksek risk kriterlerinin bazılarının birlikte olmasıdır (18).

Nodüllerin solid ya da subsolid olmasına ve malignite risklerine göre nasıl yaklaşımda bulunulacağına dair farklı rehber önerileri mevcuttur. Bu rehberlerden insidental nodüller için geliştirilen en yeni ve en çok kullanılanı Fleischner Derneği'nin 2017 yılında güncellediği rehberdir. Fleischner Derneği, torasik radyologlar, göğüs hastalıkları uzmanları, göğüs cerrahları, patologlar, ve ilgili diğer uzmanlardan oluşan uluslararası multidisipliner grubun ortak görüşü ile rehber oluşturmuştur. Yeni ortaya çıkan bilgiler ve tecrübeler doğrultusunda önceki rehberde değişiklikler yapılmıştır. Solid ve subsolid nodüller için ayrı ayrı algoritmalar verilmiştir (15).

Solid Nodüllere Yaklaşım

Günümüzde toraks BT'nin yaygın kullanımı ile çok sık karşılaştığımız milimetrik solid nodüller büyük oranda benign nedenlere bağlıdır. Fleischner Derneğinin eski rehberinde <4 mm nodüllere takip önerilmemekte iken son rehberde bu eşik değer <6 mm ye çıkarılmıştır ve 3 gruba ayırarak [<6 mm (<100 mm³), 6–8 mm (100–250 mm³), >8 mm (>250 mm³)] algoritma oluşturulmuştur (Tablo 1a, b).

Soliter, Kalsifiye Olmayan <6 mm Solid Nodül: Tarama çalışmalarında yüksek riskli olgularda bu grup için malignite riskinin <%1 olduğu görülmüştür (6,17). Düşük riskli kişilerde saptanan nodüllerin malignite oranı ile ilgili yeterli veri olmamakla beraber, yapılan epidemiyolojik çalışmalardan, genç yaş ve sigara içmeyenlerin akciğer kanseri gelişim riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir (19). Bu nedenle bu grup olgular için önerilen, rutin takibe gerek olmadığıdır. Sadece yüksek riskli olgularda saptanan, şüpheli morfolojideki bazı nodüllerde (spiküle konturlu ve/veya üst lob lokalizasyonlu), malignite riski %1–5 arasında olduğu için 12 ay sonra bir kontrol yapılabileceği belirtilmektedir. Bu olgularda BT kontrolüne karar verirken hastanın komorbiditeleri ve tercihi de önem taşımaktadır. Daha erken BT kontrolü, nodül malign olsa bile görülebilir bir büyüme beklenmediği için önerilmemektedir. Burada ki tek istisna, başlangıç BT'sinin teknik açıdan yetersizliği ve anksiyetesi yüksek hasta varlığıdır.

Soliter, Kalsifiye Olmayan 6–8 mm Solid Nodül: Düşük riskli hastalarda önerilen, nodülün genişliği, morfolojisi ve hasta tercihine bağlı karar verilerek 6–12 ay

Tablo 1: Fleischner Derneği, solid (A) ve subsolid (B) nodüllere yaklaşım algoritmaları (15)

(A) Nodül tipi	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	8 mm (>250 mm ³)
Solid Tek			
Düşük risk	Rutin takip gereksiz	6-12. ayda BT, sonra 18-24. ayda kontrol BT için değerlendirir	3 ayda kontrol BT, PET-BT veya doku örneği için değerlendirir
Yüksek risk	12 ay sonra BT kontrolü için değerlendirir*	6-12. ayda BT, sonra 18-24 ayda tekrar BT	3 ayda kontrol BT, PET-BT veya doku örneği için değerlendirir
Solid Multipl			
Düşük risk	Rutin takip gereksiz	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda kontrol BT için değerlendirir**	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda kontrol BT için değerlendirir**
Yüksek risk	12 ay sonra kontrol BT için değerlendirir	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda tekrar BT**	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda tekrar BT**
(B) Nodül tipi	<6 mm	≥6 mm	Yorum
Subsolid tek			
Buzlu cam	Rutin takip gereksiz	6-12 ayda sebat ediyor mu amaçlı kontrol BT, sonra her 2 yılda bir toplam 5 yıl BT takibi	Bazı şüpheli <6 mm nodülleri 2 ve 4.yıllarda kontrol BT için değerlendirir. Büyüme olan yada solid alan gelişen nodülleri rezeksiyon için değerlendirir.
Kısmi solid	Rutin takip gereksiz	3-6 ayda sebat ediyor mu amaçlı kontrol BT, değişmemiş ve solid alan <6 mm ise yılda bir, 5 yıl süre ile BT kontrolü	Sebat eden ve ≥6 mm solid alanı olan nodüller malignite için yüksek şüpheli olarak değerlendirilmelidir.
Subsolid multipl	3-6 ayda BT, stabil ise 2 ve 4. yıllarda BT kontrolü için değerlendirir	3-6 ayda ilk BT, sonra en şüpheli nodüle göre yaklaşım	Saf buzlu cam <6 mm multipl nodüller genellikle benignidir. Seçilmiş yüksek riskli olguları 2 ve 4. yıllarda kontrol BT için değerlendirir.
*Şüpheli morfolojiye sahip nodül, üst lob lokalizasyonu veya ikisinin birden varlığında. **En şüpheli nodüle göre yaklaşımda bulun, BT kontrol aralığı nodül büyüklüğü ve riskine göre değişebilir. Not: Bu öneriler, tarama yapılan, immüsuprese ya da bilinen malignitesi olan olgular için geçerli değildir.			

arasında ilk kontrolün yapılmasıdır. Çoğu durumda tek kontrol yeterlidir. Morfoloji şüpheli ve stabilite kesin değil ise sonra ki 6–12 ay içinde ikinci kontrol gerekebilir. Bu nodüllerde malignite riski çok düşük olduğu için tüm olgularda geleneksel, rutin 2 yıl takibe gerek yoktur. Bazı solid kanserlerin de çok yavaş büyüyebildiği yayınlanmış olmakla beraber, bunun teknik açıdan uygun olmayan kalın kesit BT'lerin kullanıldığı çalışma sonuçları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (15). Daha yeni çalışmalarda 2 yıl stabilitenin benign nodüller için güvenilir olduğu ve daha kısa ya da uzun periodlarla takip kararı için risk faktörleri ve nodül morfolojisinin göz önüne alınmasının uygun olduğu bildirilmektedir (17). Bu nedenle iyi tanımlanmış solid ve benign morfolojide ki nodüllerde 12–18 aydan sonra BT takibine gerek olmadığı görüşüne varılmıştır. Subsolid nodüller için daha uzun takip gerekir. Sonuç olarak 6–8 mm solid nodüllerde yüksek riskli olgularda ilk kontrol 6–12 ay, sonraki kontrol 18–24 aylarda yapılması önerilmektedir. Tarama çalışmalarında bu nodüllerin malignite riski %0.5–%2 olarak bildirilmiştir (6,20). Yine bu olgularda da interval kişisel risk faktörleri ve hasta tercihinin göre değişebilir. Nodül stabilitesinin kesin olmadığı olgularda ilave takip gerekebilmekle beraber çoğu olguda 2 BT yeterli olmaktadır.

Soliter, Kalsifiye Olmayan >8 mm Solid Nodül: Bu olgulara 3 ay sonra kontrol BT, pozitron emisyon tomografi (PET)-BT, doku örneği ya da kombinasyonları önerilmektedir. Nodül büyüklüğü, morfolojisi, komorbiditeler ve diğer faktörler hangisi ya da hangilerinin yapılacağına karar vermekte dikkate alınmalıdır. Büyüyen bir nodül olması durumunda ya da morfolojik özellikleri şüpheli nodül varlığında invazif ya da invazif olmayan ileri tetkikler gerekir.

Multiple Kalsifiye Olmayan Solid Nodüller: Tamamı <6 mm nodüller için rutin takibe gerek yoktur. Bunlar çoğu zaman enfeksiyon kalıntısı granülomlar ya da intrapulmoner lenf nodları gibi benign lezyonlardır. Yüksek riskli hastalarda 12 ay sonra takip düşünülebilir. Bu öneriler metastaz kaynağı olabilecek bilinen ya da şüphelenilen malignitesi olmayan hastalar içindir. Enfeksiyon kliniği var ve immünsüprese hasta ise aktif enfeksiyonlar da dikkate alınmalıdır. Gerekirse erken takip yapılabilir.

En az bir nodül 6 mm veya daha büyük ise 3–6 ay sonra takip önerilir. 18–24 ay sonra kontrol ise risk olasılığına göre opsiyoneldir. Eğer daha büyük ve şüpheli bir nodül var ise takip bu nodül özelliklerine göre soliter nodül takip önerilerindeki gibi yapılmalıdır. Daha çok alt zonlarda ve periferel, düzgün kenarlı nodüllerin olduğu olgularda bilinen bir tümör olmasa da metastaz dikkate alınmalıdır. Bunlarda genellikle 3. ay kontrolünde büyüme izlenir (21).

Tarama çalışması "NELSON"un sonuçları analiz edildiğinde multiple nodül sayısı <5 ise primer akciğer kanseri riski daha yüksek bulunmuştur. Beş ve üzeri sayıda

nodül varlığı ise daha çok granüloamatöz lezyonlarla ilişkili bulunmuştur (22). Dominant nodüle göre yaklaşımda bulunulmalı, takipte yeni nodül gelişip gelişmediğine dikkat edilmelidir. Dominant nodül en büyük değil en şüpheli olan nodüldür.

Subsolid Nodüllere Yaklaşım

Soliter, <6 mm, Saf Buzlu Cam Nodül: Rutin takibe gerek yoktur. Bu nodüller çok sık görülmektedir ve tamamının takibi gereksizdir. Asyalılarda yapılan çalışmada sonuçlarından bu lezyonların malign transformasyonu <%1 oranında görüldüğü için yeni rehberden takibe gerek olmadığına karar verilmiştir (23). Sınırdan büyüklükte (6 mm'ye yakın), şüpheli morfolojideyse veya başka risk faktörleri var ise farklı yaklaşımda bulunulabilir.

Soliter, ≥6 mm, Saf Buzlu Cam Nodül: Takip önerilmektedir. İlk kontrol 6–12 ayda, sonrasında 2 yıl ara ile 5 yıla kadar BT takibi gerekmektedir. Nodülün sebat edip etmemesi önemlidir. Benign lezyonlar zaman içinde kaybolmaktadır. Önceden ilk kontrolün 3 ay sonra yapılması önerilirken, yapılan çalışmalarda bu tür yavaş büyüyen lezyonların erken takibinin sonuçlara katkısının olmadığı görülmüş ve son rehberde ilk kontrol süresi 6–12 aya uzatılmıştır (15). Bir tarama çalışmasında 57496 olguda %4.2 (2392) saptanan bu lezyonların sadece 73'ünde adenokanser gelişmiştir. Ortalama 19 ayda, %26 oranında solid komponent ortaya çıkmıştır. Ortalama 25 ayda ise malignite gelişmiş, bunların tamamı erken evre olup %100 sağkalım elde edilmiştir. Bu sonuç bu olgulara daha konservatif yaklaşılabilceğini 6–12 aydan önce kontrole gerek olmadığını göstermiştir (14). Büyüme hızı çok yavaş olan bu lezyonlarda 5 yıl takip güvenli bulunmuştur (24–26).

Saf buzlu cam nodüller >10 mm ise ve içinde hava kabarcıkları (bubbly lucencies) varsa invazif kanser gelişme riski daha yüksektir (27,29). Bu olgularda sebat edip etmediği ya da büyüüp büyümediğine dair daha erken kontrol gerekebilir (30,31).

Soliter, <6 mm, kısmi solid nodüller: Rutin takip önerilmemektedir. Pratikte bu çaptaki nodüllerin solid kısmını güvenilir şekilde ölçmek mümkün değildir ve saf buzlu cam nodüller gibi takip önerilmektedir (15).

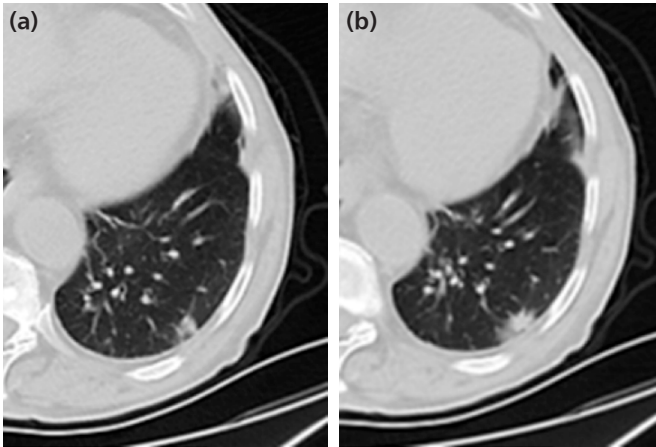
Soliter, ≥6, Solid Komponent <6 mm, Kısmi Solid Nodüller: 3–6 ayda kontrol sonrasında minimum 5 yıl yıllık takip önerilmektedir. Malign olasılığı yüksek nodüllerdir. Solid alan <5 mm olanlar, invazif kanserden çok, adenokarsinoma in-situ veya minimal invazif adenokarsinom riski taşır (31,32). Enfeksiyona bağlı olup kısa

sürekli takipte kaybolabilirler (35). Bu nedenle 3–6 ayda persistan olup olmadığına bakılmalıdır. Persistan lezyonlar özellikle solid içeriğin büyüüp büyümediğine dair 5 yıl takip edilmelidir (31).

Şüpheli morfolojiye (lobule kontur veya kistik komponent varlığı) sahip, büyüyen solid komponent veya solid komponent >8 mm ise PET-BT, biyopsi veya rezeksiyon önerilmektedir. Solid komponentin büyüklüğü invazif tümör ve metastaz riskini direk artıran bir bulgudur. >5 mm solid komponent lokal invazyon olasılığı ile koreledir (6,32,34–37). Yeni evrelemede T faktöründe eşik değer olarak alınmıştır (28). **Şekil 9**'da çapı ve solid içeriği büyüyen, karsinoma insitu ya da minimal invazif adenokanserden invazif kansere dönüşen malign karakterde nodül ile uyumlu olgu örneği görülmektedir.

Multipl, <6 mm Sub-Solid Nodüller: Enfeksiyon varlığı ön planda düşünülmelidir. 3–6 ay sonra sebat edip etmediği kontrol edilmelidir. Sebat ediyor ise klinik duruma da bakarak 2 ve 4. yıllarda stabilitesini değerlendirme için kontrol yapılmalıdır. Bu lezyonların atipik adenomatöz hiperplazi ya da adenokarsinoma insitu olma olasılığı mevcuttur (14).

Multipl, En Az Bir Tanesi ≥ 6 mm Subsolid Nodüller: Yaklaşım en şüpheli nodül dikkate alınarak yapılmalıdır. Öncelikle infeksiyöz olaylar düşünülüp 3–6 ay



Şekil 9: Sol alt lobda posterior bazal segmentte solid alanı <5 mm olan subsolid nodül (a). 24 ay sonra çekilen tomografide çapta ve solid alanda büyüme izlenmekte (b). Bu seyir malign nodül, invazif adenokansere dönüşümle uyumludur.

sonra sebat edip etmediği kontrol edilmelidir. Sebat ediyor ise multipl primer adenokarsinom olasılığı mevcuttur.

Tanı İçin Kullanılan Yöntemler

Pozitron Emisyon Tomografi: 18-Florodeoksiglukoz (FDG) PET görüntülemenin toraks BT ile kombine değerlendirilmesi, malign-benign nodül ayırımında, sık kullanılan, noninvazif, önemli bir tetkiktir. Metabolik durumu ortaya koyduğu için malignite tanısında PET'in duyarlılığı toraks BT'den daha yüksektir (38). Yapılan bir meta-analizde duyarlılığı %97, özgüllüğü %78 oranında bulunmuştur. Adenokanserlerde (minimal invazif), karsinoid tümörlerde, <8 mm invazif tümörlerde yalancı negatif, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklara bağlı nodüllerde ise yalancı pozitif sonuç verebileceği unutulmamalıdır (39). Yapılan bir çalışmada negatif prediktif değer %96, pozitif prediktif değer %84 olarak bildirilmiştir (40). Eş zamanlı olarak evrelemeye de katkı sağladığı için, malignite olasılığı diğer yöntemlerle çok yüksek saptanan direk opere edilebilecek olgularda da operasyon öncesi, evreleme amaçlı yapılması önerilmektedir.

İnvazif Yöntemler: İnvazif yöntemin doğru kullanımında ve seçiminde işlemin ulaşılabilirliği ve merkezin deneyimi önemlidir. Transtorasik biyopsi deneyimli ellerde etkili yaklaşımlardan birisidir, %90'nın üzerinde tanısal doğruluk oranlarına sahiptir (41). Fakat çok küçük nodüllerde ve buzlu cam nodüllerde önemli kısıtlamaları vardır. Yetersiz örnek ve yalancı negatif sonuçlar potansiyel sorunlardır (42,43). Kanama ve pnömotoraks komplikasyonları bronkoskopik yöntemlerden daha yüksektir (44,45). Konvansiyonel fleksible bronkoskopi pulmoner lezyonların tanısında güvenilir bir yöntem olmasına rağmen görüntüleme alanında ki kısıtlılık nedeni ile pulmoner nodüllerde tanı başarısı düşüktür. Son yıllarda radial probe endobronşiyal ultrasonografi (R-EBUS) tekniği ile bu kısıtlılıkta gelişme sağlanmıştır. Birçok periferik nodül görüntülenebilmekte ve daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir (46). Tomografi eşliğinde transtorasik biyopsi ve R-EBUS ile alınan bronkoskopik biyopsilerin tanısal doğruluğunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, R-EBUS ile %65 oranında toplam tanısal doğruluk oranı elde edilmiş, bu oran transtorasik biyopsinin tanısal doğruluğundan daha düşük olmakla beraber 1/2 iç kısımda yerleşmiş nodüllerde daha üstün olduğu gösterilmiştir (47). Bronskopik biyopsilerde rehberlik sağlayan önemli yöntemlerden birisi de elektromagnetik navigasyondur. İlk kez 2004 yılında onay almış, o tarihten itibaren yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte, kullanıldığı merkez ve eğitimli kişi sayısında ve başarı oranlarında giderek artış gözlenmiştir. Bu yöntemler tanı ile birlikte evrelemeye de katkı sağlıyorlar (48).

Bu yöntemlerle sonuç elde edilemeyen ya da yüksek malignite riski nedeni ile direk rezeksiyon kararı alınan seçilmiş hastalarda, minimal invazif cerrahi ile akciğer koruyucu teknikler tanı ve tedavi amaçlı kullanılabilir (49,50). Video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) nodül rezeksiyonu için en uygun minimal invazif cerrahi yöntemlerden birisidir. Çok küçük, plevraya uzak nodüller ve palpe edilemeyen buzlu cam nodüllerin rezeksiyonunda cerrah sıkıntı yaşayabilmektedir. Burada preoperatif ya da intraoperatif olarak nodülü lokalize etmeye yönelik farklı işlemler yardımcıdır. Toraks BT eşliğinde metilen mavisi ya da renkli kollajen enjeksiyonu bu yöntemlerden kolay uygulanır olanlardır. Parankime hızla yayılmaları bu işlemlerin en önemli sorunudur (51,52). İntraoperatif endoskopik USG denenmiştir fakat %40'lara varan yalancı negatif sonuçlar nedeniyle uygulamaya girememiştir (53). Meme lezyonlarında uzun süredir kullanılan telle işaretleme, akciğer lezyonlarında da kullanılan bir diğer önemli işaretleme yöntemidir. Farklı modifikasyonları denenmektedir (54). Telin yerinden çıkması ameliyat süresini uzatabilmekte ve bazen torakotomiye geçilmesine neden olabilmektedir (55). İdeal yöntemi bulmak için çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak; pulmoner nodüller, prevalansı yüksek, malignite riski nedeni ile hastayı ve doktoru strese sokan, farklı disiplinlerin birlikte çalışmasını gerektiren, önemli bir klinik sorundur. Bu olgulara yaklaşımda en doğru kararın alınması için, klinik ve radyolojik risk faktörleri multidisipliner konseylerde kişiye özel değerlendirilmelidir (56,57).

KAYNAKLAR

1. Alpert JB, Ko JP. Management of Incidental Lung Nodules. *Current Strategy and Rationale. Radiol Clin N Am* 2018; 56: 339-51.
2. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
3. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70: 794-8.
4. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200: 327-31.
5. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697-722.
6. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369: 910-9.
7. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; 132: 1932-8.

8. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007; 242: 555-62.
9. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 848-54.
10. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.
11. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung NC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of incidental Pulmonary nodules Detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284: 228-43.
12. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* 2012; 265: 611-6.
13. Goodsitt MM, Chan HP, Way TW, Schipper MJ, Larson SC, Christodoulou EG. Quantitative CT of lung nodules: dependence of calibration on patient body size, anatomic region, and calibration nodule size for single- and dual-energy techniques. *Med Phys* 2009; 36: 3107-21.
14. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Yang ZG, Maruyama Y, Watanabe T. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252-9.
15. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y, Xu DM, et al. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Radiology* 2015; 277: 555-64.
16. van Riel SJ, Sánchez CI, Bankier AA, Naidich DP, Verschakelen J, Scholten ET, et al. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose CT images and its effect on nodule management. *Radiology* 2015; 277: 863-71.
17. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1332-41.
18. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: 93-120.
19. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5626-45.
20. Shin KE, Lee KS, Yi CA, Chung MJ, Shin MH, Choi YH. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT: long-term follow-up using volumetry. *Respirology* 2014; 19: 921-8.
21. Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol* 1996; 6: 596-606.
22. Peters R, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Van Ooijen PM, De Bock GH, Oudkerk M. Prevalence of pulmonary multi-nodularity in CT lung cancer screening and lung cancer probability. *Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America; 2015. p. 111.*
23. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, Tsuchida T, Tsuta K, Maeshima AM, et al. Solitary pure ground-glass nodules 5 mm or smaller: frequency of growth. *Radiology* 2015; 276: 873-82.
24. Aoki T. Growth of pure ground-glass lung nodule detected at computed tomography. *J Thorac Dis* 2015; 7: 326-8.

25. Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, Usami N, Hatooka S, Yatabe Y, et al. How long should small lung lesions of ground- glass opacity be followed? *J Thorac Oncol* 2013; 8: 309-14.
26. Lim HJ, Ahn S, Lee KS, Han J, Shim YM, Woo S, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules 10 mm in diameter at CT scan: histopathologic comparisons and prognostic implications. *Chest* 2013; 144: 1291-9.
27. Hwang IP, Park CM, Park SJ, Lee SM, McAdams HP, Jeon YK, et al. Persistent pure ground-glass nodules larger than 5 mm: differentiation of invasive pulmonary adenocarcinomas from preinvasive lesions or minimally invasive adenocarcinomas using texture analysis. *Invest Radiol* 2015; 50: 798-804.
28. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee HJ, Wi JY, Kang CH. Invasive pulmonary adeno- carcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differ- entiation by using CT features. *Radiology* 2013; 268: 265-73.
29. Xiang W, Xing Y, Jiang S, Chen G, Mao H, Labh K, et al. Morphological factors differentiating between early lung adenocarcinomas appearing as pure ground-glass nodules measuring 10 mm on thin-section computed tomography. *Cancer Imaging* 2014; 14: 33.
30. Choi WS, Park CM, Song YS, Lee SM, Wi JY, Goo JM. Transient subsolid nodules in patients with extrapulmonary malignancies: their frequency and differential features. *Acta Radiol* 2015; 56: 428-37.
31. Lee JH, Park CM, Lee SM, Kim H, Mc-Adams HP, Goo JM. Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5 mm or smaller: their natural course and predictors of interval growth. *Eur Radiol* 2016; 26: 1529-37.
32. Cohen JG, Reymond E, Lederlin M, Medici M, Lantuejoul S, Laurent F et al. Differentiating pre and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT- features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 738-44.
33. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee CH, Lee HJ, Kim KG, et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology* 2010; 255: 242-51.
34. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007; 245: 267-75.
35. Hwang EJ, Park CM, Ryu Y, Lee SM, Kim YT, Kim YW, et al. Pulmonary adenocarcinomas appearing as part- solid ground-glass nodules: is measuring solid component size a better prognostic indicator? *Eur Radiol* 2015; 25: 558-67.
36. Liao JH, Amin VB, Kadoch MA, Beasley MB, Jacobi AH. Subsolid pulmonary nod- ules: CT-pathologic correlation using the 2011 IASLC/ATS/ERS classification. *Clin Imaging* 2015; 39: 344-51.
37. Saji H, Matsubayashi J, Akata S, Shimada Y, Kato Y, Kudo Y, et al. Correlation between whole tumor size and solid component size on high-resolution computed tomography in the prediction of the degree of pathologic malignancy and the prognostic outcome in primary lung adeno- carcinoma. *Acta Radiol* 2015; 56: 1187-95.
38. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE, Lowe VJ, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2008; 49: 179-85.
39. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-24.
40. Bar-Shalom R, Kagna O, Israel O, Guralnik L. Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomogra- phy/computed tomography. *Cancer* 2008; 113: 3213-21.

41. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 244-85.
42. Kim HK, Shin BK, Cho SJ, Moon JS, Kim MK, Kim CY, et al. Transthoracic fine needle aspiration and core biopsy of pulmonary lesions. a study of 296 patients. *Acta Cytol* 2002; 46: 1061-8.
43. Kothary N, Lock L, Sze DY, Hofmann LV. Computed tomography-guided percutaneous needle biopsy of pulmonary nodules: impact of nodule size on diagnostic accuracy. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 360-3.
44. Wen Y, Wenkui S, Qian L, Yanwen Y, Tangfeng LV, Junli Z, et al. Diagnostic Accuracy of CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy for Solitary Pulmonary Nodules. *PLoS One* 2015; 10: e0131373.
45. Fielding DI, Chia C, Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, Brown IG, Steinke K. Prospective randomised trial of endobronchial ultrasound-guide sheath versus computed tomography-guided percutaneous core biopsies for peripheral lung lesions. *Intern Med J* 2012; 42: 894-900.
46. Steinfurt DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial. *Respir Med* 2011; 105: 1704-11.
47. Wang W, Yu L, Wang Y, Zhan Q, Chi C, Zhan P, et al. Radial EBUS versus CT-guided needle biopsy for evaluation of solitary pulmonary nodules. *Oncotarget* 2018; 9: 15122-31.
48. Kalanjeri S, Gildea TR. Electromagnetic Navigational Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Nodules. *Thorac Surg Clin* 2016; 26: 203-13.
49. Kohno T, Fujimori S, Kishi K, Fujii T. Safe and effective minimally invasive approaches for small ground glass opacity. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 2114-7.
50. Lynch JE, Zwischenberger JB. Is a smaller resection a smaller operation? *Chest* 2011; 139: 481-2.
51. Mun M, Kohno T. Efficacy of thoracoscopic resection for multifocal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass opacities of 20 mm or less in diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 877-82.
52. Asamura H, Kondo H, Naruke T, Tsuchiya R, Wakao F, Kaneko M, et al. Computed tomography-guided coil injection and thoracoscopic pulmonary resection under roentgenographic fluoroscopy. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1542-4.
53. Wicky S, Mayor B, Cuttat JF, Schnyder P. CT-guided localizations of pulmonary nodules with methylene blue injections for thoracoscopic resections. *Chest* 1994; 106: 1326-8.
54. Shennib H, Bret P. Intraoperative transthoracic ultrasonographic localization of occult lung lesions. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 767-9.
55. Kohi MP, Naeger DM, Kukreja J, Fidelman N, LaBerge JM, Gordon RL, et al. Preoperative CT-Guided percutaneous wire localization of ground glass pulmonary nodules with a modified Kopans wire. *J Thorac Dis* 2013; 5: 31-4.
56. Plunkett MB, Peterson MS, Landreneau RJ, Ferson PF, Posner MC. Peripheral pulmonary nodules: preoperative percutaneous needle localization with CT guidance. *Radiology* 1992; 185: 274-6.
57. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 363-72.

Akciğer Kanserinde Tarama

Meral Gülhan
Yasemin Arı Yılmaz

Giriş ve Konunun Önemi

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser olması ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer alması nedeni ile çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 yılı istatistiklerine göre tüm kanserlerin %11.6'sını akciğer kanseri oluşturmuş, 1 yılda 2.093.876 kişi akciğer kanseri tanısı almış, 1.761.007 kişi akciğer kanseri nedeni ile yaşamını kaybetmiştir (1). Ülkemizde de akciğer kanseri en sık görülen kanserdir. Türkiye Akciğer Kanseri Haritası Projesi çalışmasına göre yılda yaklaşık 30.000 yeni akciğer kanseri olgusuna tanı konulması öngörülmektedir (2). Akciğer kanserli olguların beş yıl sağ kalım oranlarında, uzun yıllardır, tedavi üzerine yapılan çok sayıda çalışmaya ve yeni geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen belirgin bir artış sağlanamamıştır. Gelişmiş ülkelerde %15 civarı, ülkemizde ise %9'dur (2,3). Düşük sağ kalım oranlarının en önemli nedeni tanıda gecikmedir.

Akciğer kanserli olgular genellikle öksürük, ağrı, kilo kaybı gibi semptomlar geliştikten sonra tanı almaktadır. Bu semptomların geliştiği hastalar çoğu zaman ileri evrededir ve tedavi sonuçları başarısızdır. Tanıda gecikme sorunu gelişmiş ülkelerde de mevcut olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tarama başlamadan önceki yıllara ait rakamlara bakıldığında olguların sadece %16'sının lokal hastalık evresinde yakalandığı görülmektedir (3). Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi istatistik verilerine göre ise ülkemizde akciğer kanserli olgular %14.8 oranında erken evrede tanı almaktadır (4).

Akciğer kanseri etiolojisinde sigaranın rolü, 1950'li yıllardan bu yana bilinen, çok önemli ve tartışmasız bir konudur. Olguların %85–90'ında sigara kullanımı söz

konusudur (5,6). Bu nedenle akciğer kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında en önemli strateji sigara ile mücadele olmalıdır. Sigara ile etkili mücadele içinde olan gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri mortalitesinde sağlanan azalma bunun en güzel kanıtıdır (3,7). Ne yazık ki sigara tüketim oranları dünya genelinde hala çok yüksektir. Sigarayı bırakmış kişilerde de akciğer kanseri riski uzun yıllar çok yüksek seyrederek, sonrasında azalmakla birlikte hiçbir zaman içmemiş kişinin düzeyine inmez (8).

Korunmada istenen başarının sağlanamaması, tedavide başarısızlık ve mortalite rakamlarındaki yükseklik, akciğer kanserinde tarama ve erken tanıyı önemli kılmaktadır. Akciğer kanserinin birçok özelliği taramanın etkili olabileceğini işaret etmektedir. Bunlar; yüksek morbidite ve mortalite oranları, yüksek prevalans, iyi tanımlanmış risk faktörlerinin varlığı, bazı tiplerinde hastalığın gelişiminde uzun preklinik faz olması ve erken evrede tedavinin daha etkili olmasıdır. Hastalığın klinik gidişi evreye bağlıdır. Beş yıl sağ kalım oranları akciğer kanseri TNM evrelemesi 8.versiyonuna göre; evre IA1'de %92, EvreIA2'de %83, EvreIA3'de %77 bulunmuş olup tümör çapı ile sağkalım doğrudan ilişkilidir. Evre IVA ve IVB'de 5 yıl sağkalım oranları sırası ile %10 ve %0'a düşmektedir (9). Kolon, serviks ve meme kanserlerinde tarama çalışmalarının başarı ile sonuçlanması akciğer kanserinde de etkin bir tarama programının mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla çalışmalar uzun yıllardır devam etmektedir. Günümüzde tüm dünyada uygulamaya girmiş kitle tarama yöntemi olmamakla birlikte düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile tarama, etkinliği gösterilmiş ve bazı ülkelerde kullanıma girmiş tek tarama yöntemidir (10). Bu bölümde geçmişten günümüze tüm tarama yöntemleri ve güncel uygulamalar ele alınacaktır.

Geçmişten Bugüne Tarama Yöntemleri

Akciğer Grafisi ve Balgam Sitolojisi ile Tarama

İlk tarama çalışmaları 1970'li yılların sonlarında, akciğer grafisi ile yapılmaya başlamıştır. Yılda bir akciğer grafisi kontrolü ile yapılan bu çalışmaların bazılarında balgam sitolojisi de kullanılmıştır. Bugüne kadar akciğer grafisi \pm balgam sitolojisi ile yapılan randomize tarama çalışmalarının hiçbirisinde mortalitede azalma elde edilememiştir (11,12). Mayo Akciğer Projesi tarama çalışmasında akciğer grafisi daha sık kullanılmış (6 yıl süre ile 4 ayda bir akciğer grafisi ve balgam sitolojisi) yine de mortalitede azalma olmamıştır (13).

Akciğer kanserinde yıllık akciğer grafisi ile taramanın da araştırıldığı son çalışma olan "Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Over Kanseri Tarama Çalışması" (Prostat Lung Colorectal Ovarian-PLCO), 154.942 kişiyi kapsayan büyük bir çalışmadır. Bu çalışma-

nın akciğer kanseri kolunun uzun dönem takip sonuçlarında da mortalitede azalma gösterilememiştir (14). PLCO çalışması akciğer grafisinin tarama amaçlı kullanılması konusuna son noktayı koyan çalışma olmuştur.

Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi İle Tarama

Bilgisayarlı tomografi (BT) pulmoner nodül saptamada akciğer grafisine göre çok daha duyarlıdır, milimetrik nodülleri kolaylıkla saptayabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi tekniğinde gelişmeler, daha düşük radyasyon maruziyeti ile daha yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilmesine imkan sağlamıştır. Normal BT ile 7 mSv olan radyasyon dozu, düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile 1.5 mSv'dir. Bu konuda yapılmış ön çalışmalar BT ile akciğer grafisine kıyasla daha çok nodül ve kanser tanısı konulabileceğini göstermiştir (15–17).

Gözlemsel çalışmaların başarıya ulaşması, DDBT ile randomize kontrollü çalışmaları başlatmıştır. Bir tanesi ABD'de ("National Lung Screening Trial" (NLST)'), 7'si Avrupa'da yürütülen 8 adet randomize kontrollü DDBT çalışması vardır (18–25). Avrupa'da yürütülen DDBT tarama çalışmaları; Hollanda-Belçika çalışması NELSON, Danimarka çalışması DLCST, Fransa çalışması DANTE, İtalya çalışmaları MILD ve ITA-LUNG, Almanya çalışması LUSI ve İngiltere çalışması UKLS'dir (19–25). Bu çalışmaların yöntemleri (olguların toplanması, tarama aralıkları ve süreleri, riskli popülasyon tanımları, tomografi değerlendirme teknikleri, pozitif olgulara yaklaşım) birbirinden farklıdır. Randomize kontrollü çalışmalarla ilgili detaylar ve sonuçlar **Tablo 1** ve **2**'de özetlenmiştir (26,27).

En büyük ve en önemli DDBT çalışması ABD'de yapılan, çok merkezli NLST (53.454 olgu) çalışmasıdır. Bu çalışma mortalite oranlarında %20 azalma elde edilerek ilk olumlu sonuçlanan tarama çalışması olmuş, 2011'de yayımlandıktan sonra akciğer kanseri taramasında yeni bir dönemi başlatmıştır (18).

Avrupa çalışmalarının mortalite sonuçlarına bakıldığında; Fransada yapılan DANTE çalışmasında (2.472 olgu) erken tanı oranı DDBT kolunda daha yüksek bulunmuş fakat mortalite oranlarında fark saptanmamıştır. Danimarka çalışması DLCST (4.104 olgu), İtalya çalışmaları MILD (4.099 olgu) ve ITALUNG (2.204 olgu) sonucunda da mortalitede azalma tesbit edilememiştir (21,24,28). Diğer Avrupa çalışmalarının mortalite sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Uzun dönemdir sonucu beklenen NELSON (15.822 olgu) çalışması en büyük Avrupa çalışmasıdır. Mortalite sonuçları çok yeni, 2018 Dünya Akciğer Kanseri Kongresi'nde açıklanmış ve erkeklerde %26 mortalite oranında azalma sağladığı bildirilmiştir fakat sonuçlar henüz yayınlanmamıştır (29).

Amerika çalışmasının büyüklüğü, Avrupa çalışmalarının tüm negatif sonuçlarını gölgede bırakmıştır. NLST çalışmasının özelliklerine bakılacak olursa; 33 merkezden

Tablo 1: Randomize düşük doz bilgisayarlı tomografi çalışmaları; çalışma yeri, dönemi ve alım kriterlerine ait bilgiler (26,27)

Çalışma	Ülke	Period	Merkez sayısı	Yaş	Sigara	Terk süresi	Cinsiyet
NLST	Amerika B.D.	2002-04	33	55-74	>30	<15	K-E
MILD	İtalya	2005-11	3	>49	>20	<10	K-E
ITALUNG	İtalya	2004-06	3	55-69	>20	<10	K-E
DANTE	Fransa	2001-06	3	60-74	>20	<10	E
DLCST	Danimarka	2004-06	1	50-70	>20	<10	K-E
NELSON	Hollanda/ Belçika	2003-06	4	50-69	>15x25 >10x30	<10	E
LUSI	Almanya	2007-11	5	50-69	>15x25 >10x30	<10	K-E
UKLS	İngiltere	2011-14	3	50-75	Risk skoru LLP >%5	–	K-E

LLP: Liverpool Lung Project.

toplam 53,454 ağır sigara içici (>30 paket-yıl aktif içici ya da bıraktıktan sonra <15 yıl geçmiş olan eski sigara içicileri) olgu çalışmaya alınmıştır. Yaş aralığı 55–74'dür. Olgular DDBT ve akciğer grafisi kollarına randomize edilmiş, başlangıçta, 1 ve 2 yıl sonra olmak üzere toplam 3 görüntüleme yapılmış, ardından ortalama 6.5 yıl takip edilmişlerdir. En az 4 mm kalsifiye olmayan pulmoner nodül, pozitif tarama bulgusu olarak kabul edilmiştir. Bu kriterle başlangıçta pozitif test oranı %27'dir. Sonuçta bunların %96'sı benign bulunmuş, yanlış pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Tomografi kolunda tarama döneminde 649, takip döneminde 367 kanser olgusu saptanmıştır. Bu rakamlar akciğer grafisi kolunda 279'a karşılık 525'dir. Tomografi kolunda saptanan kanser olgularının %63'ü evre I'de, sadece %19.8'i evre III-IV'de iken bu oranlar direk akciğer grafisi kolunda %47.6 ve %43.2'dir. Tanıda yaşanan erken evreye kayma bu tarama modelinin etkin olacağını işaret eden ilk gösterge olmuştur. Takip periodunun sonunda DDBT kolunda 354, diğer kolda 442 olgu akciğer kanseri nedeni ile yaşamını yitirmiştir. Sonuçta akciğer kanserine bağlı mortalitede azalma oranı %20 bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarına baktığında DDBT kolunda %6.7 düşük bulunmuş, çalışma grubunda 1827, kontrol grubunda 2000 kişi yaşamını yitirmiştir (18).

Tablo 2: Randomize düşük doz bilgisayarlı tomografi tarama çalışmaları; yöntem ve sonuç bilgileri (26,27)

Çalışma	Kontrol grubu	Tarama sayısı	İnterval	Takip süresi (yıl)	Şüpheli nodül tanımı	Olgu sayısı	Mortalite sonucu
NLST	AG	3	1	10	≥4 mm	53.454	%20 ↓
MILD	Korunma	5&3	1&2	10	≥60 mm ³	4.099	Fark yok
ITALUNG	Korunma	4	1	7	≥5 mm	2.205	Fark yok
DANTE	AG,yıllık kontrol	5	1	5	≥10 mm	2.472	Fark yok
DLCST	Yıllık kontrol	5	1	10	≥5 mm	4.104	Fark yok
NELSON	Korunma	4	1,1,2.5		≥50 mm ³ + HİZ	15.822	
LUSI	Korunma	5	1		≥5 mm+ HİZ	4.052	?
UKLS	Korunma	1	-	10	≥50 mm ³ & HİZ <400 gün	4.055	?

AG: Akciğer grafisi; HİZ: Hacimce ikiye katlanma zamanı.

DDBT Uygulaması İle İlgili Tartışmalı Konular

Amerika çalışması NLST'nin başarılı sonucu tüm dünyada büyük heyecan yaratmış olmakla beraber birçok soruyu da beraberinde getirmiştir. Yayınlandığı 2011 yılından bu yana yarar&zarar dengesi ve uygulanabilirliği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. En uygun risk grubu, en doğru yöntem (pozitif nodül büyüklüğü, DDBT sıklığı ve takip süresi vs), yüksek yanlış pozitiflik oranları, overdiyagnoz, yaşam kalitesi ve hasta psikolojisine etkisi, sigara bıraktırmaya adaptasyon, maliyet etkinlik, uzun dönemde radyasyon riski cevaplanması gereken önemli sorulardır (30,31). Geçen 7 yıllık sürede bazı sorulara yönelik önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bu sorular aşağıda sırasıyla ele alınmıştır.

Kimlere Tarama Yapılmalıdır?

En tartışmalı konulardan birisidir. NLST çalışmasında kullanılan, sadece yaş ve sigara kullanımına dayanarak belirlenen risk grubunun tarama için en ideal grup olup olmadığı sorgulanmaktadır. Etiyolojide rolü gösterilmiş olan diğer risk faktörlerinin

(pasif sigara dumanı maruziyeti, iç ortam hava kirliliği, radon gazı, aile öyküsü, kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığı, mesleki kanserojen maruziyeti, daha önce kanser tanısı) kullanımı, en uygun yaş aralığı, taramaya kaç yaşına kadar devam edilmesi gerektiği yanıt bekleyen sorular arasındadır. Amerika rehberleri başlangıçta sadece NLST çalışması risk grubuna (>55 yaş, >30 p-yıl sigara, sigarayı bıraktıktan sonra <15 yıl geçmiş olması) tarama önerirken, sonradan gözlemsel çalışmaların sonuçları dikkate alınarak bazı değişiklikler olmuştur. En çok kullanılan rehberlerden birisi olan "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) rehberi risk grubunu genişletmiştir. Elli yaşından büyük, 20 p-yıl sigara maruziyeti olup pasif sigara dumanı dışında diğer risk faktörlerinden birisini taşıyorsa, bu olgularında yüksek riskli kabul edilmesini ve tarama yapılmasını önermektedir (32). İngiltere'de devam eden UKLS çalışmasında 5 yıl içinde %5'in üzerinde akciğer kanseri gelişme riski "Liverpool Lung Project" risk modeli ile hesaplanarak olgular çalışmaya alınmıştır. Bu risk modelinde de yaş ve sigara dışındaki risk faktörleri göz önüne alınmaktadır (25). Çalışmanın mortalite sonuçları henüz belirlenmemiştir.

Yaş grubunda da değişiklik yaşanmıştır. Amerika'da üst yaş sınırı "United States Preventive Services Task Force (USPSTF)" rehberi başta olmak üzere bazı rehberlerde 74'den 80'e çıkarılmıştır. Tarama süresi uzatılmıştır. Genel görüş üç kez yıllık DDBT yerine, sigara bırakıldıktan sonra 15 yıl geçene kadar ya da kişide kütatif akciğer kanseri tedavisini tolere edemeyecek bir komorbidite çıkana kadar tarama uygulanmasına devam yönündedir (33,34).

Avrupa Solunum ve Radyoloji Dernekleri'nin, Avrupada kısa süre içinde uygulamaya girmesi beklenen DDBT taramaya ön hazırlık olarak 2015 yılında yayınladıkları raporda sunulan önerilerine göre tarama gereken risk grubu 55-80 yaş, >30 p-yıl sigara ve sigarayı bıraktıktan sonra <15 yıl geçmiş olgular olarak belirlenmiştir (35).

Tarama Yöntemi Nasıl Olmalıdır?

Radyasyon riski nedeni ile DDBT tekniğinin doğru uygulanması büyük önem taşımaktadır. ABD'de American Collage of Radiology (ACR) derneği tarafından akredite tarama merkezlerinde, en az 16 dedektörlü multidedektör BT ile, tercihen 1 mm kesit kalınlığında çekim yapılması, radyasyon dozunun normal kişilerde 3 mSv, obezlerde <5 mSv'i geçmemesi önerilmektedir. Avrupa Radyoloji Derneği'nin raporunda önerilen dozlar ise daha düşüktür (normal kişilerde <1 mSv, obezlerde <3 mSv) (32,35).

DDBT çekildiğinde hangi kriterin pozitif tarama kabul edileceği konusu en tartışmalı konulardandır. NLST çalışmasında ≥ 4 mm kalsifiye olmayan nodül varlığı poziti-

tif kabul edilmiştir. Bu nodüllerin %96.4'ü takipte benign çıkmıştır. Bu yüksek yanlış pozitiflik oranı NLST çalışmasının en büyük handikapıdır (18). Durum samanlıktaki iğne aramaya benzetilmiştir. Yüksek yanlış pozitiflik oranları yapılacak ek işlemleri ve maliyeti artırmakta ve taranan çok sayıda olguyu gereksiz strese sokmaktadır (36). Daha büyük nodül çapının pozitif olarak kabul edilmesinin bu sorunu çözebileceği düşünülmüş fakat öte yandan elde edilen mortalite yararını azaltabileceği çekincesi doğmuştur. Bu çekinceye rağmen, bugüne kadar yapılmış tarama çalışmalarının sonuçlarından yola çıkılarak ABD'de uygulama değişmiştir. Yapılmış tüm tarama çalışmalarının sonuçları geriye yönelik incelendiğinde, <6 mm nodüllerin malign olma olasılığı <%1 olduğu görülmüş ve ACR tarafından uygulamaya konulan Lung RADS sınıflamasında pozitif nodül eşiği 6 mm'ye çekilmiştir (37). Bu sayede yanlış pozitiflik oranlarının azaltılması amaçlanmıştır. Günümüzde ABD rehberleri Lung-RADS sınıflamasını önermektedir.

NLST çalışmasından sonra 2. büyük çalışma olan NELSON çalışmasında yanlış pozitiflik oranını azaltmak amaçlı volümetrik ölçüm ve takip kullanılmıştır. 500 mm³ (10 mm) pozitif test olarak kabul edilmiş, 50,500 mm³ (5–10 mm) arası nodüllerde 3 ay sonra erken BT kontrolü ve kontrolde büyüme hızına göre pozitif test olup olmadığına karar verilmiştir. Bu uygulama ile ilk testte pozitiflik oranı %2.6'ya, yanlış pozitiflik oranı ise yaklaşık %50'ye düşmüştür (38). Bu çalışmadan yola çıkarak Avrupa Solunum ve Radyoloji Dernekleri raporunda öncelikle volümetrik takip önerilmektedir (35).

NLST çalışmasında tarama sonucu pozitif çıkan olguların nasıl yönetileceği de tam olarak belirlenmemiş, çalışmanın yürütüldüğü merkezlere bırakılmıştır. Bu merkezler dünya çapında tanınan çok büyük merkezler olduğu için çalışma sonucunda işlemlere bağlı morbidite ve mortalite oranları çok düşüktür. Yöntem kitle taraması haline döndüğünde belirli standartların sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla ideal yaklaşımı standardize etmek için çalışmalar sürmektedir. Bugün ABD'de Lung RADS sınıflamasında tanımlanan kategorilere göre yaklaşım önerilmektedir (37). Lung-RADS sınıflaması **Tablo 3'**de özetlenmiştir.

Tarama aralığının ne olması gerektiği de tartışılmaktadır. NLST çalışmasında 1 yıl ara ile tarama yapılmıştır. Radyasyon riski ve maliyeti azaltmak açısından intervali uzatmak uygun gözükmeyle beraber bunun mortalite yararı üzerine etkisi bilinmemektedir. NELSON çalışmasının dizaynı bunu yanıtlayacak şekilde planlanmıştır. Aralıklar giderek uzatılmış, 1, 2, 2.5 yıl aralıklarla tarama yapılmıştır. İnterval 2.5 yıl olduğunda ileri evre kanser tanı oranı artmış, iki yıldan fazla uzatılmasının uygun olmadığı görülmüştür (39). İki yıla uzatılabileceği düşünülmekle beraber rehberler yıllık takip önermektedir. Gelecekte risk düzeyine göre kişiselleştirilmiş takip aralığının uygulanabileceği öngörülmektedir (31).

Tablo 3: Amerikan Radyoloji Derneği (American Collage of Radiology-ACR) akciğer kanseri DDBT, LungRADS sınıflaması. Kategorilere göre yaklaşım

Kategori	Bulgular	Yönetim	Malignite olasılığı	Görülme sıklığı
0	Değerlendirmeye uygun değil			%1
1/Negatif	Nodül yok	12 ay ara ile DDBT'ye devam	<%1	%90
	Benign kalsifikasyon ya da yağ dansitesi			
2/Benign görünüm & davranış	Solid nodül: <6 mm veya <4 mm yeni			
	Part solid: <6 mm			
	Nonsolid nodül: <20 mm veya ≥20 değişmeyen/yavaş büyüyen			
3/Olası benign	Solid nodül: ≥6-8 mm veya 4 mm - <6 mm yeni	6 ay sonra DDBT		%5
	Part solid nodül: ≥6 mm total çap, solid komponent <6 mm veya <6 mm total çap, yeni			
	Nonsolid nodül: başlangıçta ≥20 mm veya yeni			
4/Şüpheli	4A Solid nodül: başlangıçta ≥8-15 mm veya büyüyen <8 mm veya yeni 6 mm - <8 mm	3 ay sonra DDBT; solid komponent ≥8 mm ise PET-BT yapılabilir	<%5	%2
	Partsolid nodül: ≥6mm, solid komponentin ≥6-<8 mm olduğu veya solid komponentin <4 mm olduğu yeni ya da büyüyen			
	Endobronşiyal nodül			

Gereksiz Tanı Sorunu Önlenebilir Mi?

Bir diğer tartışılan konu tarama ile gereğinden fazla tanı (overdiagnosis) konulma-

Tablo 3: Amerikan Radyoloji Derneği (American Collage of Radiology-ACR) akciğer kanseri DDBT, LungRADS sınıflaması. Kategorilere göre yaklaşım (devamı)

Kategori	Bulgular	Yönetim	Malignite olasılığı	Görülme sıklığı
4/Şüpheli	4B Solid nodül: ≥15 mm veya yeni ya da büyüyen ≥8 mm	Kontrastlı ya da kontrastsız BT, PET-BT ve/veya doku örneği (malignite olasılığı ve komorbiditelere bakarak). PET-BT, ≥8 mm solid komponent varlığında yapılabilir	%5-15	%2
	Partsolid nodül: solid komponent ≥8 mm veya solid komponentin ≥4mm olduğu yeni ya da büyüyen			
	4X Malignite şüphesini artıran, riskli ek bulguların varlığı saptanan, kategori 3 veya 4 nodüller			
S/Başka önemli bulgu	Değiştirici, 0-4 kategori yanına eklenen kodlama	Spesifik bulgulara uygun		%10
C/Kanser tanılı	Değiştirici, 0-4 kategori yanına eklenen kodlama			–

DDBT: Düşük doz bilgisayarlı tomografi; PET: Pozitron emisyon tomografi; BT: Bilgisayarlı tomografi.

sıdır. Taramada saptanan kanserlerin hastanın ölümüne neden olmayacak düşük gradeli kanser (lepidik adenokarsinom) olma olasılığı, normal yollarla tanı konulan akciğer kanserlerine göre çok daha yüksektir. Hasta için hayati önem taşımayan tanımlar gereksiz risk ve maliyet getirmektedir. NLST çalışmasında bu oran %18 olarak bulunmuştur (40). Bu soruna yönelik ilerleme kaydedilemiştir.

Yaşam Kalitesini Kötü Etkiler Mi?

Tarama sırasında saptanmış ve büyük oranda yanlış pozitif olan nodüllerin, takip-te hasta üzerinde yarattığı anksiyete, bunun yaşam kalitesine etkisi de önemli bir sorundur. NELSON ve UKLS çalışmalarında erken ve geç dönem yaşam kalitesine bakılmıştır. Sonuçta DDBT taramanın erken dönemde anksiyeteyi artırdığı ama geç dönemde yaşam kalitesi farkı yaratmadığı görülmüştür (41–43). NLST çalışmasının sonradan yayınlanan yaşam kalitesi analizinde ise yanlış pozitif test saptanan olguların negatif test saptanan olgulardan 1 ve 6 ay sonra yapılan değerlendirmelerde anksiyete ve yaşam kalitesi farkı göstermediği bildirilmiştir (44).

Sigara Bırakma Üzerine Negatif Etki Yapar Mı?

DDBT taramanın uzun dönemde sigara bırakma üzerine negatif etkisi endişe edilen bir diğer konudur. Fakat bu konuda elde edilen sonuçlar negatif etkinin olmadığı tam tersine tarama kolunda sigara bırakma motivasyonunun ve oranlarının özellikle test sonucu pozitif çıkan olgularda artırdığını göstermiştir (45). Tarama programlarının sigara bıraktırma programları ile entegre planlanması tüm rehberlerde önemli bir koşul olarak belirtilmektedir (31,32,35).

Maliyet Etkin Bir Yöntem Midir?

Endişe edilen önemli sorulardan birisi olmuştur. NLST çalışması üzerinden ileri analizler yapılmıştır. Bu analizlerde bir ölümün önlenmesi için 320 kişinin taranması gerektiği görülmüştür (46). Bu sayı meme kanserinde 781, kolorektal kanserlerde 1.250'dir (27). Amerika'da risk grubunun %75'i tarandığında yılda 8100 ölümün önlenebileceği ve bir ölümün önlenmesi için 240.000 dolar gerektiği tesbit edilmiştir (46). Daha sonra yapılan maliyet etkinlik çalışmasında yaşam yılı maliyeti 81.000 Amerikan Doları olarak hesaplanmış ve bu rakam ABD için maliyet-etkin bulunmuştur (47). Bu çalışmadan sonra ABD'de sosyal güvenlik kurumu DDBT taramayı geri ödeme kapsamına almıştır. İngilterede devam eden UKLS çalışmasında maliyet ABD'ye göre çok düşük bulunmuştur fakat tarama modeli çok farklıdır. Risk grubuna tek görüntüleme yapılmakta pozitif olmayan olgular takip edilmemektedir (48). Bunun mortalite sonuçlarını nasıl etkileyeceği belirsizdir. Çalışma henüz sonuçlanmamıştır. Maliyet etkinlik konusu hala tartışmalıdır. Genel yaklaşım her ülkenin kendi maliyet etkinlik çalışmasını yapması yönündedir.

Dünyada DDBT Tarama Uygulamaları

ABD'de NLST çalışması yayınlandıktan hemen sonra konu ile ilgili tüm rehberler DDBT taramayı önerilerine almıştır. Maliyet etkinlik çalışmaları sonucu olumlu çıktıktan sonra, 2015 yılından bu yana sosyal güvenlik kurumunca geri ödemeye alınmıştır (49). Amerika'da mevcut rehber önerileri, 2011 sonrasında, DDBT tarama ile ilgili yayınlanan yeni sonuçlar ve yaşanan gelişmeler doğrultusunda bazı değişikliklere uğramıştır. En sık güncellenen NCCN rehberidir. Bu rehberin 2019 güncellemesinde DDBT'nin; kompleks ve tartışmalı bir konu olduğu, risklerin ve faydaların kişiye anlatılması, sigara bırakma tedavisi birlikte sürdürülmesi, benign lezyonlara girişimi en aza indirmek ve en doğru yaklaşımı sağlamak amacı ile multidisipliner eğitilmiş ekip (Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Radyoloji) olan akredite merkezlerde uygulanması gerektiğinin altı çizilmektedir (32).

Kanada ulusal rehberinde NLST çalışmasındaki risk grubuna tarama önerilmektedir fakat organize bir tarama programı yoktur (50).

Avustralya'da ise kanser merkezi ve toplum sağlığı komitesi tarafından henüz genel popülasyon ya da yüksek riskli olgularda destekli bir akciğer kanseri taraması programının olmadığı, komite tarafından gelişmelerin yakından takip edildiği bildirilmektedir (51).

Avrupa NLST çalışmasından sonra, mevcut tartışmalı konular nedeni ile, DDBT taramayı hemen öneri ve uygulamaya koymamıştır (26). NELSON çalışmasının sonuçlarını ve sonrasında tüm Avrupa çalışmalarının havuz datasını beklemektedir. NLST çalışmasında elde edilen mortaliteyi azaltma yararı göz ardı edilemeyecek kadar güçlü olduğu için ön çalışmalar başlamış, taramaya hazırlık olarak 2015'de Avrupa Radyoloji ve Solunum Dernekleri bir rapor ile koşulları yayınlamışlardır. Klinik çalışma içinde veya rutin klinik pratikte sertifikeli edilmiş multidisipliner merkezlerde, kapsamlı ve kalite onaylı tarama programı önerilmiştir. Bu raporda yer alan koşullar aşağıda sıralanmıştır;

- Eğitilmiş konusunda uzman kişilerin görev aldığı, multidisipliner (radyoloji, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, onkoloji, patoloji) akredite merkezlerde yapılması,
- Deneyimli çalışanlarla, güçlü sigara bıraktırma programı ile birlikte organize edilmesi,
- Alım kriterleri ve bütün protokol'ün (işlem, takip, yaklaşımın nasıl olacağı) belirlendiği tarama programı oluşturularak (sadece tek seferlik BT çekimi olmamalı) yapılması,
- Alım kriterleri; 55–80 yaş, >30 p-yıl sigara, bırakma süresi <15 yıl olması,
- Dışlama kriterleri; Küratif tedaviye engel komorbite ya da uyum sorunu olması,
- Yapılacak işlemlerde standardizasyon (görüntüleme tekniği, nodül değerlendirme, yalancı pozitif sonuçların moniterizasyonu, iyatrojenik komplikasyon oranlarının moniterizasyonu, uygun takip) sağlanması,
- Bilgisayar destekli nodül değerlendirme, dökümantasyon ve takibi yapılması,
- Tercihen çap yerine volüm ölçümü kullanılması,
- Multidedektör BT (en az 16 dedektör, 1 mm kesit kalınlığı) ile, normal kişilerde 1 mSv, obezlerde <3 mSv doz kullanılması,
- Tüm tarama datalarının toplanması, biobank ve görüntü bankasını içeren Avrupa akciğer kanseri taraması kayıt altyapısı oluşturulması için destek sağlanması.

Bu rapor sonrasında yayınlanan, Avrupada DDBT taraması ile ilgili durum bildirir yazılarda da taramanın bir an önce başlaması gerektiğine vurgu yapılmış ve bununla ilgili politikalara yer verilmiştir (27,52). NELSON çalışmasının sonuçları he-

nüz makale olarak yayınlanmamış fakat "International Association Study of Lung Cancer" (IASLC) derneğince düzenlenen 2018 Dünya Akciğer Kanseri Kongresinde sunulmuştur. Derneğin web sayfasında yer aldığı üzere bu çalışmada da mortalite yararı gösterilmiştir (29). Bu sonuçtan sonra DDBT'nin Avrupa'da kısa süre içinde uygulamaya girmesi beklenmektedir.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı bünyesinde bir pilot çalışma hazırlığı mevcut olup, henüz kitle tarama programı halinde DDBT taraması uygulama ve geri ödemesi yoktur.

Radyolojik Olmayan Tarama Yöntemleri

Radyolojik olmayan tarama yöntemleri endoskopik ve moleküler-biyolojik incelemelere dayanmaktadır.

Endoskopik Yöntemler

Beyaz ışık bronkoskopisi ile karsinoma insitu aşamasında tanı oranı %29, mikroinvaziv lezyonlarda %69'dur. Erken dönemde tanı doğruluğunu artırmaya ve tarama amaçlı kullanmaya yönelik yeni endoskopik yöntemler geliştirilmektedir. Geliştirilen bu yöntemler; Otoflorasan Bronkoskopi (OFB), Dar Bant Görüntüleme (Narrow Band Imaging-NBI), Yüksek Magnifikasyonlu Bronkovideoskopi (High Magnification Bronchovideoscopy-HMB), Radial Endobronşiyal Ultrasonografi (R-EBUS), Optik Koherens Tomografi (OKT), Konfokal Lazer Endomikroskopi (KLE), Lazer Raman Spektroskopisi (LRS)'dir (53).

Otoflorasan Bronkoskopi; yeni yöntemler içinde en çok çalışılmış yöntemdir ve bu yöntem, hastalıklı mukozada, epitel kalınlaşması ve hipervaskülarite olan alanda, normalde izlenen yeşil renk kırmızıya geçişerek bulgu verir. Bu yöntemle yapılmış çalışmaların metanalizinde OFB, beyaz ışık kaynaklı bronkoskopiden daha sensitif bulunmuştur. Benign inflamatuvar olaylarda da pozitif sonuç verebildiği için spesifitesi oldukça düşük bir yöntemdir (OFB; sensitivite %93, spesifite %56, beyaz ışık bronkoskopi; sensitivite %66, spesifite %69) (54). OFB ile beyaz ışık bronkoskopinin birlikte kullanıldığı ve tek başına beyaz ışık bronkoskopi ile karşılaştırıldığı çalışmaların metanalizinde ise kombine yöntem daha sensitif bulunmuştur (55).

Dar Bant Görüntüleme; submukozal mikropiller yapıları detaylı görme imkanı sunar. Bu sayede tortiöz yapılanma, kesilme, noktalı görünüm gibi neoanjyogenez bulguları görülerek erken tanı konulabilir. Beyaz ışık bronkoskopiden daha sensitif olduğu gösterilmiştir (56).

Bu iki yöntemin negatif yönü sadece santral lezyonlarda yararlı olmasıdır. Henüz çalışma amaçlı kullanılmakta olup tarama ve erken tanıda uygulamaya girmiş değillerdir (53).

Yeni gelişen diğer yöntemlere bakılacak olur ise; OKT yüksek rezolüsyonlu görüntü sağlayan B-mode ultrason tekniğidir. Rezolüsyonu EBUS'dan 4, normal ultrasonografiden 20 kat fazladır (57). Fiberoptik bronkoskoptan ince bir prob ile uygulanır. Noninvazifdir, radyasyon ve kontrast maruziyeti yoktur. Yüzeyden 3 mm derine kadar sellüler ve ekstrasellüler yapıları vizualize eder. Siyah-beyaz, mikroskop slide görüntüsüne benzer. Epitel, submukoza, kartilaj (mikroanatomi) yapıları gösterir. Prekanseroz lezyonları da ayırt edebilir (58). Konfokal Lazer Endomikroskopi; 488nm dalga boyunda laser kullanılarak uygulanır, noninvazif histolojik görüntü sağlar. İnce semifleksibl probe ile distal hava yollarını da görüntüleme imkanı sunar. Üç boyutlu endomikroskopi görevi görür. Lazer Raman Spektroskopisi; bir deneysel probe sistemidir. Farklı moleküler kompozisyondaki dokulardan ışık dağınımı ile gerçek zamanlı in vivo tanı imkanı verir (59). Real-Time Endositoskopi; 570 kez büyüten, prototip hibrid endositoskop ile inceleme yöntemidir. Metilen mavisi instile edilerek uygulanır ve optik biyopsi alma imkanı sağlar. Ön çalışma sonucu displazi ve karsinoma insitu ayırımında faydalı olmakla birlikte tekniği zor bir yöntemdir (60).

Yeni gelişmekte olan bu endoskopik yöntemlerin santral ve parakimal lezyonlarda ex vivo ve in vivo çalışma sonuçları ümit vadeci olmakla beraber görüntü yorumlama kriterleri, spesifite/sensitivite ve validasyon dataları tanımlanmamıştır. Her merkezde ulaşılabilir olmayıp henüz çalışma aşamasındadırlar (53).

Potansiyel Biyobelirteçler

Biyobelirteçlerin erken tanı ve taramaya katkı sağlayabileceği düşünülmekte ve bu konuda çalışmalar sürmektedir. Taramada kullanılacak örnekler; hava yolu epitel, balgam, kan, idrar ya da ekshale edilen solunum havasından elde edilebilir. Üzerinde çalışılan konular; likit biyopsi, tümör antikorları, balgamda tümör belirteçlerinin immünohistokimya ya da moleküler yöntemlerle analizi, balgam sitometrisi, bronkoskopik örneklerde genomik ve proteomik analiz, serum protein mikroarray ile moleküler belirteçlerin araştırılması, ekshale solunum havasında volatil organik bileşiklerin analizidir (33,61). Bu yöntemlerle henüz klinik uygulamaya geçilecek düzeyde kanıt yoktur.

Likit Biyopsi

Başta periferik kan örnekleri olmak üzere tüm vücut sıvılarında tümör kaynaklı materyalin saptanması yöntemidir. Araştırılan tümör kaynaklı materyal; sirküle tümör hücreleri, sirküle serbest DNA, eksosomlar ve tümör-eğitilmiş plateletler olabilir. Daha çok kişiselleştirilmiş tedavide hedef grubu saptamak için çalışılmakla beraber erken tanı çalışmaları da mevcuttur (62,63).

En çok çalışılan, hücre dışı serbest dolaşan tümör DNA'sı (ctDNA)'dır. ctDNA tümör apoptozisi ve nekrozu ile dolaşıma salınır. İleri evre hastalıkta daha yüksek oranda mevcuttur. Erken evrede dolaşımda pikogram gibi çok az miktarda olmakla birlikte digital PCR gibi teknolojik gelişmeler sayesinde tesbit edilebilmektedir. Sensitivite ve spesifitesi yüksektir. DDBT taramaya eklendiğinde pozitif prediktif değerde artma sağlayabileceği öngörülmektedir. Kanser tanısından yıllarca önce pozitif bulunabildiğine dair çalışma sonuçları mevcuttur (64). Nasıl yorumlanması gerektiğini açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla çalışmalar (Blood Profiling Atlas in Cancer / U.S. Cancer Moonshot Initiative ve Circulating Cell-free Genomic Atlas Study) sürmektedir. Bu çalışmaların sonuçları ile örneklerin nasıl toplanması, depolanması gerektiği, ctDNA izolasyon yöntemi, ölçümün ve genetik analizin standardizasyonu, elde edilen datanın yorumu ve validasyonu ile ilgili klinik rehberler oluşturulması amaçlanmaktadır (61,65).

Sirküle MikroRNA

Biyolojik olayları modüle eden, gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde en önemli role sahip RNA sınıfıdır. Sellüler homeostazis için gereklidir. Ekspresyonlarının disregülasyonu sonucu kanser gelişir. Dokuda ve vücut sıvılarında stabil formda (messenger RNA'nın aksine) bulunur, diagnostik ve hedefe yönelik tedavi seçiminde belirteç olma potansiyeli taşır (61,66). Belirli sirküle mikroRNA'ların tesbitinin (mikroRNA imzası) erken tanı ve tedavi seçiminde yararlı olabileceğini düşündürür çalışma sonuçları mevcuttur (67). DDBT çalışması MILD'ın retrospektif analizinde mikroRNA araştırılmış, %87 sensitivite, %81 spesifite oranları elde edilmiş ve DDBT nin yanlış pozitiflik oranını 5'de birine düşürmüştür (68). Tek mikroRNA, yerine mikroRNA paneli çalışılması, akciğer kanserini sağlıklı kişilerden ayırt etmede daha yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahiptir (69). Bu konuda daha büyük örnek sayısında prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vücut Sıvılarında DNA/RNA Metilasyonu

Akciğer kanseri patogeneğinde genetik değişikliklere epigenetik modifikasyonların da benzer önemde eşlik ettiği bilinmektedir. DNA metilasyonu akciğer kanserinde hastalık fenotipi ortaya çıkmadan saptanabilen önemli bir epigenetik modifikasyondur ve biyobelirteç olarak kullanılabilmesine dair ilgi giderek artmaktadır. Karzinogenezin erken döneminde olduğu için tarama ve erken tanıda kullanımın mümkün olduğu düşünülmektedir. Özellikle araştırılan gen metilasyonları; SHOX2, RASSF1A, RARB2, LINE-1, P16, MGMT, DAPK, APC, DLEC1'dir. Çalışmalar kanser tanılı hastalar ve kontrol grubunda yapılmıştır. Erken tanı çalışmalarına ve yöntemin standardizasyonuna ihtiyaç vardır (70).

Proteomikler

Proteinler tüm hayati biyolojik olayların kontrolünü yapan genlerin fonksiyonel son ürünüdür. Kanser patogenezi sırasında ekspresyonları değişir. Proteomik profili normal akciğer, preinvazif lezyonlar ve invazif akciğer kanserinde farklıdır. Bu nedenle biyobelirteç olabilecekleri düşünülmüştür. Farklı yöntemlerle değerlendirilebilirler. Yeni proteomiks çalışma sonuçlarının klinik validasyonlarına ihtiyaç vardır (71,72).

Tümör İlişkili Antikorlar

Tümör ilişkili antijenler (CEA, chromogranin, neuron-specific enolase gibi) ileri evre hastalıklarda yüksek pozitiflik oranlarına sahiptir fakat erken evrede sensitivite ve spesivite düşüktür. Tümör ilişkili antikorlar antijenlerden daha uzun süre dolaşımında kalır, kolay tesbit edilir. Birçok kanserde tanı amaçlı çalışılmaktadır. Akciğer kanseri saptanmadan 5 yıl önce dolaşımında gösterildiği yayınlar vardır (61). Bu konuda yapılmış 31 araştırmanın ele alındığı bir metaanaliz sonucuna göre tek antikor çalışmalarında sensitivite 13.8%–99%, spesifite %19.7–%100 olarak bildirilmiştir. Onyedili çalışmada sensitivite %50'nin altında bulunmuştur. Çoklu antikor çalışmalarında ise 6'lı panelde (p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, Annexin 1, SOX2), sensitivite: %38, spesifite: %89, tanısallık: %65.9), 7'li panel de (p53, CAGE, NY-ESO-1, GBU4-5, SOX2, MAG E A4 and Hu-D) sensitivite: %47, spesifite: %90, tanısallık: %78.4 bulunmuştur. En başarılı yöntem olarak 7'li panel ile çoklu antikor testi olduğu görülmüş ve erken tanı için kullanıma potansiyeli olduğu şeklinde yorumlanmıştır (73).

Ekshale Solunum Havası Analizi

Ekshale solunum havasında düşük oranda volatil organik bileşikler (VOBler) mevcuttur. Dokulardaki endojen metabolik süreçleri (inflamasyon, oksidatif stres) yansıtır. DNA ve protein hasarında yüksek reaktif substanslar oluşur. Kanser gelişimi de metabolik değişikliklere yol açar. Bunun sonucunda vücut sıvılarında özellikli VOBler oluşur, kan akımı ile akciğerlere, alveolokapiller membrandan difüzyonla solunum havasına geçer.

Üçbinden fazla VOB mevcuttur, 5 temel grupta ele alınabilirler; 1) hidrokarbonlar, 2) alkoller, 3) aldehydler, 4) ketonlar, 5) aromatik ve nitril VOBler. Bunlar Gaz kromatografi-kütle spektrometri, nanoarray analiz, elektronik burun (nefes imzası), kolorimetrik sensorler olmak üzere farklı analiz yöntemleri ile ölçülebilir. Elektronik burun çalışmalarının sonuçlarının spesifite sensitivite değerleri diğer yöntemlerden daha iyidir. Çalışmalar genellikle kanser tanılı olgular ve kontrol grubunda yapılmıştır ve olgu sayıları düşüktür (74). Sensitivite %71–92, spesifite %48–100 arasında

değişmektedir (75). 144 kanser, 146 sağlıklı olguda yapılan çok merkezli prospektif çalışmada hücre tipi ile testin duyarlılığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Tüm olgularda negatif prediktif değer %85.7, adenokanserde %79.5, skuamoz kanserde %93.0, küçük hücreli kanserde ise %96.8 bulunmuştur. Yüksek negatif prediktif değerler sayesinde özellikle santral yerleşen hücre tiplerinde hastalığı hızlı dışlamada etkili bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır (76).

Noninvazif, nisbeten ucuz ve basit test olmasına karşılık geleneksel yöntemlerin yerini alması mümkün gözükmemektedir. Diğer tanı yöntemlerine katkı sağlama potansiyelindedir (75).

Biyolojik belirteçler ile ilgili erken tanı amaçlı validasyonu yapılmış, rehberlerce önerilen bir test yoktur. Çalışmalar sürmekte, gelecekte DDBT ile birlikte kullanımları ümit vadetmektedir (61,65,77).

Sonuç

DDBT, akciğer kanseri mortalitesinde azalma sağladığı gösterilen tek tarama yöntemidir. Bu yöntemin kime ve nasıl kullanılacağı konusunda soru işaretleri tam olarak giderilememiştir. Ülkeler arasında uygulama farklılıkları vardır. Henüz tüm dünyada kitle taraması haline gelmemiştir. İleride moleküler yöntemlerin DDBT ile entegre kullanımı ile daha sensitif tarama programları geliştirileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO- International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed Feb 7, 2020.
2. Göksel T, Yıldız P, Altın S, Başer S, Bayız H, Görgüner M et al. Akciğer kanseri. In: Metintaş M, editor. Türkiye'de temel akciğer sağlığı sorunları ve çözüm önerileri. Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık; 2010. p. 55-70.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 16-27.
4. Türkiye Kanser İstatistikleri. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimleri/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. Accessed Feb 7, 2020.
5. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950; 2: 739-48.
6. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1194-210.
7. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 341-350.
8. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.

9. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
10. Wang X, Liu H, Shen Y, Li W, Chen Y, Wang H. Low-dose computed tomography versus other cancer screenings in early diagnosis of lung cancer. *Medicine* 2018; 27: 1-6.
11. Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549-54.
12. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 555-60.
13. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening; the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
14. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1865.
15. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802.
16. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-5.
17. Henschke CI, McCauley D, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
18. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395.
19. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascialchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64: 34-40.
20. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1166-75.
21. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 308-315.
22. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120: 868-74.
23. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 890-6.
24. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67: 296-301.

25. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial; a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1-146.
26. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol* 2013; 108: 280-6.
27. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017; 18: 754-66.
28. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung as cancer screening trial. *Thorax* 2017; 72: 825-31.
29. Bunn B. NELSON Study Shows CT Screening for Nodule Volume Management Reduces Lung Cancer Mortality by 26 Percent in Men. Available at: <https://wclc2018.iaslc.org/media/2018%20WCLC>. Accessed Feb 7, 2020.
30. Silvestri GA. Screening for lung cancer: it works, but does it really work? *Ann Intern Med* 2011; 155: 537-9.
31. Paci E. The narrow path to organized LDCT lung cancer screening programs in Europe. *J Thorac Dis* 2018; 10: 4556-64.
32. National Comprehensive Cancer Network (nccn). NCCN Guidelines, Lung Cancer Screening. Ver. 1.2016. Fort Washington, PA: nccn; 2016. Available at: http://www.nccn.org/patients/guidelines/lung_screening/index.html. Accessed Feb 7, 2020.
33. Midthun DE, Jett JR. Screening for Lung Cancer: The US Studies. *J Surg Oncol* 2013; 108: 275-9.
34. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 311-20.
35. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2015; 46: 28-39.
36. Duke SL, Eisen T. Finding needles in a haystack: annual low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality in a high-risk group. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1833-6.
37. American College of Radiology. Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS). Available at: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>. Accessed Feb 7, 2020.
38. Zhaoa YR, Xiea X, de Koningb HJ, Malic WP, Vliegentharta R, Oudkerka M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011; 11: 79-84.
39. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017; 72: 48-56.
40. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 269-74.
41. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Th Scholten E, Prokop M, De Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Brith J Cancer* 2010; 102: 27-34.
42. van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Scholten ET, van Klaveren RJ, Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 2011; 38: 154-61.
43. Brain K, Lifford KJ, Carter B, Burke O, McRonald F, Devaraj A, et al. Long-term psychosocial

- outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. *Thorax* 2016; 71: 996-1005.
44. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 2014; 120: 3401-9.
 45. Pedersen JH, Tønnesen P, Ashraf H. Smoking cessation and lung cancer screening. *Ann Transl Med* 2016; 4: 157.
 46. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 267-75.
 47. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost- effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014; 371: 1793-802.
 48. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyhnes DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016; 71: 161-170.
 49. Gulati S, Mulshine JL. Lung cancer screening guidelines: common ground and differences. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 131-8.
 50. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ* 2016; 188: 425-32.
 51. Position Statement: Lung Cancer Screening using Low-Dose Computed Tomography. Cancer Council Australia. Available at: www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content. Accessed Feb 7, 2020.
 52. Field JK, Zulueta J, Veronesi G, Oudkerk M, Baldwin D, Pedersen JH, et al. EU policy on lung cancer CT screening 2017. *Biomed Hub* 2017; 2: 154-61.
 53. Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis* 2016; 8: 3329-37.
 54. Chen W, Gao X, Tian Q, Chen L.A comparison of autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in detection of lung cancer and preneoplastic lesions: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2011; 73: 183-8.
 55. Sun J, Garfield DH, Lam B, Yan J, Gu A, Shen J, et al. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1336-44.
 56. Zaric B, Perin B, Stojisic V, Carapic V, Eri Z, Panjkovic M, et al. Relation between vascular patterns visualized by Narrow Band Imaging (NBI) videobronchoscopy and histological type of lung cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 374-80.
 57. Han S, El-Abbadí NH, Hanna N, Mahmood U, Mina-Araghi R, Jung WG, et al. Evaluation of tracheal imaging by optical coherence tomography. *Respiration* 2005; 72: 537-41.
 58. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Lanuti M, Miller AJ, Mark EJ, Suter MJ. Diagnosing lung carcinomas with optical coherence tomography. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 193-201.
 59. Fuchs FS, Zirlík S, Hildner K, Schubert J, Vieth M, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer in vivo. *Eur Respir J* 2013; 41: 1401-8.
 60. Shah PL, Kemp SV, Newton RC, Elson DS, Nicholson AG, Yang GZ. Clinical Correlation between Real-Time Endocytoscopy, Confocal Endomicroscopy, and Histopathology in the Central Airways. *Respiration* 2017; 93: 51-7.
 61. Gabriella Sozzi, Mattia Boeri. Potential biomarkers for lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 139-48.

62. Santarpia M, Karachaliou N, González-Cao M, Altavilla G, Giovannetti E, Rosell R. Feasibility of cell-free circulating tumor DNA testing for lung cancer. *Biomark Med* 2016; 10: 417-30.
63. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 531-48.
64. Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989; 46: 318-22.
65. Santarpia M, Liguori A, D'Aveni A, Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, Daffinà MG, et al. Liquid biopsy for lung cancer early detection. *J Thorac Dis* 2018; 10: 882-97.
66. Han Y, Li H. miRNAs as biomarkers and for the early detection of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Dis* 2018; 10: 3119-31.
67. Geng Q, Fan T, Zhang B, Wang W, Xu Y, Hu H. Five microRNAs in plasma as novel biomarkers for screening of early-stage non-small cell lung cancer. *Respir Res* 2014; 15: 149.
68. Sozzi G, Boeri M, Rossi M, Verri C, Suatoni P, Bravi FJ. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *Clin Oncol* 2014; 32: 768-73.
69. Armand-Labit V, Pradines A. Circulating cell-free microRNAs as clinical cancer biomarkers. *Biomol Concepts* 2017; 8: 61-81.
70. Lu Y, Li S, Zhu S, Gong Y, Shi J, Xu L. Methylated DNA/RNA in Body Fluids as Biomarkers for Lung Cancer. *Biological Procedures Online* 2017; 19: 2.
71. Hassanein M, Rahman JS, Chaurand P, Massion PP. Advances in proteomic strategies toward the early detection of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 183-8.
72. Cheung CHY, Juan HF. Quantitative proteomics in lung cancer. *J Biomed Sci* 2017; 24: 37.
73. Tang ZM, Ling ZG, Wang CM, Wu YB, Kong JL. Serum tumor-associated autoantibodies as diagnostic biomarkers for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0182117.
74. Dent AG, Sutedja TG, Paul V, Zimmerman PV. Exhaled breath analysis for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5: 540-50.
75. Nardi-Agmon I, Peled N. Exhaled breath analysis for the early detection of lung cancer: recent developments and future prospects. *Lung Cancer* 2017; 8: 31-8.
76. Kort S, Tiggeloven MM, Brusse-Keizer M, Gerritsen JW, Schouwink JH, Citgez E, et al. Multi-centre prospective study on diagnosing subtypes of lung cancer by exhaled-breath analysis. *Lung Cancer* 2018; 125: 223-9.
77. Sharma D, Newman TG, Aronow WS. Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1033-43.

Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Nazmi Bilir

Giriş

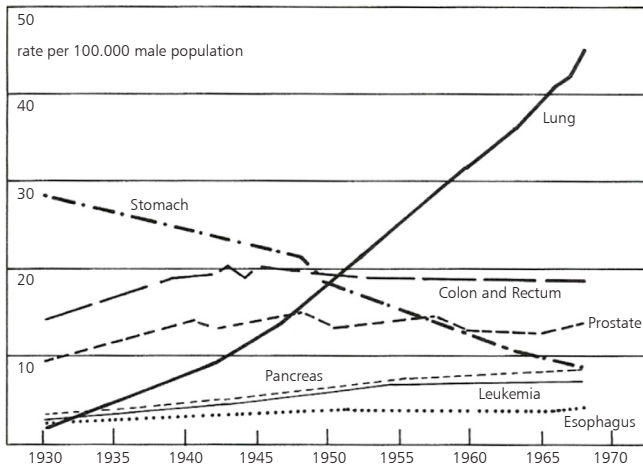
Akciğer kanseri en sık görülen ve en fazla sayıda ölüme neden olan hastalıklardan birisidir. Erken tanı ve tedavi konusunda çalışmalar sonucunda bazı gelişmeler olmakla birlikte bugün için önleme ve korunma konuları öne çıkmaktadır. Hastalıklardan korunmak için hastalığın oluş şekli ve nedenlerinin bilinmesi gereklidir. Akciğer kanserinin nedenlerinin ortaya konmasında epidemiyolojik çalışmaların önemi büyüktür. Akciğer kanserinin nedenleri konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalar epidemiyolojinin tarihçesi ve bu alanda kullanılan yöntemlerin gelişmesi bakımından önemli katkı yapmıştır. Hatta bu konudaki çalışmalardan hareketle geçtiğimiz yüzyılın ortalarından itibaren “bulaşıcı olmayan hastalıklar epidemiyolojisi” kavramı gelişmiş ve günümüzde bütün toplumlarda en sık ölüm nedenleri olan kalp-damar hastalıkları, kanser, KOAH, diyabet gibi önde gelen sağlık sorunlarının önlenmesi konusundaki koruyucu ve önleyici çalışmalar da ivme kazanmıştır.

Çalışmalar sonucunda akciğer kanserinin meydana gelmesinde en önemli risk faktörünün tütün ürünleri (sigara) kullanımı olduğu ortaya konmuştur. Akciğer kanserine bağlı morbidite ve mortalitenin yol açtığı hastalık yükünün azaltılması bakımından tütünle mücadele çalışmalarına ağırlık verilmesi büyük önem taşımaktadır. Akciğer kanserinin önlenmesi bakımından çok önemli olan tütünle mücadele, tütün kullanımına bağlı çok sayıda kanser, kalp hastalığı, KOAH gibi önemli başka hastalıkların önlenmesi bakımından da yarar sağlar. Tütünle mücadelenin yanı sıra akciğer kanserinin meydana gelmesinde rolü olan çevresel ve mesleki faktörler, hava

kirliliği gibi konuların çözümü için de çaba gösterilmesi gereklidir. Hastalığın önlenmesi amacı ile yapılacak bu çalışmaların yanı sıra akciğer kanserinin erken dönemde tespiti ve daha etkili tedavi yöntemlerinin bulunması için de çaba gösterilmelidir.

Epidemiyolojik Yaklaşımın İlkeleri ve Temel Metodoloji

Epidemiyoloji, sağlıkla ilgili olayların toplumdaki dağılımını ve sağlık olaylarının nedenlerini inceleyen bilim dalıdır. Bu incelemelerin amacı hastalıkların nedenlerinin ortaya konması ve bu şekilde hastalıklardan korunma yollarının belirlenmesidir. Epidemiyolojik çalışmalarda öncelikle hastalıkların değişik kişiler ve toplumlardaki dağılımı ile bu dağılımda zaman içinde gözlenen değişim incelenir. Epidemiyolojik yaklaşımda bu incelemeler “tanımlayıcı” (descriptive) epidemiyoloji olarak adlandırılır ve bu tür çalışmalarda bir sağlık sorununun “kişi-yer-zaman” özelliklerine göre dağılımı değerlendirilir. Örneğin akciğer kanseri görülüşünde 1940’lı yıllardan başlayarak hızlı bir artış dikkatleri çekmiştir (zaman özelliği) (Şekil 1) (1). Kadınlarda aynı yıllarda benzeri bir artış söz konusu değildir, artış erkeklerdedir. Kişi özelliği olarak da akciğer kanserli hastaların çok büyük bölümünün erkek olduğu farkedilmiştir (Bu bulgu nedeni ile kadın olmanın akciğer kanseri için koruyucu olduğu düşüncesi ileri sürülmüş ve akciğer kanseri olan hastalar estrogen ile tedavi edilmeye çalışılmıştır !!). Ancak, tanımlayıcı epidemiyoloji incelemeleri sonunda ulaşılan bilgiler sadece “bulgu”dur ve hastalığın nedeni hakkında net fikir vermez. Epidemiyolojide nedene yönelik çalışmalar tanımlayıcı epidemiyolojide elde edilen bulgulardan sonra başlar.



Şekil 1: Erkeklerde sık görülen kanserlerin yıllar içindeki seyri, ABD, 1930–1970.^[1]

Tanımlayıcı incelemeler sonucunda hastalıkların farklı kişi ve toplumlarda ve değişik zamanlarda farklı sıklıkta olduğu dikkati çeker. Farklılıkların ortaya konmasından sonra bu farklılıkların nedenlerinin incelenmesi aşaması başlar; bu tür incelemeler de epidemiyolojinin “çözümleyici” (analytic) epidemiyoloji aşamasını oluşturur.

Analitik epidemiyoloji çalışmaları olarak çeşitli yöntemler olmakla birlikte, daha kolay ve kısa zamanda yapılabildiği için öncelikle vaka serileri ve vaka-kontrol çalışmaları yapılır. Vaka serilerinde belirli hastalığı olanların çeşitli özellikleri incelenir. Örneğin akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleği, sağlıkla ilgili davranışları, alışkanlıkları ... gibi özellikleri incelenebilir. Ancak elde edilen bilgilerin anlamlı olması bakımından hastalarda saptanan özelliklerin, hasta olmayan kişilerle karşılaştırılması gereklidir. Örneğin, genel toplumda sigara kullanım sıklığının %50 dolayında olduğu 1940’lı yıllarda akciğer kanserli hastaların %90 kadarının sigara içen kişiler olması basit bir karşılaştırma örneğidir. Bununla birlikte epidemiyolojik yaklaşım bakımından “kuralları net olan” bir karşılaştırma yapılması önemlidir. Bu konudaki ilk örnek 1950 yılında ABD’de yayınlanmış olan vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada akciğer kanserli hastalar (vaka grubu) ile benzer yaş ve cinste olan ve akciğer kanseri olmayan (kontrol grubu) hastaların sigara içme davranışları karşılaştırılmış ve akciğer kanserliler grubunda çok sigara içenlerin diğer gruba göre daha çok olduğu ortaya konmuştur (**Tablo 1**) (2). Akciğer kanseri olan hastaların yarısından fazlasının günde bir paket ve daha fazla sayıda sigara içiyor olmasına karşılık, kontrol grupta 5 hastadan birisi bir paket ve daha çok sigara içen kişilerdir. Bu çalışma ile aynı tarihte İngiltere’de, izleyen yıllarda başka ülkelerde yapılan 20’den fazla çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular sonucunda akciğer kanserinin sigara kullanımı ile “ilişkili” olabileceği düşüncesi gelişmiştir.

Vaka-kontrol araştırmaları “nedensel ilişki” bakımından anlam taşımakla birlikte araştırma planı bakımından (vaka ve kontrol gruplarındaki kişilerin benzerliğinin sağlanması, gruplardan veri toplanmasında farklılıklar gibi bazı konularda) hataya

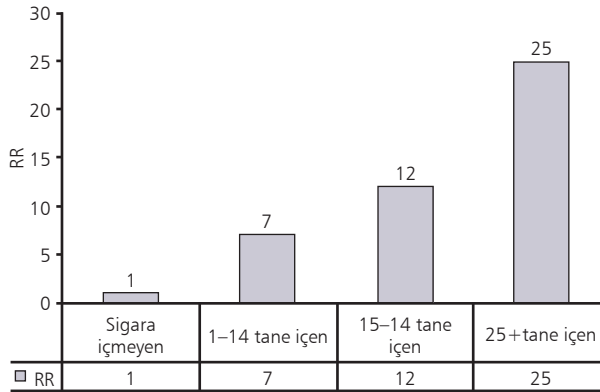
Tablo 1: Akciğer kanserli hastalar ile akciğer kanseri olmayan hastaların sigara içme sıklığı (yüzde dağılımı)^[2]

Sigara içme durumu	Akciğer kanserli hastalar (n=684)	Diğer hastalar (n=684)
Sigara içmeyen	1.3	14.6
Günde 1–9 tane sigara içen	2.3	11.5
Günde 10–19 tane sigara içen	45.3	54.6
Günde 20+ tane sigara içen	51.2	19.2

açık noktaları vardır. Hata nedeni olabilecek bu tür konuların önlenmesi amacı ile farklı bir araştırma yöntemi geliştirilmiştir. Kohort araştırması olarak adlandırılan bu çalışmalarda risk faktörü olduğu düşünülen özelliğe sahip olan ve bu özelliğe sahip olmayan kişilerin zaman içinde izlenmesi şeklinde plan yapılır. Belirli izlem süresi sonunda risk faktörüne sahip olan gruptaki hastalık sıklığı, bu faktöre sahip olmayan gruptaki hastalık sıklığı ile karşılaştırılır. Hastalık sıklığı bakımından iki grup arasındaki farklılığın istatistik olarak “anamlı” olması durumunda risk faktörü ile hastalık arasında ilişki olduğu sonucuna varılabilir.

Kohort araştırmaları izleme gerektirdiği için vaka-kontrol araştırmalarına göre daha uzun zamanda tamamlanan araştırmalardır. Doğal olarak uzun zaman izleme yapılıyor olması, hem insan gücü hem de maddi olarak daha fazla kaynağa gereksinim gösterir. Bu nedenle literatürde çok sayıda vaka-kontrol araştırması bulunmasına karşılık daha az sayıda kohort araştırması vardır. İngiltere’de Richard Doll ve arkadaşlarının yaptığı “doktorlar kohortu” epidemiyolojinin tarihçesi bakımından da örnek olan bir araştırmadır. Doll ve arkadaşlarının 1950 yılında başlattıkları 35 bin dolayında doktoru kapsayan kohort çalışmasının ilk izleme sonucu 1964 yılında yayınlandığında bütün dünyada büyük yankılar yaratmıştır. Bu çalışma ile sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki ilk kez bir izleme araştırmasına dayalı olarak ortaya konuyordu. İlk kez yayınlanan bu 10 yıllık izleme sonuçlarından sonra 20–30–40 yıllık izleme sonuçları da değişik yıllarda yayınlandı; son olarak da 2004 yılında 50 yıllık izleme sonuçları yayınlandı. Bu ünlü kohort çalışmasının 20 yıllık izleme sonuçlarına ilişkin başlıca bulgular **Şekil 2**’de görülmektedir (3).

Çalışma başlıca iki sonuç ortaya koymaktaydı; birisi sigara içen doktorlardaki akciğer kanseri nedeni ile ölme olasılığının, sigara içmeyenlere göre daha fazla olması



Şekil 2: İngiliz erkek doktorlarda sigara içme miktarına göre akciğer kanseri nedeni ile ölüm riski.^[3]

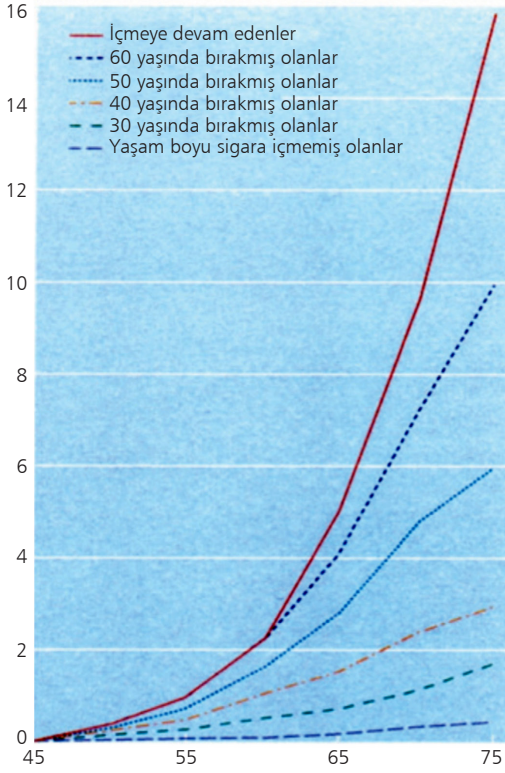
idi (RR: rölatif risk). Günde bir paket dolayında (15–24 tane) sigara içenlerde akciğer kanseri nedeni ile ölme olasılığının, sigara içmeyenlere göre 12 kat fazla olduğu görülmüştür. İkinci sonuç ise, içilen sigara sayısının artması ile birlikte akciğer kanseri nedeni ile ölme riskinin daha fazla oluşu idi. Epidemiyoloji literatüründe “doz-cevap ilişkisi” olarak adlandırılan bu kavram, incelenen risk faktörü ile hastalık arasındaki ilişkinin “nedensel” ilişki olduğu konusunda güçlü bir bulgudur. İlişkinin nedensel bir ilişki olması bakımından Bradford Hill tarafından belirtilen özelliklerin başlıcaları şu şekildedir (4):

- Rölatif riskin yüksek olması (ilişkinin gücü)
- Zaman içinde etkenin önce, hastalığın daha sonra olması (temporal ilişki)
- Etken ve hastalık arasındaki ilişkinin biyolojik olarak açıklanabilir olması (biological plausibility)
- Değişik çalışmalarda benzer sonuçların bulunması (consistency of association)
- Doz-cevap ilişkisinin olması (dose-response relationship)

Richard Doll ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptıkları izleme araştırmasından birkaç yıl sonra ABD’de de benzeri izleme araştırmaları yapılmış ve bu çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya konmuştur (consistency of association).

Tanımlayıcı ve analitik epidemiyoloji yöntemleri ile bir hastalığın meydana gelmesinde etkili olan risk faktörü (faktörleri) belirlenmiş olur. Ancak epidemiyolojik çalışmalardan koruyucu uygulamaların sonuçlarının değerlendirilmesi amacı ile de yararlanılır. R. Doll ve arkadaşları tarafından doktorlarda yapılan kohort araştırmasının sonucunda sigara içilmesinin, akciğer kanseri oluşunda başlıca risk faktörü olduğu bilgisi ortaya konmuştur. Bu bilginin ışığında sigara içenlerin bu davranıştan vazgeçmesine yönelik çaba gösterilmiş ve sigara içen kişilerin bir bölümü sigarayı bırakmıştır. İngiliz doktorlar kohord çalışmasının 40 yıllık izlem raporunda sigarayı bırakanlarda akciğer kanseri nedeni ile ölme olasılığının değişimi incelenmiş ve sigarayı bırakanlarda kanser riskinin azaldığı saptanmıştır. Sigara ne kadar erken yaşta bırakılırsa risk azalmasının o ölçüde daha fazla olduğu da ortaya konmuştur. Örneğin 30 yıl boyunca sigara içen ve 50 yaşında sigarayı bırakmış olan bir kişinin akciğer kanseri nedeni ile ölme olasılığı, sigara içmeye devam eden kişinin yarısından daha az düzeye inmektedir (**Şekil 3**) (5).

Sonuç olarak epidemiyoloji bir hastalığın çeşitli ülkelerde, değişik kişi ve gruplarda görülüş sıklığının incelenmesi ile sınırlı bir ilgi alanı değildir; bu dağılım özelliklerinin ortaya konmasından sonra incelenen hastalığın nedenlerinin belirlendiği, ardından da bu bilgilerin ışığında geliştirilen koruyucu uygulamaların sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarla devam eder.



Şekil 3: İngiliz erkek doktorlarda sigara bırakma yaşına göre akciğer kanseri kümülatif ölüm riski.^[5]

Dünyada ve Türkiye’de Akciğer Kanseri Konusunda Tanımlayıcı Epidemiyoloji İle İlgili Bazı Bilgiler

Dünya geneli için kanser insidans ve mortalitesi ile ilgili istatistik bilgiler Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research Cancer, IARC) tarafından GLOBOCAN adı ile yayınlanmaktadır. Son kez 2015 yılında yayınlanmış olan GLOBOCAN 2012, dünyada ülkeler ve bölgeler temelinde 2012 yılına ait kanser bilgilerini içermektedir. Buna göre 2012 yılında dünyada 14.1 milyon kişiye kanser tanısı konmuş ve 8.2 milyon kişi kanser nedeni ile ölmüştür (6). IARC tahminlerine göre 2018 yılında kanser tanısı alan hasta sayısı 18.1 milyona, kanser nedeni ile ölen kişi sayısı da 9.6 milyona yükselmiştir. Tahminlere göre her 5 erkekten ve 6 kadından birisi yaşamı boyunca kansere yakalanmakta ve 8 erkekten ve 11 kadından birisi de kanser nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Son 5 yıl içinde kanser tanısı almış olup halen hayatta olan kişi sayısı da 43.8 milyon kişi olarak tahmin edilmektedir (7).

Erkeklerde gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri prostat kanserinin ardından ikinci sırada görülen kanser türüdür; gelişmekte olan ülkelere ise akciğer kanseri görül-

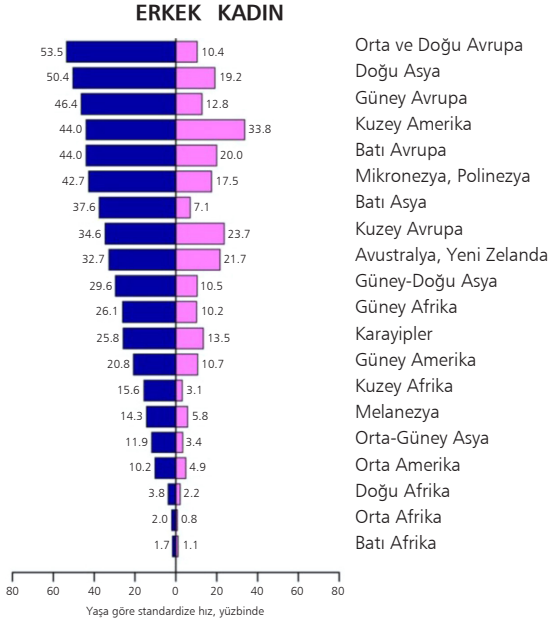
Tablo 2: Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bütün kanserler ile akciğer kanseri insidans ve mortalite hızları (yüzbinde), Dünya, 2012^[6]

	Gelişmiş ülkeler		Az gelişmiş ülkeler	
	İnsidans	Mortalite	İnsidans	Mortalite
Bütün kanserler	240.6	86.2	135.8	79.8
Akciğer kanseri	19.6	14.3	11.1	9.8

me sıklığı ilk sırada gelmektedir. Akciğer kanserinin yıllık insidansı gelişmiş ülkelerde yüzbinde 19.6, gelişmekte olan ülkelerde yüzbinde 11.1'dir (Tablo 2). Mortalite olarak hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki erkeklerde akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise akciğer kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde meme ve kolo-rektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer alırken, gelişmekte olan ülkelere meme ve uterus serviks kanserinden sonra üçüncü sırada gelmektedir. Mortalite olarak da akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde meme kanserinin önüne geçerek ilk sırada görülürken gelişmekte olan ülkelere meme kanserinin ardından ikinci sırada yer almaktadır (6).

Dünya genelinde her yıl 1,82 milyon kişiye akciğer kanseri tanısı konmakta ve her yıl 1.59 milyon kişi akciğer kanseri nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Dünyada kanser nedeni ile meydana gelen ölümlerin %19'unun nedeni akciğer kanseridir (8). Bu sayılarla akciğer kanseri dünya genelinde en sık görülen kanser türüdür ve kanser nedeni ile meydana gelen ölümler arasında birinci sırada yer almaktadır (9). Akciğer kanserinin dünyadaki yıllık insidansı erkeklerde yüzbinde 34.2, kadınlarda yüzbinde 13.6'dır. Erkeklerde akciğer kanseri insidansının en yüksek olduğu yerler Orta ve Doğu Avrupa, Doğu Asya, Güney Avrupa ile Batı Avrupa ve Kuzey Amerika bölgeleridir; bu bölgelerde yer alan ülkelere erkeklerde akciğer kanseri yıllık insidansı yüzbinde 45 ve daha yüksek değerlerdedir. Macaristan yüzbinde 76.6 insidans değeri ile Avrupa ülkeleri arasında akciğer kanseri insidansının en yüksek olduğu ülkedir. Akciğer kanseri insidansının en düşük olduğu ülkelere ise yüzbinde 10–20 dolayındaki değerlerle Afrika ülkeleridir. Buna karşılık kadınlarda akciğer kanserinin en sık olduğu bölge yüzbinde 33.8 değeri ile Kuzey Amerika olarak görülmektedir. Kuzey Amerika'yı Kuzey Avrupa, Avustralya ve Batı Avrupa izlemektedir. Afrika kıtasının değişik bölgeleri kadınlarda akciğer kanseri sıklığının en düşük olduğu yerlerdir. Bu bölgelerde akciğer kanseri yıllık insidansı yüzbinde 1 ile yüzbinde 3 arasındadır. Akciğer kanseri mortalite hızları bakımından da benzeri dağılım söz konusudur (Şekil 4) (Tablo 3) (10).

Akciğer kanseri sıklığında zaman içindeki değişim bakımından dikkat çekici husus, erkeklerde yalnızca bir ülkede (Brezilya) insidans hızında artma olmasına karşılık 22 ülkede azalma olmasıdır; 15 ülkede insidans hızları zaman içinde önemli değişik-



Şekil 4: Dünyanın değişik bölgelerinde erkek ve kadınlarda akciğer kanseri insidans hızları, 2012.^[9]

Tablo 3: Dünyanın değişik bölgelerinde akciğer kanseri insidans ve mortalite hızları (yaşa göre standardize edilmiş yüzbinde hızlar)^[10]

Bölge	Erkek		Kadın	
	İnsidans	Mortalite	İnsidans	Mortalite
Dünya geneli	34.2	30.0	13.6	11.1
Orta ve Doğu Avrupa	53.5	47.6	10.4	8.3
Doğu Asya	50.4	44.8	19.2	16.2
Güney Avrupa	46.4	39.1	12.8	10.0
Batı Avrupa	44.0	35.3	20.0	14.8
Kuzey Amerika	44.0	34.8	33.8	23.5
Kuzey Avrupa	34.6	29.7	23.7	19.1
Avustralya	32.7	23.5	21.7	15.0
Güney-Doğu Asya	29.6	26.6	10.5	9.4
Güney Afrika	26.1	23.8	10.2	9.1
Orta Amerika	10.2	9.0	4.9	4.3
Doğu Afrika	3.8	3.5	2.2	2.0

lik göstermemektedir. Kadınlarda ise yalnızca ABD’de akciğer kanseri insidansında zaman içinde azalma görülürken 19 ülkede artma ve 18 ülkede de stabil bir seyir olduğu görülmektedir. Erkeklerde Brezilya’da yıllık ortalama insidans artışı %6.6 (%95 GA 3.5–9.7, $p < 0.001$) olurken kadınlarda ABD’deki azalma yıllık ortalama %1 (%95 GA 1.7–0.4, $p < 0.002$) olmuştur. Akciğer kanseri mortalite hızlarının zaman içindeki değişimi bakımından Filipinlerde mortalite artarken 30 ülkede azalma gözlenmekte, 5 ülkede ise zaman içinde mortalite bakımından önemli değişim gözlenmemektedir. Kadınlarda da 16 ülkede akciğer kanseri mortalite hızı artmakta, 6 ülkede azalırken 14 ülkede de önemli değişiklik gözlenmemektedir (10).

Akciğer kanserleri görülme sıklığı bakımından ilgi çeken bir başka özellik, akciğer kanseri sıklığının ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile ilişkili olmasıdır. İnsani Gelişmişlik İndeksi (Human Development Index, HDI) olarak bilinen değerlendirme kullanılmak suretiyle yapılan incelemelerde hem erkekler hem de kadınlarda akciğer kanseri insidansının en yüksek olduğu ülkelerin HDI düzeyi en yüksek ülkeler olduğu, en düşük insidansa sahip ülkelerin de düşük HDI düzeyindeki ülkeler olduğu dikkat çekmiştir. Akciğer kanseri mortalite hızları bakımından da ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre benzer durum saptanmıştır (Tablo 4) (8).

Epidemiyolojik çalışmaların sonucunda hastalıkların meydana gelmesinde rolü olan faktörler (risk faktörleri) belirlenir. Sonra da bu faktörlerden korunma veya bu faktörlerin önlenmesi yolu ile hastalıkların meydana gelmesi önlenmeye çalışılır. Akciğer kanseri alanında yapılan çok sayıdaki çalışmalar sonucunda hastalığın meydana gelmesi bakımından rolü olan faktörler belirlenmiştir. Akciğer kanseri risk faktörlerinin başlıcaları şu şekildedir (11,12):

Sigara İçilmesi: Akciğer kanserinin risk faktörleri arasında en önemli olanıdır. Sigara dumanı içinde bulunan ve sayıları 4000’den fazla olan çeşitli kimyasal maddeler arasında 50 kadarının kanserojen etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserleri-

Tablo 4: İnsani Gelişmişlik İndeksi düzeyine göre akciğer kanseri insidans hızları^[8]

İnsani Gelişmişlik İndeksi Human Development Index, HDI	Erkek		Kadın	
	İnsidans	Mortalite	İnsidans	Mortalite
Dünya geneli	34.2	30.0	13.6	11.1
Çok yüksek	42.2	34.1	21.8	15.6
Yüksek	32.1	28.6	8.1	6.9
Orta	35.6	32.6	13.1	11.7
Düşük	7.9	7.1	3.1	2.8

nin %80'inden fazlası sigara içilmesi sonucu meydana gelmektedir. Sigara kullanımının zararlı etkisi sigarayı içen kişilerin zararları ile sınırlı değildir, sigara içmediği halde sigara dumanını soluyan kişilerde de akciğer kanseri riski yüksektir. ABD'de akciğer kanseri olgularının %10–15 kadarı hiç sigara içmemiş kişilerde görülmektedir (13). Sigara kullanımı dünyada her yıl 7 milyon dolayında kişinin ölümüne yol açmaktadır ve bu sayının 900 bin kadarı sigara dumanından pasif olarak etkilenen kişilerdir.

Mesleki ve Çevresel Faktörler, Kimyasallar: Çeşitli işyerlerinde üretim süreçleri sırasında kullanılan veya yaşanan çevrede karşılaşılan bazı kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler kansere yol açabilir. Bunlar arasında akciğer kanserine yol açan etkenlerden en çok bilinen asbesttir. Asbest dışında iyonizan radyasyon, radon gazı, nikel-krom gibi bazı ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, arsenik, kristal silis tozu gibi çeşitli etkenler de akciğer kanserine yol açabilir.

Hava Kirliliği: Özellikle endüstrinin yoğun olduğu ve trafiğin kalabalık olduğu yerleşim yerlerinde oluşan kentsel hava kirliliğinin ve iç mekanlarda meydana kapalı ortam hava kirliliğinin akciğer kanseri meydana gelmesinde etkisi vardır.

Ailevi, Genetik Faktörler: Birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü olanlarda akciğer kanseri riski yüksektir. Bununla birlikte akciğer kanseri oluşunda kesin bir genetik geçiş söz konusu değildir. Aile bireylerinde kanser riskinin yüksek olmasında, kişilerin aynı ortamda yaşamış olmasının ve benzer alışkanlıklara sahip olmasının da rolü olabilir.

Diğer Faktörler: Akciğer kanseri eğitim düzeyi düşük olan kişilerde, alt sosyoekonomik sınıflardaki kişilerde, zencilerde daha sık görülmektedir. Ancak kanserin fazla

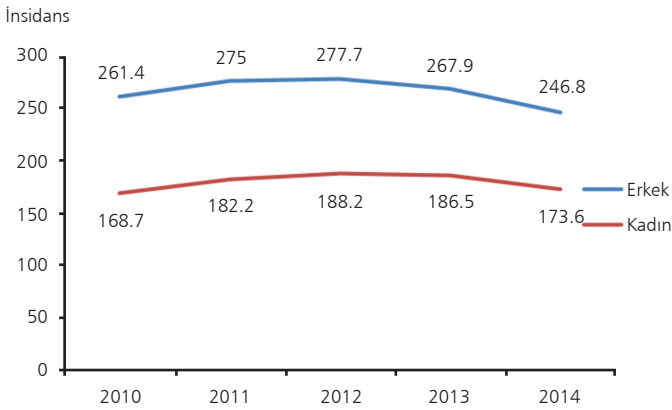
Tablo 5: Türkiye'de bütün kanserler ve akciğer kanseri standardize insidans hızları (yüzbinde), 2010–2014

Yıllar	Erkek		Kadın	
	Bütün kanserler	Akciğer kanseri	Bütün kanserler	Akciğer kanseri
2010	261.4	61.0	168.7	8.0
2011	275.0	62.3	182.2	7.8
2012	277.7	60.4	188.2	9.3
2013	267.9	59.3	186.5	10.0
2014	246.8	52.5	173.6	8.7

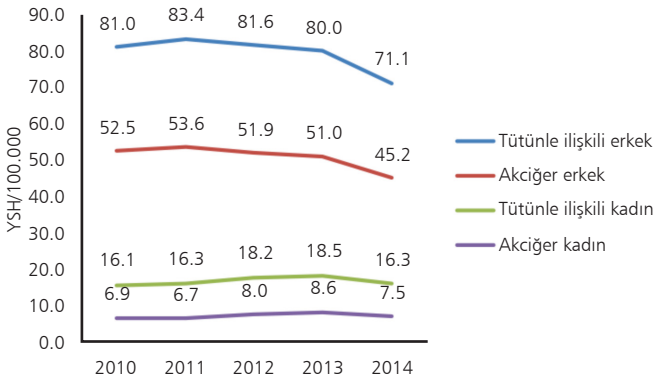
oluşunun bu gruptaki kişilerde diğer risk faktörlerinin de sık olması ile ilişkili olması söz konusu olabilir. Öte yandan sebze ve meyve tüketiminin antioksidan etki nedeni ile kanser bakımından koruyucu etkisi söz konusudur. Dolayısı ile yeterli miktarda sebze ve meyve tüketmeyenlerin riski yüksek olabilir.

Türkiye’de Akciğer Kanseri Sıklığı ve Zaman İçindeki Değişimi

Türkiye’de toplam olarak 13 ilde sürdürülen kanser kayıt sistemi ile nüfusun %47’sini kapsayan şekilde kanser bilgileri toplanmaktadır. Türkiye kanser istatistikleri Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından yayınlanan kanser istatistikleri içinde yer



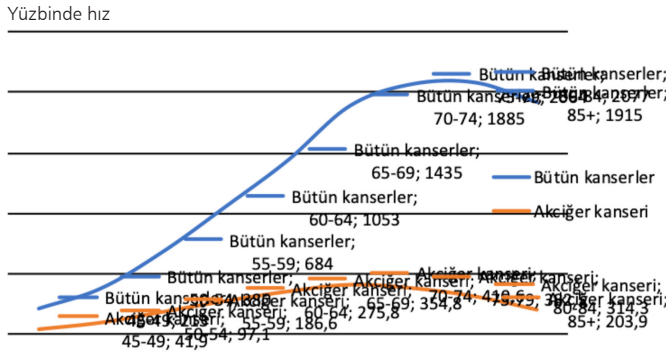
Şekil 5: Türkiye’de kanser insidans hızlarının 2010–2014 yıllarındaki seyri.



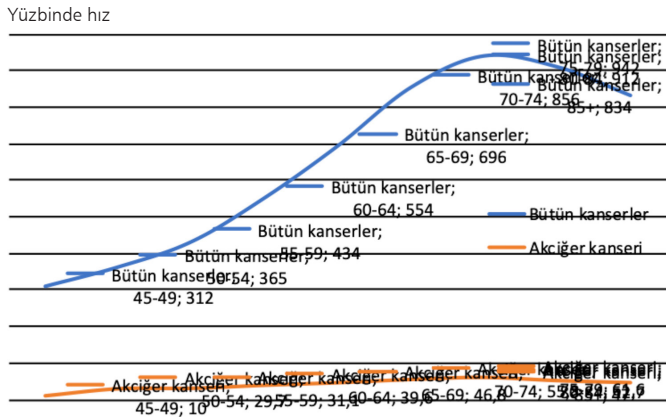
Şekil 6: Türkiye’de tütünle ilişkili kanserler ve akciğer kanserlerinin 2010–2014 yıllarındaki seyri.

almaktadır. Türkiye’de ülke genelinde akciğer kanseri erkeklerde en sık kanser türü olarak görülmekte, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal ve uterus korpusu kanserlerden sonra beşinci sırada yer almaktadır (14). Türkiye’de 2010–2014 yıllarında toplam kanserler ile akciğer kanserlerinin insidans hızları **Tablo 5**’te görülmektedir. Hem bütün kanserlerin hem de akciğer kanserinin görülme sıklığında ilk yıllarda artma yönünde değişim olurken 2013 ve 2014 yıllarında azalma olduğu dikkati çekmektedir (**Şekil 5** ve **6**).

Türkiye’de kanserlerin yaş ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkeklerde kanser sıklığının kadınlara göre daha fazla olduğu ve 75–84 yaş grubunda en yüksek düzeye çıktığı görülmektedir (**Şekil 7** ve **8**) (gençlerde ve küçük yaşlarda özellikle akciğer kanseri insidansı çok düşük olduğundan grafik 45 ve üzeri yaş grupları için yapılmıştır).



Şekil 7: Türkiye’de erkeklerde bütün kanserler ve akciğer kanseri sıklığının yaş dağılımı, 2014.



Şekil 8: Türkiye’de kadınlarda bütün kanserler ve akciğer kanseri sıklığının yaş dağılımı, 2014.

KAYNAKLAR

1. *Mausner JS, Bahn AK. Epidemiology an Introductory Text. WB Saunders; 1974. p. 77.*
2. *Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma, a study of six hundred and eighty four proved cases. JAMA 1950; 143: 329-32.*
3. *Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. Brit Med J 1976; 6051: 1525-36.*
4. *Lilienfeld AM, Pedersen E, Dowd JE. Cancer epidemiology. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1967.*
5. *Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R, et.al. Smoking, smokig cessation and lung cancer deaths in the UK since 1950. Brit Med J 2000; 321: 323-9.*
6. *Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108.*
7. *IARC Communications, Latest Global Cancer Data, IARC. Available at: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf. Accessed Feb 7, 2020.*
8. *Cheng TYD, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. International epidemiology of lung cancer. J Thorac Oncol 2016; 11: 1653-71.*
9. *Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359-E86.*
10. *Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. Scientific Reports; Oct 30, 2017.*
11. *U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health, 2010.*
12. *Gandomani HS, Tarazoj A, Ghoncheh M, Yousefi SM, Delaram M, Salehiniya H. Lung cancer in the world: The incidence, mortality and risk factors. World Cancer Res J 2017; 4: e-911.*
13. *Peloso L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox C, et.al. Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions, J Nat Cancer Inst 2017; 109: djb295.*
14. *Türkiye Kanser İstatistikleri 2014. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara: 2017.*

Akciğer Kanserinde Komorbiditeler

Berna Eren Kömürcüoğlu

Akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık, kadınlarda 4. sıklıkta rastlanılan kanser türüdür ve her iki cinste de kansere bağlı mortalitenin en önemli sebebidir (1).

Akciğer kanserinin insidansı yaşla artmakta ve en sık 65 yaş üzeri olgularda tanı konulmaktadır (1,2). Hastaların büyük bölümünde etiyojide rol oynayan en önemli karsinojenik faktör sigara/tütün kullanımı olduğu için, ileri yaş ve uzun süreli sigara kullanımına bağlı komorbiditeler de akciğer kanserli hastalarda sıklıkla rastlanılmaktadır (1,2). Ciddi komorbidite varlığı birçok kanser türünde kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (3–5).

Komorbiditeler; kanserden bağımsız olarak, oluşturdukları klinik tablolar nedeniyle, kanser bulgularını maskeleyebilir, hastaların kanser tanısının geç konmasına ya da konulamamasına, standart tanı/tedavi seçeneklerinin sınırlandırılmasına tedaviyi toleransının bozulmasına yol açabilir (5).

Planlanan tanısal girişimlerin seçiminde kısıtlayıcı rol oynar, olgular girişim öncesi olgular ek hastalıkları açısından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Örneğin, ciddi amfizem ve interstisyel akciğer hastalıklarında TTİAB transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) ve true-cut biyopsi kontrendikedir (6–9).

Ciddi komorbiditeler, özellikle cerrahi, kemoradyoterapi gibi radikal tedavi yöntemlerinin hastaya uygulanma şansını azaltır, daha az agresif tedavilerin tercih edilmesine ya da cerrahiden kaçınılmasına neden olabilir. Kemoterapi uygulamalarında etkin doz, kombinasyon ve planlanan sayıda kemoterapi tedavisinin verilememesi, beklenen yaşam süresinde azalmaya neden olabilmektedir (5,7–9).

Akciğer kanserinde sağ kalım ve komorbidite ilişkisini inceleyen birçok araştırma

yapılmış ancak çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda komorbidite sıklığı akciğer Ca'da bağımsız prognostik faktör olarak bildirilirken (6–8), bazılarında komorbidite artışıyla daha kötü sonuçlar elde edilmesine rağmen, prognozla ilişkisi açık olarak gösterilememiştir (9).

Çalışmalarda komorbidite derecesi, en sık Charlson komorbidite indeksi ve Cinet basitleştirilmiş komorbidite skoru ile değerlendirilmiştir (3,4). Prospektif bir kohort çalışmada kullanılan skorlama yöntemlerinin bireysel raporlama ve veri toplama metodlarının, Charlson komorbidite indeksi kullanımının sonuçları negatif etkileyebileceği gösterilmiştir (4).

Akciğer kanserinde en sık izlenen komorbiditeler; sigara ile ilişkili hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar (iskemik yada hipertansif kalp hastalığı, alt ekstremite arteriopatisi vb) ve pulmoner hastalıklar (KOA, obstruktif sleep apne ve interstiyel fibrozis gibi) dir. Diğer komorbiditeler ileri yaşla ilişkili olarak artan diyabet ve komplikasyonları (renal yetmezlik, kardiyovasküler hasar, damar hastalıkları) sıklıkla kanserle birlikte izlenebilir. Bu komorbiditeler, hastanın performans durumunun bozulmasında, kanserden fazla rol oynayabilirler (3–7).

Grose çalışmasında 882 akciğer kanserli hastada %87 en az bir komorbidite saptamıştır. En sık görülen komorbiditeler; kilo kaybı (%53), KOA (%43), renal yetmezlik (%28) ve iskemik kalp hastalığı (%27) olarak bildirilmiştir (10). Yine geniş serili bir çalışmada akciğer kanserli olgularda %73 olguda hipertansiyon, %57 KOA, %53 iskemik kalp hastalığı, %32 diyabet, %31 konjesif kalp yetmezliği, %30 kronik böbrek yetmezliği ve %21 depresyon saptanmıştır (10).

Respiratuvar Komorbiditeler

KOA, amfizem, bronşektazi, tüberküloz, intierstiyel akciğer hastalıkları, uyku apne en sık gözlenen solunumsal komorbiditelerdir (4).

KOA

KOA dünya çapında ölümlerin 4. en sık nedenidir. Akciğer kanseri ve KOA, birlikteliği, ortak etyolojik faktör olan sigara içimiyle yakın ilişkili olduğu için sıklıkla izlenir. Uzun yıllar sigara içen kişilerde %85–90 oranında ya KOA ya da akciğer kanseri gelişebilir. KOA ve akciğer kanseri ilişkisi bir çok mekanizmayla açıklanmaya çalışılmaktadır (4). Kronik inflamasyon mediyatörlerinin aşırı salınımı ile artmış oksidatif hasar, bozulmuş DNA onarımı ve artmış onkogenezis en önemlileridir. Genetik ve epigenetik faktörler, geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu sonucu karsinojen retansiyonunun artışının patogeneizde rol oynadığı d ş n lmektedir (5–7).

KOAH varlığı akciğer kanseri gelişimi için yaş, cins, sigara öyküsüyle beraber bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sigara içen KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri gelişme riski, KOAH'ı olmayanlara göre 5 kez artmıştır. Akciğer kanseri gelişme riski düşük FEV₁, kadın cinsiyetle ilişkili bulunmuştur (9–12). Bir çalışmada eşlik eden amfizem varlığı akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (13).

Cerrahi tedavi planlanan erken evre KHDAK olgularında KOAH varlığının skuamöz hücreli kanserde ve erkeklerde kötü prognostik faktör olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (4,13).

Bronşektazi

Bronşektazi irreversibl hava yolu dilatasyonu ile karakterize kronik bir hava yolu hastalığıdır. Patogeneizde, respiratuvar infeksiyonların tetiklediği kronik inflamasyon, bronş duvarlarında kalıcı destrüksiyon, parankim harabiyeti ve artmış sistemik inflamatuvar yanıt rol oynar. Akciğer kanseri ve bronşektazi ilişkisi açık değildir ancak KOAH'da olduğu gibi artmış inflamatuvar yanıt ve karsinogenezisin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Geniş serili bir Asya çalışmasında bronşektazi akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (6–8).

Tüberküloz

Tüberküloz (tbc) özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi morbidite ve mortaliteye sahip halk sağlığı problemidir. Akciğer tüberkülozunun neden olduğu fibrozis ve inflamasyonun, kanser riskini artırdığı birçok yayında gösterilmiştir. Bir çalışmada sigara içimi ve çevresel tütün maruziyetinden bağımsız olarak akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (3–6). Kanser riski özellikle tbc enfeksiyonundan sonraki ilk 5 senede yüksek saptanmıştır. T özellikle Adeno kanser gelişimi riski ilişkili bulunmuştur (4). Akciğer tüberküloz enfeksiyonu öyküsü, geniş serili Hollanda çalışmasında akciğer kanseri gelişimi açısından bağımsız, kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (9).

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İLD) ile akciğer kanseri arasında kronik inflamasyon ve epitelyal mezenkimal transformasyonun rol oynadığı farklı patogenetik mekanizmalar rol oynamaktadır. Özellikle idyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'de akciğer kanserinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (11,12).

İPF varlığı da akciğer kanserinde erken evrede postoperatif mortalite ve sağ kalım ile ilişki kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Akciğer kanseri gelişimi İPF'nin geç komplikasyonudur, kümülatif insidans 1. yılda %40.9 iken 3.yılda %81.8 olarak

saptanmıştır. İPF varlığı akciğer kanserinde kötü prognoz ve kısa sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (13). Çalışmalarda İPF'li olgularda %4.4 ile %48 akciğer Ca bildirilmiştir. İPF'li olgularda akciğer kanseri gelişme riski ~ 7–14 kez artış saptanmıştır. (14,15). İleri yaş, erkek cinsiyet ve sigara içimi İPF de akciğer kanserini gelişimini artıran faktörler olarak bildirilmiştir (13–15).

Ortak risk faktörleri; sigara, asbestozis ve silikozis yanı sıra ortak epigenetik/genetik değişiklikler ve patogenetik mekanizmaların rol oynadığı d ş n lmektedir. Fibrozisle lenfatik obstrüksiyonun artışı ve karsinojen faktörlerin dokuda birikimi, bozulmuş inflamatuvar yanıt, kronik epitelyal hasar, anormal fibroblast proliferasyonu, azalmış hücreler arası iletişimi, spesifik sinyal yolları aktivasyonu ve bozulmuş oksidan/antioksidan dengesi bunların başlıcalarıdır (16).

Radyolojik olarak en sık alt loblarda, periferik yerleşimli, nodüler lezyonlar, sıklıkla balpeteği ve fibrozis lezyonlarına yakın, düzensiz sınırlı ve progresyon gösteren lezyonlar izlenir. Kombine fibrozis ve amfizemin eşlik ettiği olgularda izole İPF ye göre prognoz daha kötüdür (17). İPF'li olgularda en sık patolojik alt tip skumoz hücreli karsinomdur. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavileri İPF atağına neden olabileceği için optimal tedavi tartışmalıdır, hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir (14,16).

Sistemik ve Enfeksiyon Hastalıklarının Oluşturduğu Komorbiditeler

Kardiovasküler Hastalıklar

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık %23' nde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hastalıklar olduğu bildirilmiştir. Ciddi KVH uygulanabilecek radikal tedavi seçeneklerinde ve sonuçta beklenen yaşam süresinde kısıtlanmaya neden olur. İleri yaş ve sigara içimi ortak patogenetik faktörlerdir (4,9).

Özellikle erken evre ve lokal ileri (evre 1–3) KHAK olgularında KVH hastalık azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Kalp damar sistemi hastalıkları içinde; kalp yetmezliği, miyokardial infakt s, karyak aritmiler en kötü pronostik risk faktörleri iken, hiperlipidemili ılımlı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (4).

Ayrıca KVH tedaviyle ilişkili mortalitesi de artırır, 60 yaş üzeri hastalarda kanser dışı ölüm nedenlerinin en önemlisidir (11). Norveğ çalışmasında sigarayı bırakmış ve aktif içici olmak KVS hastalık akciğer kanseri için risk faktörü olarak belirlenmiştir (9).

HIV ve AİDS Sendromunda Akciğer Kanseri

HIV ile enfekte kişilerde genel kanser riski artmakta ve önemli ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır (%11–21). HIV'li olgularda akciğer kanseri daha erken yaşta

ve daha yaygın evrede rastlanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda HIV'li olgulara, radikal tedavi yöntemlerinin uygulanma oranlarının düşük olduğu, sıklıkla palyatif tedavilerinin uygulandığı bildirilmiştir (4,5).

Akciğer kanseri, HIV'li olgularda %60 olguda ölüm nedeni olarak saptanmıştır. Kanser spesifik mortalite yüksekliği, olgular sıklıkla ağır sigara içimi ve ek akciğer hastalıkları nedeniyle (KOA, amfizem, bronşektazi, İAH, solunum yetmezliği, fırsatçı akciğer enfeksiyonları vb) akciğer kanserine bağlı komplikasyonlar artmıştır (3).

İmmün yetmezlik özellikle CD 4 lenfosit sayısı, olgularda prediktif faktör olarak önemlidir. Pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır, performans durumu, TNM evresi, CD4 sayısı, HAART tedavisi gibi. Son yıllarda yoğun HAART tedavisiyle HIV'li hastaların yaşam sürelerinde ki uzamalar sonucunda kanser tedavisi alan grupta artma ve HIV negatif hastalara benzer sonuçlar bildirilmeye başlamıştır(3-7).

Hepatit B ve C Enfeksiyonu

Hepatit B ve C enfeksiyonu özellikle hematolojik kanserlerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. HBV enfeksiyonun özellikle ileri evre KHDAK de kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. HBV reaktivasyonu kemoterapi tedavisi gören hastalarda öldürücü olabilen bir komplikasyondur. Risk kemoterapi öncesi HBV enfeksiyonun durumu ve kemoterapiye bağlı immünsupresyon ile ilişkilidir (3).

Renal Yetmezlik

Kronik renal yetmezlik (KBY), glomeruler filtrasyon (GFR) oranının üç aydan uzun süre <60 mL/dk altında olması olarak tanımlanmıştır. Yaş ile renal dokuda kayıp, kan akımı azalması, nefronların fonksiyonlarında bozulma ile GFR giderek azalır. Yaşlı akciğer kanserli hastaların ~%30 un KBY görülmektedir. KBY'nin hem erken evre hem de geç evrede akciğer kanserli hastaların beklenen yaşam süreleri üzerine kısıtlayıcı etkisi gösterilmiştir. KBY'li hastalarda, (GFR) oranına göre ilaç doz hesaplanması, kemoterapi tercihlerinde sisplatin yerine karboplatin kullanımı, gemsitabine ve pemetrekset gibi ajanlarda kaçınılması önerilmektedir (4,5,7).

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM), tüm dünyada oldukça yaygın görülen immünsupresyon ve damar patolojileri ile seyreden ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Akciğer kanseri olgularının da %8–18'de diyabet tanısı mevcuttur. Akciğer kanseri ve diyabet için, ileri yaş, diyet ve sigara içimi ortak patogenetik mekanizmalardır. Son yıllarda diyabetin, hiperglisemi ve hiperinsülineminin çeşitli kanser patogenezlerinde rol oynadığına

yönelik çalışmalar mevcuttur. Hipergliseminin insülin like growth faktör 1 düzeyini artırarak, PIK3A/AKT/mTOR kısa yolunu aktive ettiği ve karsinogeneizde rol oynadığı d ş n lmektedir, ancak akciğer kanserinde rolü halen tartışmalıdır. Çalışmalarda akciğer kanserinde, diyabetik hastalarda artmış mortalite saptanmıştır. Diyabete bağlı mortalite artmış kardiovasküler hastalıklar, postoperatif komplikasyonlar ve enfeksiyonlara yatkınlık ile açıklanabilir (3–5,7).

Komorbiditelerin Akciğer Kanserinde Cerrahiye Etkisi

Ciddi komorbiditeler perioperatif mortalite riskini artırmaktadır. Geniş serili Fransız çalışmasında en az 3 ve üzeri komorbiditesi olan hastalarda, olmayanlara göre 2.5 kat artmış mortalite bildirilmiştir. Sigara,  nceki kanser öyküsü, hipertansiyon, kalp hastalıkları bu ciddi komorbiditelerin %70'ini oluşturmaktadır (4,9).

Akciğer kanserine, diğer kanserlerin tersine sıklıkla tanı ve tedavi yöntemini etkileyebilen ciddi komorbiditelerle birlikte seyreder. Komorbiditelerin etkin tedavisi ve rehabilitasyonu, kanser tedavisinde hedeflenen yaşam süresine ulaşılabilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. ACS. *Cancer facts and figures 2014*. American Cancer Society: American Cancer Society; 2014.
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. *Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention*. *Clin Chest Med* 2011; 32 : 605-44.
3. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz P, Quoix E. *Comorbidities in the management of patients with lung cancer*. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601721.
4. Dutkowska AE, Antczak A. *Comorbidites in lung cancer*. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 186-92.
5. Islam M, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti KA. *Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1079-85.
6. Seigneurin A, Delafosse P, Tr tarre B, Woronoff AS, Velten M, Grosclaude P, et al. *Are comorbidities associated with long term survival of lung cancer? A population based cohort study from French cancer registry*. *BMC Cancer* 2018; 18: 1091.
7. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. *Impact of comorbidity on lung cancer survival*. *Int J Cancer* 2003; 103: 792-802.
8. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. *Prognostic importance of comorbidity in a hospital - based cancer registry*. *JAMA* 2004; 291: 2441-7.
9. Deleuran T, Thomsen RW, Norgaard M, Jacobsen JB, Rasmussen TR, Sogaard M. *Comorbidity and survival of Danish lung cancer patients from 2000–2011: a population-based cohort study*. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 31-8.
10. Grose D, Morrison D, Devereux G, Jones R, Sharma D, et al. *Scottish Lung Cancer Forum. The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer*. *Lung Can-*

- cer 2015; 87: 186-92.
11. Hsu CL, Chen JH, Chen KY, Shih JY, Yang JC, Yu CJ, et al. Advanced non-small cell lung cancer in the elderly: the impact of age and comorbidities on treatment modalities and patient prognosis. *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 38-45.
 12. Gajra A. Assessment of comorbidity in lung cancer: How, why, and in whom? *Journal of Geriatric Oncology* 2016; 7: 1-5.
 13. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147: 157-64.
 14. Park J, Kim DS, Shim Ts. Lung cancer in patients with IPF. *Eur Respir J* 2001; 17: 1216-9.
 15. Goto T, Maeshima A, Oyadama Y. IPF as a prognostic factor in NSCLC. *Int J Clin Oncol* 2014; 19 :266-73.
 16. Naccache JM. Lung cancer and interstitial lung disease: a literature review. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3829-44.
 17. Kato E. Incidence and predictive factors of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2018; 4: 111-216.

Akciğer Kanserinde Genetik ve Moleküler Değişiklikler

Mehmet Ali Ergün

Giriş

Akciğer kanseri, dünyada kadın ve erkeklerde kanser ölümlerinin en önde gelen nedenidir; küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. NSCLC gelişiminde başta ALK, TP53, EGFR gen mutasyonları olmak üzere genetik mutasyonların etken olduğu bilinmekte ve bilinen genetik mutasyonlara yönelik hedeflenmiş tedavilerde belirgin başarılar sağlanmaktadır. SCLC ise daha kötü prognozu olan agresif bir akciğer tümörüdür ve özellikle sigara içimine bağlı ortaya çıkan kanserojenlerinin neden olduğu yüksek miktarda somatik mutasyonlara sahiptir. SCLC'nin moleküler biyolojisini anlamak için genomik, epigenetik ve proteomik çalışmalar yapılmasına rağmen halen bu kanser tipinde hedefe yönelik tedaviler tanımlanmaya çalışılmaktadır.

Akciğer kanseri, dünyada kadın ve erkeklerde kanser ölümlerinin en önde gelen nedenidir (1). Akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve %80–85 sıklıkta görülen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir (2).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (NSCLC)

Akciğer adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %4'ünde anaplastik lenfoma kinazın (ALK) yeniden düzenlenmesi saptanır ve bu hastalar genç yaşta ve çoğunlukla az veya hiç sigara içmeyenlerden oluşmaktadır (3). ALK geni, sinir sisteminin geliş-

minde ve fonksiyonunda önemli bir rol oynayan bir reseptör tirozin kinazı kodlar, burada hücre çoğalmasına yanıt olarak hücre çoğalması, hayatta kalma ve farklılaşma temel mekanizmalarını kontrol etmektedir (4). Bu genin aktivasyonu, kinaz ünitesinin dimerizasyonu ve otofosforilasyonu ile sonuçlanır ve bunun sonucu olarak RAS/MAPK, PI3K /AKT ve JAK/STAT yollar gibi downstream sinyal yollarını aktive etmektedir (5). ALK, bilinmeyen ligandlara sahip bir reseptör olarak kabul edilir, ancak reseptörle etkileşime giren ve ALK downstream sinyali aktive eden çeşitli faktörler tarif edilmiştir (6). Fizyolojik koşullar altında, ALK sadece erken embriyonik dönemde eksprese edilir, ancak yetişkin akciğerinde ifade edilmemektedir. Patolojik koşullar altında, ALK translokasyonu olan NSCLC'de, ALK geni, kesilip birleşmesi sonucu yapısal bir kinazı aktive eder ve bu da downstream sinyal yollarının kontrolsüz olarak aktifleşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bu sinyal basamakları kontrolsüz hücre proliferasyonuna, hücre göçüne, anjiyogenez ve metastazına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (7).

ALK füzyonları, 2. kromozom üzerinde bulunan ALK geninin kırılmasına ve daha sonra ALK'nın 3' ucunun ve bunun farklı bir genin promotörünü de içeren 5' ucuna füzyonundan kaynaklanmaktadır. ALK kırılma noktası en sık intron 19 içinde ve nadiren ekson 20 içinde tirozin kinaz alanını korur. En yaygın füzyon partneri EML4'tür (echinoderm microtubule-associated protein-like 4), ancak, KIF5B, KLC1, TFG, TPR, HIP1, STRN, DCTN1, SQSTM1, BIRC6 dahil olmak üzere birçok farklı gen de 5' ucu ile translokasyon tanımlanmıştır (8). ALK gen düzenlemelerini tetikleyen kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. ALK'nın aksine EML4-ALK füzyon geninin farklı varyantlarına bağlı olarak EML4 kırık noktaları sıklıkla farklılık göstermektedir. Bugüne kadar, 15'ten fazla EML4-ALK varyantı tanımlanmıştır (9). Tüm varyantlar, ALK'nın hücre içi kinaz ünitesini paylaşır ve ALK'nın oligomerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla yapısal aktivasyonu için gerekli olan EML4'ün trimerizasyon alanını içermektedir (10). Rutin klinik tanıda ALK düzenlemelerinin tespiti için çoğu laboratuvar, EML4'ten başka füzyon partnerlerinin tespit edilemediği dezavantajına sahip olmakla beraber maliyet etkin ve kolayca uygulanabilir olan immünohistokimya ve/veya floresan in situ hibridizasyon- FISH tekniklerinin kullanması önerilmektedir (11).

Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) crizotinib tarafından ALK+ akciğer tümörlerinde ALK'nın inhibisyonunun, çoğu hastada tümör küçülmesi veya stabil bir hastalıkla sonuçlandığını gösterilmiştir ve sadece bir yıl sonra crizotinib FDA tarafından ALK +-NSCLC için ilk lisanslı ALK inhibitörü olarak onaylanmıştır (12).

Tedavi sonrası tümör doku örneklerinin ALK inhibitörlerine karşı geliştirdiği moleküler direnç mekanizmaları konusundaki çalışmalar yapılmıştır. İki tip ALK inhibitör direnci tanımlanmıştır: ALK baskın tip vakaların %50'sini temsil eder ve ALK

kinaz ünitesi içindeki ikincil mutasyonlar veya ALK geninin gen amplifikasyonları ile tanımlanırken; baskın olmayan tip, EGFR ve KRAS mutasyonları dahil olmak üzere ALK'yi içermeyen onkojenik yolların aktivasyonu, KIT'in amplifikasyonu veya IGF1R yolağının aktivasyonu ile karakterize edilmiştir (13).

Son yıllarda artan bilgi birikimi ile birlikte, gelişmiş ALK+ NSCLC için tedavi seçenekleri sürekli geliştirilmiş ve giderek daha güçlü ve seçici ALK inhibitörleri (örneğin, ceritinib ve alectinib) FDA tarafından onaylanmıştır (7). Yeni bir faz III çalışmasında, ikinci kuşak ALK inhibitörü alectinib'in, ALK+ NSCLC'in primer tedavisinde üstün etkinlik ve düşük toksisite gösterdiği ve ayrıca SSS'ye karşı aktivite ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (14). Bu ilaç, ilk onaylı ALK inhibitörü crizotinib'den daha iyi performans göstermiş ve yakın zamanda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Brigatinib ve lorlatinib gibi yeni nesil inhibitörleri halen geliştirilme aşamasında olduğu bildirilmiştir (13). Son birkaç yılda, ALK+ hastalarının başlangıçta "geleneksel" olarak kullandığı ilk nesil TKI'lerin yerini yeni nesil TKI'ler almıştır (15).

Direnç mekanizmalarının ileri düzeyde aydınlatılmasına rağmen, bazı hastaların neden daha hızlı nüks ettiğini ya da ALK inhibisyonu tedavisine daha kötü bir tepki gösterdiği henüz anlaşılabilmiştir. Spesifik EML4-ALK varyantlarının, ALK+ NSCLC'de ALK TKI'lere direnç mutasyonlarının gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir (16). Yapılan başka bir çalışmada, genetik sekanslama, histolojik analizler ve fonksiyonel ilaç sonuçlarının bir kombinasyonunu kullanarak TKI dirençli ALK+ NSCLC hastalarından geniş bir hasta serisinin analizi gerçekleştirilmiştir. Her bir ALK inhibitörünün, farklı bir ALK direnç mutasyonları spektrumu ile ilişkili olduğunu ve ikinci nesil ajanlarla yapılan tedaviden sonra ALK geninde G1202R mutasyon sıklığının belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Ayrıca, ALK+ tümörlerin %33'ünün TP53 içerisinde mutasyon gösterdiği de ortaya koyulmuştur, ancak bu mutasyonların tedaviden önce mevcut olup olmadığı veya TKI tedavisi sırasında ortaya çıktıkları ispatlanmamıştır (17). Bu hastalarda eşzamanlı TP53 mutasyonlarının azalmış bir sağkalım ile ilişkili olduğunu, hem hedeflenebilir driver mutasyon değişikliklerinin hem de ek genetik değişikliklerin tespitini mümkün kılmak için, klinik özelliklere bakılmaksızın, akciğer adenokarsinomu olan tüm bireylerde moleküler testlerin yapılması gerektiği gösterilmiştir (18). Diğer taraftan, TP53 mutasyonlarının genetik instabilite ile sonuçlandığını ve böylece ALK+ hastalarda hayatta kalma oranını azaltan hedefe yönelik çoklu direnç mekanizmalarının geliştirilmesini tetiklediğini bildirilmiştir. TP53 mutasyonlarının, tümör gelişiminin erken evresinde meydana geldiğini ve bu mutasyonların kromozomal instabiliteye neden olabileceğini saptanmıştır. Ayrıca, TP53 mutasyonlu hastaların %24'ünün aşağıda belirtilen kanser genlerinde amplifikasyonlara sahip olduğunu ortaya çıkarılmıştır: MYC (%14), CCND1 (%10), TERT (%5), BIRC2 (%5), ORAOV1 (%5), YAP1 (%5) (13).

ALK+ / TP53 mutasyona uğramış hücrelerde EML4'ün promotör bölgesi içinde MYC bağlama bölgeleri belirlenmiştir ve MYC aşırı ekspresyonu, EML4-ALK proteininin artmış ekspresyon seviyelerinin yanı sıra artan hücre proliferasyona neden olduğu bildirilmiştir. MYC kopya sayıları artmış hastalarda potansiyel bir MYC bağımlı direnç mekanizması da saptanmıştır. ALK-yeniden düzenlenmiş NSCLC'da patojenik TP53 mutasyonlarının sıklığının %23.8 olduğunu bildirilmiştir (19). ALK yeniden düzenlenmiş NSCLC'de birlikte ortaya çıkan TP53 mutasyonlarında, sistemik tedavilerin olumlu olarak sonuçlanmadığı bildirilmiştir (13).

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) ve PD-1 (programmed cell death protein-1) ile ligandına [PD-L1 (CD274)] karşı planlanan monoklonal antikorlar dahil immünoterapi yaklaşımlarının ortaya çıkışı akciğer kanseri tedavisinde ilerleme sağlamıştır. Mevcut çabalar, hedeflenen ajanlar için bir ortak olarak immün kontrol noktası blokajı kullanılarak yeni potansiyel kombinasyon stratejilerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, ileri NSCLC'de kontrol noktası inhibitörlerinin ALK TKI'lerle kombinasyonu ile ilgili çok az veri vardır ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Genel olarak, ALK gibi driver genlerdeki mutasyonlar veya yeniden düzenlemelerin neden olduğu akciğer kanserli hastaların, kontrol noktası inhibitörleri ile kombine halde immünoterapiye yüksek yanıt oranları göstermediği bildirilmiştir (20). Tümör hücreleri tarafından taşınan mutasyon sayısını ifade eden tümör mutasyon yükünün tümör immünojenisitesi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Tümör mutasyon yükü, ALK füzyonlarını içeren akciğer kanserlerinde azalır ve bunun da immünoterapiye zayıf yanıtı açıklayabileceği önerilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda, tüm ALK+ hastalarında TP53 durumunun ön değerlendirmesinin rutin klinik çalışmalarda uygulanması gerektiği önerilmiştir (13).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), genellikle NSCLC, kolorektal ve meme kanserleri gibi birçok kanserde aşırı eksprese edilmektedir. EGFR, N-terminali hücre dışı ligand bağlanma alanı, transmembran lipofilik alanı ve C-terminali hücre içi tirozin kinazı (TK) alanı olan bir transmembran proteindir. Ligandın hücre dışı alana bağlanması, EGFR ailesi içinde homo veya heterodimerlerin oluşumuna ve daha sonra da TK bölgesinin aktivasyonuna yol açmaktadır. Normal hücrelerde, büyüme, gelişme ve farklılaşma dahil birçok önemli süreç için tetikleyici bir molekül olduğu gösterilmiştir (22). Grb2 ve Shc gibi adaptör proteinlerinin bağlanarak Ras/MAPK, PI3K/Akt ve JAK/STAT'ın sinyal yollarını indüklediği, hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya, anjiyogeneze, apoptozun inhibisyonu, invazyona, metastaz ve immortalizasyona yol açtığı bildirilmiştir (23).

Malign hücrelerde, artan EGFR ekspresyonu, artan ligand üretimi ve EGFR aktive edici mutasyonların varlığı gibi EGFR aktivasyonuna yol açan üç ana mekanizma tanımlanmıştır (24). Aşırı eksprese edilmiş EGFR olan NSCLC vakalarında gefitinib

ve erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) ile reseptör sinyalinin inhibisyonu hedeflenmiş tedavi olarak kullanılmaktadır. Özellikle yüksek EGFR kopya sayısının ve ekspresyonların olduğu hastalarda gefitinib veya erlotinibe cevabın iyi olduğu bildirilmiştir (25).

En yaygın EGFR somatik mutasyonları TK bölgesinde, yani 18 ila 24.cü ekzonlar arasında yer almaktadır. E746_A750del ve L858R dahil çoğu, aktive edici veya "fonksiyon kazandırıcı" mutasyonları olarak sınıflandırılır ve gefitinib veya erlotiniblere iyi cevap veren NSCLC hastalarında saptantığı bildirilmiştir. T790M gibi diğerleri, genellikle tedavi sırasında ortaya çıkar ve bu da TKI tedavisine ikincil dirence yol açmaktadır (25).

EGFR'de bulunan çok sayıda germline tekil nükleotid polimorfizmi (SNP) vardır, bunlardan en iyi çalışılmış olanlar -216G/T (rs712829) ve -191C/A(rs712830)'dır. SNPLer TKI tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini etkilediğini ve uygun bir tedavi yaklaşımı hakkında karar vermedeki önemini ortaya koyduğunu göstermiştir (25). Gefitinib veya erlotinib ile tedavi edilen ileri NSCLC hastalarında her iki polimorfizmin rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, bazı haplotiplerin klinik fayda, progresyon zamanı ve genel sağkalım ile olduğu gibi gastrointestinal ve cilt ilacı toksisiteleri ile de ilişkili olabileceği bulunmuştur (26).

EGFR değişkenlerinin, beyaz ırkta daha yaygın olan KRAS mutasyonlarının aksine, Asya'da daha sık görüldüğü görülmüştür. Bu, akciğer kanserinin moleküler temelinde etnik açıdan farklılıklar olduğunu gösterebileceği bildirilmiştir (27).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), EGFR reseptörünün hücre içi tirozin kinaz (TK) alanına spesifik olarak bağlanır ve böylece malignite gelişimine yönelik bir sinyal iletimini önler. NSCLC tedavisinde ilk kuşak TKI'ler gefitinib ve erlotinib içerir, ikinci kuşak TKI afatinib ve dacomitinib içerir ve üçüncü kuşak yakın zamanda onaylanmış osimertinib içermektedir (25).

PD-1'in (programmed cell death protein-1), PD-L1'e bağlanmasının, NSCLC, melanom ve renal hücreli kanser gibi farklı malignitelerdeki antitümör immün cevabı inhibe edebileceği gösterilmiştir (28).

Mikro-ribonükleik asitlerin (miRNA'lar) NSCLC'nin gelişmesinde kritik bir rol oynadığını ve NSCLC prognozu ve tedaviye yanıt için potansiyel biyobelirteçler olarak önerildiğini gösteren kanıtlar bildirilmektedir (29). miRNA'lar (ortalama 22 nükleotidden oluşur), insan hücrelerinde genlerin yarısından fazlasını düzenleyen ve hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre göçü, hastalığın başlaması, hastalığın ilerlemesi ve apoptozis dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelerle ilişkili olan küçük kodlayıcı olmayan RNA'lar olarak tanımlanmaktadır. miRNA'lar, mRNA hedeflerinin translasyonunu degrade ederek veya inhibe ederek posttranskripsiyonel seviyede

gen aktivitesini modüle etmektedir. miRNA'ların ekspresyonunun onkogenik miRNA ile upregüle ve tümör baskılayıcı miRNA ile downregüle edildiği gözlenmiştir (30).

MiRNA ifadeleri ve survive arasındaki ilişkiyi araştırmak için NSCLC hastalarında çoklu miRNA ekspresyon profili çalışmaları yapılmıştır. NSCLC prognozu ve miRNA-148a (miR-148a), miRNA-148b (miR-148b), miRNA-let-7 (Let-7), miRNA-21 (miRNA-21 (miR-21) ve miRNA-155 (miR-155) arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. NSCLC çalışmalarında; miR-21 ve miRNA-155 ekspresyonlarının düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu, düşük miRNA-let-7, miRNA-148a ve miRNA-148b ekspresyonlarının ise kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (SCLC)

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), hızlı büyüme gösteren ve kötü bir prognoza sahip olan, sigara içme ile arasında kuvvetli bir ilişki bulunan agresif bir akciğer tümörüdür ve tüm akciğer kanserlerinin %13–15'ini oluşturur (32).

NSCLC'den farklı olarak, SCLC için hedefe yönelik bir tedavi henüz tanımlanmamıştır. SCLC'nin biyolojisi gerçekten tam olarak anlaşılmamıştır. Birçok çalışma, gelişimden, klinik davranıştan ve tümör ortamından sorumlu moleküler mekanizmaların araştırılmasına odaklanmıştır (33).

SCLC'ye neden olan moleküler olaylar açıkça tanımlanmamıştır ve bütünüyle bir genetik tanımlama yapılamamıştır. TP53 ve Rb, SCLC'de araştırılan en önemli moleküler yolaklar olmuştur (34).

SCLC örneklerinde genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, ekzom dizileme, transkriptomik ve DNA dizi analizi çalışmaları sonucu; Rb ve TP53'ün inaktivasyonunu, PTEN, SLIT2 ve EPHA7' genlerinde mutasyonların saptandığını ve MYC ailesinin ve FGFR1'in fokal amplifikasyonlarının varlığını ortaya koymuştur. Ayrıca, CREBBP, EP300 ve MLL gibi histon modifiye edici genlerde tekrarlayan mutasyonlar tespit edilmiştir (35).

SCLC hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda, kinazlarda, G-protein-bağlı reseptörlerde, kromatin modifiye edici proteinde ve SOX gen ailesinde yeni somatik mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunlara ek olarak, tekrarlanan bir RLF-MYCL1 füzyonu da gösterilmiştir (36).

Diğer taraftan SCLC çalışmalarında MYC gen ailesi ve KIAA1432 amplifikasyonu da bildirilmiştir. SCLC'de en sık saptanan TP53, Rb1 ve PTEN değişiklikleri, TMEM132D, SPTA1, VPS13B genlerinde de bildirilmiştir. Başka bir çalışmada SCLC vakalarında TP53, Rb ve NOTCH ailesi genlerinde inaktivasyon saptanmıştır (32).

DLL-3 proteini normalde somitogenez üzerinde etki ettiği fetal beyinde ekspre-

se edilir ve onkogeneze ve tümör büyümesini baskılayan Notch yolu için de inhibitör bir ligandır. DLL3'ün ifadesinin SCLC'de arttığı gösterilmiş ve anti-DLL3 tedavisinin kullanılmasının, tümör başlatan hücrelerin yok edilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (37).

PRC2 aşırı ekspresyonunun ve hücreyel adezyonla ilişkili genler gibi PRC2'nin hedef gen baskılanmasının SCLC'de zayıf bir prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

SCLC biyolojisinde kodlayıcı olmayan RNA (ncRNA) önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. NcRNA, temel moleküler işlemlerde (gen ekspresyonu, genetik damgalama, histon modifikasyonu, kromatin dinamiği, vb.) proteine çevrilmemiş transkriptler olarak bilinmektedir. Birkaç kodlayıcı olmayan RNA türü saptanmıştır. Bunlar arasında küçük kodlayıcı olmayan RNA (sncRNA) ve uzun kodlayıcı olmayan RNA (lncRNA), SCLC'de fonksiyonel olarak önemli olduğu bildirilmiştir. İki grup arasındaki ayrım, nükleotitlerin sayısına (sırasıyla 200'den az ve daha fazla olmasına) dayanmaktadır. Bir lncRNA olan CCAT2 (colon cancer-associated transcript 2)'nin, SCLC dokusu ve hücre hatlarında, aşırı ekspresyonunun ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (39). SCLC'nin biyolojisinde yer alan yeni bir lncRNA olan BLACAT1 (bladder cancer-associated transcript 1) tanımlanmıştır. BLACAT1'in aşırı ekspresyonunun, SCLC'de onkogenik bir fonksiyon ile ilişkili olduğunu düşündüren proliferasyon, göç ve invazyondaki baskılayıcı bir aktiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, BLACAT1'in, SCLC hastalarında daha kötü klinik prognoz ile korele olan bir onkogen olarak davrandığı sonucuna varılmıştır (40).

NcRNA grubunda, SCLC'de miRNA'lar (mikroRNA) da çalışılmıştır. MiR-134 ve miR-92a-2 gibi bazı miRNA'ların, farklı işlemlere müdahale ederek ilaç direncinde yer aldığı önerilmiştir (31).

SCLC'nin karmaşık biyolojisinde sıklıkla hasar gören diğer bir mekanizma DNA onarımı olarak bildirilmiştir. Bu bağlamda PARP1 [poli (ADPribose) polymerase 1] proteini, tek zincirli DNA'nın (ssDNA) onarımında rol oynamakta ve birçok jinekolojik kanserde aşırı eksprese edilmektedir. Yüksek DNA hasarı göz önüne alındığında, PARP protein seviyelerinin SCLC'de diğer kanserlerden yüksek düzeyde olduğu proteomik ve gen ekspresyon çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak, PARP1 diğer tedaviler ile kombine edilmiştir. Bu inhibisyon, E2F1 yolları üzerine etki ederek, çift sarmallı DNA kırığı yapan ajanların indükleyici terapötik etkinliğini güçlendirdiği bildirilmiştir (41). PARP inhibitörleri ile SCLC'deki alkilleyici ajanlar arasındaki ilişki de bildirilmiştir. DNA hasarına yanıt olarak hücre ölümünü indükleyen genomun gardiyanı olan SLFN11'in (schlafen family member 11) ekspresyonu, PARP inhibitörlerinin temozolomid ile kombine tedavisine karşı SCLC duyarlılığının güçlü bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (42). SLFN11'in yüksek seviyeleri ile SCLC'nin kemo-duyarlılığı arasındaki bağlantı gösterilmiştir (32).

Kemo rezistans ve erken metastaz, SCLC'de agresif davranışının ana faktörleri olarak bilinmektedir. Kemokin reseptörü CXCR4'ün, SCLC ilerlemesinde rol oynadığı bildirilmiştir. CXCR4'ün yüksek ekspresyonu, hem hücre hatları hem de primer tümör örneklerinde doğrulanmıştır. Ligandı olan CXCL12 ve integrin sinyali ile etkileşimi, hücre motilitesi ve göçünde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bağlantı kemoterapiye direnç sağlar, böylece inhibisyonu SCLC hastaları için yeni tedavi stratejileri olarak bildirilmiştir (32). Kemorezistan tümörü olan farelerde, CXCR4 inhibitörü olan AMD3100 molekülünün uygulanması, tümör boyutunu ve metastaz oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bu şekilde, CXCR4 inhibitörlerinin ve standart kemoterapi kombinasyonunun, neoplastik cevabı ve sağkalımı iyileştirebileceği öne sürülmüştür (43). CXCR4'ün, SCLC'de yüksek seviyelerde eksprese edildiği ve sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak işlev gören kemik ve beyin metastazları ile korele olduğu doğrulanmıştır (32). Yüksek seviyelerde CXCR4 ve uPAR (PLAUR) (ürokinaz reseptörü), lenf nodu metastazlarının artması ve kötü prognoz ile ilişkili olarak saptanmıştır. Hücre hatlarında, birlikte ekspresyonları daha yüksek invazif ve göç kapasitesi gösterilmiştir. Farelere enjekte edildiklerinde, tümör boyutundaki bir artışa ve akciğer metastazlarının indüksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir (44).

Anjiyogenez ve metastatik süreçlerde yer alan bir diğer önemli yol olan VEGF'nin aşırı ekspresyonu, SCLC hastalarında yüksek vaskülarizasyon ve nodal metastaz ile kesin olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, VEGF ekspresyonu, genel sağ kalımı etkileyen en önemli faktör olarak bilinmektedir. NSCLC hastalarının neoplastik dokusunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek VEGF ve survivin ekspresyonu (apoptoz inhibitörü) tespit edilmiştir ve ekspresyonları lenf nodu metastazı ve daha düşük sağ kalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Her iki faktör de bağımsız kötü prognostik faktörler olarak sonuçlandırıldığı bildirilmiştir (45).

SCLC'de PD-L1 ekspresyonunun prognoz ile arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek tümör PD-L1 ekspresyonu ve evre IV hastalığının kötü genel sağ kalım için iki bağımsız risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (46).

Metastatik olan ve olmayan çok sayıdaki SCLC vakalarında PD-L1 ekspresyonu araştırıldığında metastatik olmayan SCLC vakalarında PD-L1'in down regüle olduğu bildirilmiştir. Bunun ise yüksek invazyon potansiyeli ile ilişkili olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (47).

Sonuç olarak; akciğer kanseri, tüm dünyadaki 5 yıllık sağkalım oranı %15'in altında olan genel olarak dünya çapında kanserden en yaygın ölüm nedenidir. Küçük hücreli (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere ayrı tipi vardır. Akciğer kanserinin ortaya çıkmasında etken olarak; gen mutasyonları, gen polimorfizmler, gen ekspresyonundaki değişiklikler ve mikroRNA'lar sayılabilir. Bu mekanizmaların her iki kanser alt tipinde çözülmesiyle birlikte hedefe yönelik tedavilerde daha çok ilerlemeler sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30.
2. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. *Metastatic nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* 2014; 25: iii27-39.
3. Yu Y, Ding Z, Zhu L, Teng H, Lu S. *Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases*. *Springerplus* 2016; 5: 894.
4. Wahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, et al. *Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system*. *Oncogene* 1997; 14: 439-49.
5. Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. *Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer*. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 15-23.
6. Murray PB, Lax I, Reshetnyak A, Ligon GF, Lillquist JS, Natoli EJ Jr, et al. *Heparin is an activating ligand of the orphan receptor tyrosine kinase ALK*. *Sci Signal* 2015; 8: ra6.
7. Holla VR, Elamin YY, Bailey AM, Johnson AM, Litzenburger BC, Khotskaya YB, et al. *ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy*. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017; 3: a001115.
8. Iyevleva AG, Raskin GA, Tiurin VI, Sokolenko AP, Mitiushkina NV, Aleksakhina SN, et al. *Novel ALK fusion partners in lung cancer*. *Cancer Lett* 2015; 362: 116-21.
9. Sabir SR, Yeoh S, Jackson G, Bayliss R. *EML4-ALK Variants: Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients*. *Cancers (Basel)* 2017; 9: 118.
10. Richards MW, O'Regan L, Roth D, Montgomery JM, Straube A, Fry AM, et al. *Microtubule association of EML proteins and the EML4-ALK variant 3 oncoprotein require an N-terminal trimerization domain*. *Biochem J* 2015; 467: 529-36.
11. Vendrell JA, Taviaux S, Béganton B, Godreuil S, Audran P, Grand D, et al. *Detection of known and novel ALK fusion transcripts in lung cancer patients using next-generation sequencing approaches*. *Sci Rep* 2017; 7: 12510.
12. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
13. Alidousty C, Baar T, Heydt C, Wagener-Rydzek S, Kron A, Wolf J, Buettner R, Schultheis AM. *Advance of theragnosis biomarkers in lung cancer: from clinical to molecular pathology and biology*. *J Thorac Dis* 2019; 11: S3-8.
14. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. *Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med* 2017; 377: 829-38.
15. Recondo G, Facchinetti F, Olaussen KA, Besse B, Friboulet L. *Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first generation or next-generation TKI?* *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 694-708.
16. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, Yeap BY, Schrock AB, Dagogo-Jack I, et al. *Impact of EML4ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer*. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1199-206.
17. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. *Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer*. *Cancer Discov* 2016; 6: 1118-33.
18. Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, Rossi MR, Chen H, Fujimoto J, et al. *The Impact of Smoking and TP53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations-the Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2)*. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 1038-47.

19. Kron A, Alidousty C, Scheffler M, Merkelbach-Bruse S, Seidel D, Riedel R, et al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 2068-75.
20. Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, Rosell R. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758834017745012.
21. Spigel DR, Schrock AB, Fabrizio D. Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies. *J Clin Oncol* 2016; 34: 9017.
22. Jänne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3227-34.
23. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16.
24. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 36-54.
25. Jurišić V, Obradovic J, Pavlović S, Djordjevic N. Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2018; 2018: 6192187.
26. Jung M, Cho BC, Lee CH, Park HS, Kang YA, Kim SK, et al. EGFR polymorphism as a predictor of clinical outcome in advanced lung cancer patients treated with EGFR-TKI. *Yonsei Med J* 2012; 53: 1128-35.
27. Soh J, Toyooka S, Matsuo K, Yamamoto H, Wistuba II, Lam S, et al. Ethnicity affects EGFR and KRAS gene alterations of lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 1775-82.
28. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
29. Inamura K, Ishikawa Y. MicroRNA In Lung Cancer: Novel Biomarkers and Potential Tools for Treatment. *J Clin Med* 2016; 5: E36.
30. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302: 1-12.
31. Lamichhane SR, Thachil T, De leso P, Gee H, Moss SA, Milic N. Prognostic Role of MicroRNAs in Human Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *Dis Markers* 2018; 2018: 8309015.
32. Pezzuto F, Fortarezza F, Lunardi F, Calabrese F. Are there any theranostic biomarkers in small cell lung carcinoma? *J Thorac Dis* 2019; 11: S102-12.
33. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi99-105.
34. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, Zevenhoven J, Mooi WJ, Berns A. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* 2003; 4: 181-9.
35. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1104-10.
36. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1111-6.
37. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, Aujay MA, Bheddah S, Black K, et al. A DLL3-target-

- ed antibody-drug conjugate eradicates highgrade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 2015; 7: 302ra136.
38. Sato T, Kaneda A, Tsuji S, Isagawa T, Yamamoto S, Fujita T, et al. PRC2 overexpression and PRC2-target gene repression relating to poorer prognosis in small cell lung cancer. *Sci Rep* 2013; 3: 1911.
 39. Chen S, Wu H, Lv N, Wang H, Wang Y, Tang Q, et al. LncRNA CCAT2 predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 583-8.
 40. Chen W, Hang Y, Xu W, Wu J, Chen L, Chen J, et al. BLACAT1 predicts poor prognosis and serves as oncogenic lncRNA in small-cell lung cancer. [Epub ahead of print] *J Cell Biochem Sep* 11, 2018. doi: 10.1002/jcb.27548.
 41. Byers LA, Wang J, Nilsson MB, Fujimoto J, Saintigny P, Yordy J, et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov* 2012; 2: 798-811.
 42. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE, Ni A, Desmeules P, Rekhman N, et al. PARP Inhibitor Activity Correlates with SLFN11 Expression and Demonstrates Synergy with Temozolomide in Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 523-35.
 43. Taromi S, Kayser G, Catusse J, von Elverfeldt D, Reichardt W, Braun F, et al. CXCR4 antagonists suppress small cell lung cancer progression. *Oncotarget* 2016; 7: 85185-95.
 44. Li Y, Shen Y, Miao Y, Luan Y, Sun B, Qiu X. Co-expression of uPAR and CXCR4 promotes tumor growth and metastasis in small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3771-80.
 45. Chen P, Zhu J, Liu DY, Li HY, Xu N, Hou M. Over-expression of survivin and VEGF in small-cell lung cancer may predict the poorer prognosis. *Med Oncol* 2014; 31: 775.
 46. Chang YL, Yang CY, Huang YL, Wu CT, Yang PC. High PD-L1 expression is associated with stage IV disease and poorer overall survival in 186 cases of small cell lung cancers. *Oncotarget* 2017; 8: 18021-30.
 47. Bonanno L, Pavan A, Dieci MV, Di Liso E, Schiavon M, Comacchio G, et al. The role of immune microenvironment in small-cell lung cancer: Distribution of PD-L1 expression and prognostic role of FOXP3 positive tumour infiltrating lymphocytes. *Eur J Cancer* 2018; 101: 191-200.

Akciğer Kanseri Patolojisi

Funda Demirağ

Akciğer Kanseri Sınıflaması

Sınıflama birbirine benzeyen nesne, gözlem ve olayları belli bir amaca göre bölümlere ayırmaktır. Akciğer kanseri için sınıflamanın kullanılması klinisyenler ve patologlar için uluslararası bir standard sağlarken, tedavi ve klinik seyri takip etmek, çalışma tasarlamak için vazgeçilmez bir rehberdir. Akciğer kanserinin sınıflaması bize subtipleri ve subtiplerin histopatolojik tanı kriterlerini ortaya koyarak ortak bir dil kullanmamızı sağlar. Bu dil benzer hasta gruplarını, tedavi protokollerini oluşturmamızı, akciğer kanserinin doğasını anlamamızı, sonucunda daha iyi bir akciğer kanseri yönetimini oluşturmayı olanaklı kılar. Sınıflamanın tarihçesine baktığımızda 1967, 1981, 1999 ve 2004 sınıflamaları patologlar tarafından oluşturulmuş, sadece rezeksiyon materyallerindeki tümörleri kapsayan sınıflamalardır. Klinik ve genetik bilgileri içermez (1,2).

2004 yılından 2015 sınıflamasına kadar geçen sürede genetik ve patoloji bilgilerinin keşilmesi, radyoloji ile korele edilen multidisipliner yaklaşım, tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler, adjuvan kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, cerrahi tedavide önerilen değişiklikler, tümörleri tiplendirirken kullanılan mevcut terminolojilerin geçerliliğini kaybetmesi; akciğer kanserine multidisipliner bir yaklaşımı oluşturmuştur. İlk büyük değişiklikler IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) sponsorluğunda 2011 yılında akciğer adenokarsinomundaki değişikliklerle ortaya çıkmıştır (3). Bu değişiklikler 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Akciğer Tümörleri Sınıflamasına minör değişiklikler ile taşınmıştır. 1999 ve 2004 sınıflamalarında

immünohistokimya (IHK) yalnızca büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ve sarkomatoid karsinomlar için kullanılmıştır. 2015 sınıflamasında ise IHK küçük biyopsilerde, solid adenokarsinom, nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, BHNEK ve sarkomatoid karsinomlar tanısında kullanılmaktadır.

2004'ten 2015'e kadar oluşan değişiklikler adenokarsinomlar ile sınırlı değildir. Bu multidisipliner yaklaşım hedefe yönelik tedavi prensipleri ile akciğer kanseri yönetiminde yer almıştır. Böylece küçük biyopsi ve sitolojik materyallere histopatolojik yaklaşım prensipleri oluşturulmuştur. Rezeksiyon materyallerinde adenokarsinomların subtipleri ve preinvasiv lezyonlar tariflenmiştir. Skuamöz hücreli karsinomun subtipleri tümüyle değişmiştir. Büyük hücreli karsinomlar rezeksiyon materyallerinde immünohistokimya kullanılarak tiplendirilmiştir. Nöroendokrin tümörler tek bir başlık altında toplanmıştır. Ayrıca NUT karsinoma sınıflanamayan kategoriye eklenmiştir. Son sınıflamada sadece akciğer karsinomları değil diğer tümör tiplerinde de değişiklikler olmuştur. Adenom sınıfında yer alan sklerozan hemanjiyoma, sklerozan pnömositoma; hamartoma pulmoner hamartoma olarak yeniden isimlendirilmiştir. Mezankimal tümörlerde; lenfanjiyoleiyomiyomatozis, şeffaf hücreli tümör, benign PEComa ile malign PEComa'dan oluşan PEComatöz tümörler grubu oluşturulmuştur. Moleküler değişiklikler tümörlerin tariflenmesi için kullanılmıştır. EWSR-CREB1 translokasyonu ile pulmoner miksoid sarkomlar, EWSR1 gen düzenlenmeleri miyoepitelyal karsinomların, WWTR1-CAMTA1 füzyonları epitelioid hemanjiyoendotelomaların tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir. Erdheim-Chester hastalığı lenfoproliferatif hastalıklara eklenmiştir. Ayrıca germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanoma ve menenjiyomdan oluşan ektopik tümörler grubu oluşturulmuştur (4).

Küçük Biyopsi ve Sitoloji Materyallerinde Akciğer Kanseri Tanısı

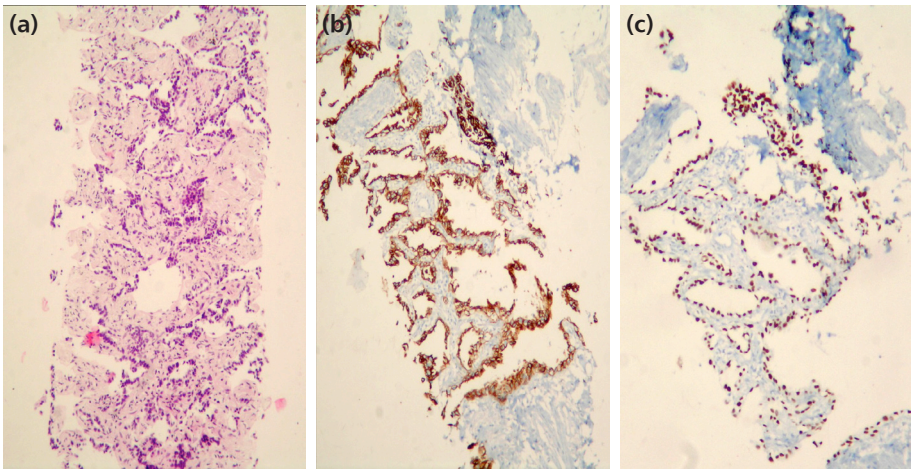
Akciğer kanseri her iki cinsiyette kansere bağlı ölüm nedenlerinde birinci sırada yer almaktadır (5). Akciğer kanserli olguların 1/4'ü Evre I, II, IIIA grupta olup, rezeke edilebilir. 1/4'ü Evre IIIB ve 1/2'si ise Evre IV olup kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Böylece küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının (KHKDAK) yalnızca %15–20'si operabl olup, olguların %70'i rezeke edilemeyip küçük biyopsi örneklerinden aldıkları tanı ile tedavi ve takip edilirler (6). Akciğer karsinomunun tedavisi için geliştirilen moleküller olan; Bevacizumab'ın skuamöz hücreli karsinomlu olgularda hayatı tehdit eden hemoraji meydana getirmesi, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomların pemetrexed tedavisine cevabı skuamöz hücreli karsinomdan daha iyi olması ve EGFR mutasyonlarının adenokarsinom ile beraber olup bu olguların tirozinkinaz inhibitörlerine ilk adım tedavide cevabının iyi olması; küçük biyopsi örneklerinde yeni yaklaşımını kaçınılmaz kılmıştır.

Küçük hücreli dışı karsinom tanısı artık yeterli olmayıp, küçük biyopsi örneklerinde de subtiplendirmeye ihtiyaç vardır. Sadece rutin hematoksilin eozin kesitlerle küçük biyopsilerde yapılan tiplendirmede skuamöz hücreli karsinomun %10'u, adenokarsinomların %14'ü, büyük hücreli karsinomların %50'si yanlış tanı almaktadır (7). Nekroz, artefaktlar, diferansiyasyonun küçük materyalde belirgin olmaması, tümörün az diferansiye ya da indiferansiye olması, histolojik heterojenite; küçük biyopsi örneklerinde tanı güçlüğü yaratan noktalardır.

Öncelikle biyopsinin tanı için yeterli olup olmadığına karar verilmelidir. Olguda metastaz olasılığı varsa ekarte edilmeli ve tiplendirme yapılmalıdır. Küçük biyopsilerde ilk adım küçük hücreli karsinom ile küçük hücreli dışı karsinomu ayırmaktır. Küçük biyopsi ve sitoloji için IASLC/ATS/ERS sınıflamasında tek başına küçük hücreli dışı karsinom (KHDAK) terimi küçük biyopsi örneklerinde kullanılmayıp bunun yerine algoritmik yaklaşım önerilmektedir (3).

Morfolojik olarak skuamöz hücreli karsinomun glob corne, tek hücre keratinizasyonu ve intersellüler köprüleri olan olgular boya uygulanmadan skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanır. Bu raporlama esnasında bazı adenokarsinomların psödoskuamöz morfolojik görünüm oluşturabileceği akılda bulundurulmalıdır. Yine benzer şekilde asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik patern oluşturan adenokarsinom olguları herhangi bir boya uygulanmadan adenokarsinom olarak raporlanmalıdır. Eğer küçük biyopside lepidik patern varsa, invaziv komponentin ekarte edilemeyeceği belirtilmelidir (**Şekil 1** ve **Tablo 1**).

Adenokarsinom morfolojisi yok, ama özel boyalarla destek varsa- KHDAK önce-



Şekil 1: (a) Alveol epitellerini döşeyen atipik hücrelerden oluşan Lepidik adenokarsinom, (b) tümör hücrelerinde keratin7 pozitifliği, (c) TTF1 pozitifliği.

Tablo 1: Küçük biyopsilerde akciğer karsinomlarının tanısı (1,3,4)			
Küçük biyopsi ve sitolojide terminoloji	Morfoloji	İmmünohistokimya ve histokimya	Rezeksiyon materyalinde tanısı
Adenokarsinoma	Asiner, papiller, mikropapiller patern	Ek boya gerekmez	Baskın patern ile asiner, papiller, mikropapiller
Lepidik paternde adenokarsinom	Lepidik patern	Ek boya gerekmez	Minmal invaziv adenokarsinom Adenokarsinoma insitu, lepidik patern içeren invaziv adenokarsinom
KHDAK, ön planda adenokarsinom ile uyumlu	Adenokarsinom paternleri gözlenmez, genellikle solid patern	TTF-1, Napsin A, müsin boyaları pozitif, skuamöz hücreli karsinom markerları negatif	Solid patern içerir, diğer paternler de gözlenebilir
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	Lepidik patern	Müsin boyası yapılabilir, immünohistokimya gerekmez	İnvaziv müsinöz adenokarsinom
Kolloid özellikli adenokarsinom	Mukoid materyal içinde yüzen tümör hücreleri	CDX2, MUC2, Keratin20 TTF1, keratin7pozitif	Kolloid adenokarsinom
Fetal özellikli adenokarsinom	Subnükleer glikojen vakuelleri içerir	Beta katenin pozitif	Fetal adenokarsinom
Enterik özellikli adenokarsinom	Kolorektal adenokarsinoma benzer çelenk görünümünde asiner, tubuler, papillar yapılar	CDX2, keratin20, keratin7	Enterik adenokarsinom
Skuamöz hücreli karsinom	Glob korne, tek hücre keratinizasyonu, intersellüler köprüler gibi aşık skuamöz morfoloji	Boya gerekmez	Skuamöz hücreli karsinom, (keratinize patern, ek olarak diğer paternler bulunabilir)

Tablo 1: Küçük biyopsilerde akciğer karsinomlarının tanısı (1,3,4) (devamı)

Küçük biyopsi ve sitolojide terminoloji	Morfoloji	İmmünohistokimya ve histokimya	Rezeksiyon materyalinde tanısı
KHDAK, ön planda skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu	Skuamöz hücreli karsinom paternleri gözlenmez	P63, p40 pozitifdir, adenokarsinom markerları ve müsin boyaları negatiftir	Skuamöz hücreli karsinom (nonkeratinize patern içerebilir)
KHDAK, NOS	Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin morfoloji içermez	Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin boyaları negatif	Büyük hücreli karsinom
KHDAK, NOS Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom paternleri içerir, Adenoskuamöz karsinom olabilir	Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom paternleri içerir	Ayrı alanlarda skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom markerları ile müsin boyaları pozitif	Adenoskuamöz karsinom
Spindle ve/veya dev hücreli komponent içeren KHDAK	Aşık skuamöz, adenokarsinom, KHDAK komponenti içerir	Adenokarsinom ve/veya adenokarsinom markerları pozitif ve/veya negatif	Pleomorfik karsinom, spindle hücreli karsinom, Dev hücreli karsinom
Small cell karsinom	Hiperkromatik, nükleol içermeyen, dar sitoplazmlı hücreler, nöroendokrin morfoloji	CD56, kromogranin, sinaptofizin, TTF1, pankeratin, EMA	Small cell karsinom
Nöroendokrin morfoloji KHDAK	Nöroendokrin morfoloji	Nöroendokrin markerlar pozitif veya negatif	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (Nöroendokrin markerlar pozitifse); Nöroendokrin morfolojili Büyük hücreli karsinom (Nöroendokrin markerlar negatifse)

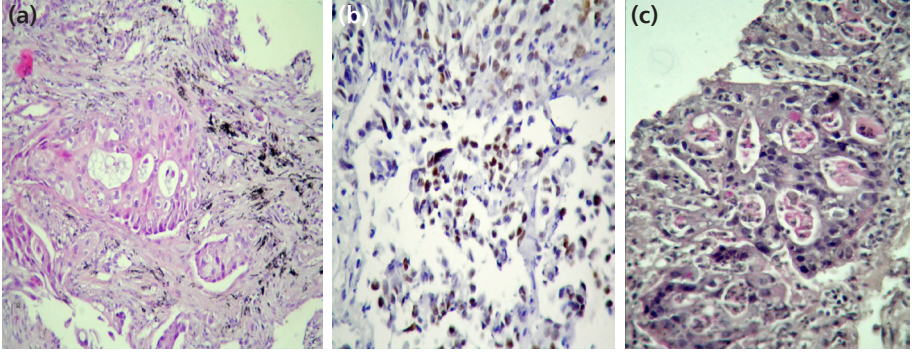
likle adenokarsinom; skuamöz hücreli karsinom morfolojisi yok, ama özel boyalarla destek varsa-KHDAK öncelikle skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanmalıdır. Morfoloji ve boyalarla subtipye yönelik bulgu mevcut değilse, rezeksiyon materyalindeki büyük hücreli karsinomun karşılığı- KHDAK-NOS (nor otherwise specified) olarak raporlanmalıdır. KHDAK-NOS terimi sadece morfolojik olarak ve özel boyalarla spesifik tanının konamadığı olgular için ve olabildiğince az kullanılmalıdır. Solid adenokarsinomlar, nonkeratinize skuamöz hücreli karsinomlar küçük biyopsiye bu tanıyı alabilir. Eğer KHDAK-NOS'dan daha spesifik tanı isteniyorsa biyopsi tekrarlanabilir (8).

Morfolojik olarak aynı biyopsi örneğinde skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom paterni varsa ya da immünohistokimya sonuçları tartışılmalıysa KHDAK-NOS, yoruma adenoskuamöz karsinom olabileceği eklenerek raporlanmalıdır. Adenokarsinom ya da skuamöz hücreli karsinom ve beraberinde dev hücreli ya da spindle hücreli alanlar varsa –Az diferansiye KHDAK yada spindle ve dev hücreli komponent içeren KHDAK olarak raporlanmalı ve yoruma olgunun sarkomatoid karsinom olabileceği eklenmelidir. Nöroendokrin markerlar (CD56, kromogranin, sinaptofizin) yalnızca nöroendokrin morfoloji olduğunda uygulanmalı, pozitifse nöroendokrin morfolojili KHDAK olarak raporlanmalı, olgunun büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olabileceği rapora eklenmelidir. Büyük Hücreli Karsinom (BHK), minimal invaziv adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom rezeksiyon materyali tanısıdır.

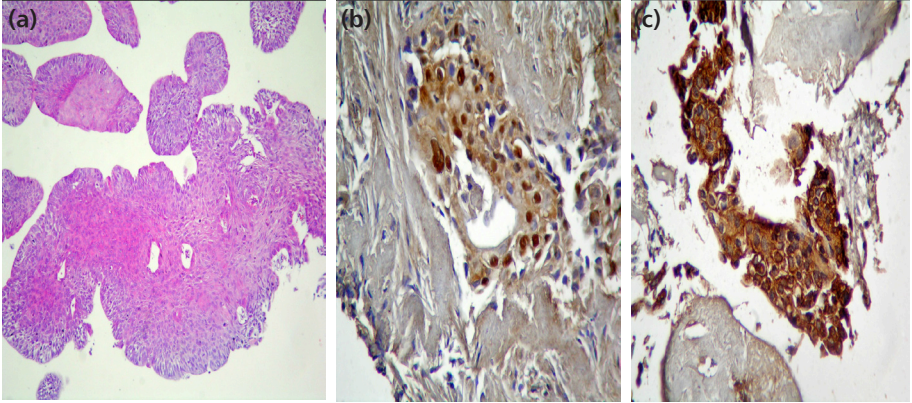
Subtiplendirmede immünohistokimya ve histokimyadan yararlanır. Çalışmalar immünohistokimya ve histokimya kullanımının aynı zamanda patologlar arasında tanısal uyumu arttırdığını ortaya koymuştur (9). Boyalar minimalde tutularak bir adenokarsinom, bir skuamöz hücreli karsinom belirleyicisi subtiplendirme için kullanılmalıdır. Müsin boyaları, TTF1 ve Napsin A adenokarsinom; P63, P40, keratin 5/6 skuamöz hücreli karsinom, keratin7 akciğerkökeni göstermek için kullanılan belirteçlerdir (10). Adenokarsinomlarda TTF1 ve Napsin A ile fokal pozitiflik olabildiği gibi skuamöz belirteçler ile de fokal pozitiflik tespit edilebilir. Ayrıca en az iki hücrede müsin pozitifse adenokarsinom olarak raporlanmalıdır (**Şekil 2**). Bu belirteçleri kullanırken sensitivite ve spesifitelerinin bilinmesi subtiplendirmenin doğru yorumu için temeldir.

Skuamöz hücreli karsinomlar TTF1 negatif, p63, CK5/6, 34βE12 ile diffüz pozitiflik gösterirler (**Şekil 3**). Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta skuamöz markerlardan hiçbirinidiffüz bile olsa skuamöz hücreli karsinoma spesifik olmamasıdır (11). Skuamöz hücreli karsinom tanısında poliklonal p40, monoklonal p63'ten daha spesifik belirleyicidir. TTF-1 ve p40 panelinin daha güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmektedir (12).

TTF1 akciğer kökeni gösteren belirteçlerden en iyi bilinenidir. Primer papiller tiroid karsinomlarının %100'ü, kökeninden bağımsız bütün küçük hücreli karsinomlar



Şekil 2: (a) Transtorasik biyopside adenokarsinom, (b) TTF1 pozitifliği, (c) glandüler yapıların lümeninde müsin pozitifliği.



Şekil 3: (a) Bronkoskopik biyopside skuamöz hücreli karsinomdan oluşan solid adalar, (b) P63 pozitifliği, (c) keratin 5/6 pozitifliği.

%90 oranında pozitifken, akciğer adenokarsinomlarının %75–85'i pozitifdir. TTF1 için kullanılan antikordlarda 8G7G3/1 ve SPT24 klonları mevcuttur. 8G7G3/1 klonu SPT24 klonundan akciğer adenokarsinomu için daha az duyarlı ancak daha fazla spesifiktir (13). Ayrıca akciğer adenokarsinomlarının skuamöz markerları p63 (%32), CK5/6 (%18), 34βE12 (%82) eksprese edebilmektedir (11). Surfactant A protein akciğer adenokarsinomu için duyarlılığının %42–70 oranında değişmesi ve TTF1 'den duyarlılığının düşük olması nedeniyle kullanım için tercih edilmez (13).

Napsin A akciğerde surfaktan işleyen pepsin ailesinden bir enzimdir. TTF-1'e göre duyarlılığı daha yüksektir. Poliklonal Napsin A'nın duyarlılığı pulmoner adenokarsinomda %81'dir. Ancak Napsin A renal papiller karsinomda %72, konvansiyonel renal hücreli karsinomda %52 oranında pozitifdir (14). Bu nedenle böbrek tümörü olmayan olgularda kullanılmalıdır. Napsin A az diferansiye tümörler, primer

pulmoner nöroendokrin tümörler, bütün küçük hücreli tümörlerde negatiftir. Akciğer dışı tümörlerde Napsin A zayıf ve fokal boyanır (15). NapsinA boyasında arada sıkışan alveolleri döşeyen epitel hücrelerinin ve makrofajların pozitif boyanmasına dikkat edilerek yanlış pozitiflikten kaçınılmalıdır (13).

Her laboratuvar kullanacağı antikör kombinasyonunu kendi kullandığı boyama platformları ve primer antikörlerin performansına göre belirlemelidir. Genellikle adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için birer antikör seçilerek boyama panelleri oluşturulur. Bu TTF1/p63, TTF1/p40, NapsinA/p63 veya NapsinA/p40 ilk aşama paneli olarak seçilebilir. Arada kalan olgularda skuamöz komponenti ortaya koymak için keratin %5/6 kullanılabilir gibi biyopside tümörün paterni tam gözlenemiyorsa pankeratin veya keratin 7 kullanılabilir (11).

Küçük biyopsilerde ileri subtiplendirme yapılacak olgular klinik olarak unrezektabl olmalı ve vücudun başka bir yerinde primeri olmadığı ispatlanmış olmalıdır. Örnekleme miktarının artırılması ve sitoloji ile kombine etmek daha ayrıntılı tiplendirmeye yardımcı olur. Aynı anda gelen küçük biyopsi ve sitolojik materyaller beraber değerlendirilerek, en spesifik ve uyumlu tanı verilebilir. Tanı aşamasında küçük biyopsilerde moleküler testler için olabildiğince doku saklanmalıdır.

Moleküler Testlerin Patoloji Laboratuvarında Yönetimi

Biyopsilerin Preanalitik ve Analitik Süreçleri

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %50–70'i tanı anında ileri evrede olup, küçük biyopsi veya sitoloji materyallerinden tanı alır. Vakaların çoğunda ilk örnekler incelenmeye başlandığında hastanın evresi bilinmemektedir. Bu nedenle materyal tanı ve ileri moleküler testler için optimum şekilde kullanılmalıdır. Moleküler testler için formalin fikse, parafine gömülü doku, aspirasyonlar, hücre blokları, yaymalar, imprintler kullanılabilir. Bronş lavajı ve fırçalama biyopsisi genellikle yeterli olmamaktadır. Özellikle plevra sınırlarından elde edilen hücre blokları moleküler testler için kıymetli materyallerdir (16).

Materyalin örneklenmesi ile başlayan, fikzasyon ve takibinde patoloji laboratuvarına ulaşmasını içeren preanalitik ile parafin takibini ve raporlamayı içeren analitik süreci en iyi koşullarda gerçekleştirilmelidir. İyi kalitede yeterli DNA elde etmek ve FISH sinyallerinin kalitesi için ilk şart budur. Biyopsiler %10 nötral-tamponlu formalinde, sitolojik materyaller %70 etanolde fikse edilmelidir. Ağır metal fiksatifler (Zenker's, B5, AZF) ile asidik solüsyonlar (Bouin's solüsyonu, kemik dekalsifikasyon solüsyonları) uygun olmayan fiksatiflerdir. Kemikteki metastatik tümörlerde mutasyon analizi dekalsifikasyon nedeniyle sıkıntı yaratır. Mümkünse makroskopik örneklemede yumu-

şak alanlardan moleküler testler için örnekleme yapıp, daha sonra kalan materyal asit takibine alınmalıdır. EDTA'lı dekalsifikasyon sıvılarında moleküler sonuçların daha iyi olduğu belirtilmektedir. Fikzasyon süresi önemlidir. Doku alındıktan hemen sonra formaline konmalı, 6-24 saat fikze edilmeli, ancak fikzasyon süresi 48 saati aşmamalıdır (16). Patoloji laboratuvarlarının pek çoğunda takip cihazlarında ilk solüsyonun formalinden oluşması özellikle hafta sonları yapılan takiplerde postfikzasyona ve DNA kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır. Bunun yerine takip cihazının ilk istasyonunda düşük dereceli alkol kullanılarak bu zedelenmeden uzak kalınabilir. Ayrıca takip için kullanılan malzemelerin kalitesi de önemlidir. Alkol absolu %99.9'luk, iyi kalitede ksilen vepatoloji laboratuvarları için üretilmiş erime ısı aralığı belli olan, erime ısı 60 dereceyi aşmayan, granül parafinler kullanılmalıdır. Doku takibinin yapıldığı cihazların solüsyonlarının temizliği, parafin tanklarının ısı rutin kontrol edilmelidir. Bu doku takibi esnasında oluşabilecek dehidratasyon problemlerini engelleyecektir.

Takipten sonra dokular orta ya da büyük çaplı base mountlara gömülmelidir. Küçük base mountlara gömülürse kesit esnasında çok doku harcanır. Doku kaybını en aza indirmek için mikrotomda dokular kesilirken çok traşlanmamalıdır. Analitik süreçte ise sınırlı immünohistokimyasal panel kullanılarak incelenmelidir.

Hangi Olgulara Mutasyon Analizi Yapılır

Küçük biyopsiler ve sitoloji örneklerinde adenokarsinom, KHDAK- öncelikle adenokarsinom ile uyumlu, KHDAK- NOS (sınıflanamayan) olgularına mutasyon analizi yapılabilir. Rezeksiyon veya eksizyon materyallerinde adenokarsinomla, büyük hücreli karsinom ve adenokarsinom komponenti içeren adenoskuamöz karsinom ve sarkomatöz karsinomlar analiz edilebilir.

EGFR mutasyon ve ALK rearranjan testleri için hasta seçimi klinik özellikler kullanılarak yapılmamalıdır. Klinik özellikle ile mutasyonların sıklığı arasında sıkı ilişkiye rağmen bir çok istisnalar vardır. Tedaviden yarar sağlayacak önemli sayıda hasta atlanabilir. Lokal progresyon ve metastaz boyunca tümörlerin moleküler gelişimi nedeniyle; progresyonun her evresinde ve tedavi direncinde yeni örnekler ile moleküler test yapılmalıdır. Başlangıç tirozinkinaz inhibitör (TKI) cevabından sonra metastaz çıkmışsa, metastaz da test edilir. Multipl primerleri olan olgularda eğer histolojiler farklı ise tümü test edilir. Bir tümörün çok sayıda alanında test yapılması gereksizdir (17). Tanıdan sonra eğer moleküler testler için yapılandıran biyopsilerde gereksiz tanısal immünohistokimya yapılmasından kaçınılmalı ve direkt moleküler test için gönderilmelidir.

Küçük hücreli karsinomlar, karsinoid tümörler, büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar ve müsinöz adenokarsinomlarda prediktifbiyobelirteçler EGFR mutasyonları ve ALK rearranjanları içermeyen dokulardır. Skuamöz hücreli karsinomların

%1'inden azında bildirilmiştir. Sonuç olarak, tüm non-skuamöz tümörlere (özellikle evre III ve IV) EGFR ve ALK testi yapılmalıdır (18).

Moleküler Testler İçin Doku Yeterliliği

Moleküler testler için materyalin yeterliliğinin değerlendirilmesi önemlidir. Test için yeterli tümör miktarı/tümör hücre sayısı her laboratuvar için teyit edilmelidir. Çünkü kullanılan test yönteminin çalışabilmesi için mevcut olması gereken mutant hücrelerin belli bir sayısı vardır. Genellikle DNA sekanslama için 300–400 hücreye (20ng), FISH testi için 50–100 canlı hücreye ihtiyaç vardır. Yeterli örnek yoksa hemen tekrar biyopsi istenmelidir.

Mutasyon analizi yapılacak olguların birden fazla tümör bloğu varsa, uygun bloğun seçimi son derece önemlidir. Tümör hücrelerinin en çok olduğu, inflamasyon ve nekrozun olmadığı blok seçilmeli ve tümörlü alan işaretlenip sadece o alan çalışılmalıdır. Materyalde tümör hücre oranı %40'ın altında ise mutasyon saptanamayabilir. Yine ortamdan nekrozve nontümöral doku parafin blokta veya slayt üzerindeki boyasız kesitten uzaklaştırılarak mutasyon analizi yapılabilir (19).

İşleyiş Prosedürü

İleri evredeki hastalar için EGFR mutasyon testi ALK rearranjman testi hemen tanı sırasında istenmelidir. Daha düşük evreli hastalar için tümör nüksünde/progresyonunda da test edilebilir. Evre I, II, III hastalarda EGFR ve ALK testinin tanı sırasında yapılması desteklenmelidir. Mutasyon testi olmadan EGFR ve ALK inhibitör tedavisini başlatılmamalıdır. EGFR ve ALK test sonuçları 10 iş günü içinde verilmelidir (20).

Hedeflenen Mutasyonlar ve Analiz Yöntemleri

EGFR Mutasyon Testi

EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) ErbB ailesine ait bir tirozin kinaz reseptörüdür ve kromozom 7p12'de lokalizedir. EGFR mutasyonları TK bölgesini kodlayan ilk 4 ekzon 18–21'de daha siktir. Çok sayıda EGFR mutasyonu vardır. Ancak belli mutasyonlar ilaca duyarlıdır. Bu mutasyonlar exon 18-G719A7C, exon 21-L858R, L861Q ve exon 19-del 746-750'dir. İlaça dirençle ilişkili mutasyonlar ise exon 19 nokta mutasyonu D761Y, exon 20 T790M (kazanılmış direnci gösterir), exon 20 insertion (D770, N771insNPG)dır. EGFR - Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ) ne duyarlı EGFR mutasyonlarının %85–90'ını; Exon 19 ve Exon 21 EGFR mutasyonları oluşturur. Kadınlar, hiç sigara içmeyenler, Asya kökenliler ilelepidik, papiller, mikropapiller adenokarsinomlarda siktir (21).

EGFR testi için EGFR mutasyon analizi (sekanslama ya da PCR) önerilmektedir. FISH ve İHK, EGFR testi için önerilmemektedir. EGFR L858R mutant spesifik rabbit antikor yeterli DNA örneği olmadığında kullanılabilmeyle beraber ancak prospektif testler ile validasyonu gereklidir (22).

Primer direnç tedavi başlangıcında EGFR-TKI'ye direnç tespit edilen tümörlerdir. Bu direncin genetik belirleyicileri KRAS mutasyonu (çoğunluğu), BRAF mutasyonu ve PTEN kaybıdır. EGFR - TKI'lerine kazanılmış direnç mekanizmalarından %6 oranında KHK'a transformasyon, %4 oranında MET amplifikasyonu, %5 PIC3AC, %5 oranında MAPK1 amplifikasyonu ve Exon 20 de T790M ve D761Y içeren EGFR mutasyonu sorumludur (23).

Başlangıç TKI tedavisine direnç gelişen EGFR mutasyonu olan KHDAK'larının %20'sinde MET artmış gen kopya sayısı saptanmaktadır. Primer tümöre göre, beyin metastazlarında aşırı ekspresyonu bulunmaktadır. Bu vakaların bazılarında MET kopya sayısı artmıştır (24).

ALK Testi

Tirozin kinaz reseptörlerinden insülin reseptör ailesinin bir üyesidir. 1994 yılında anaplastik lenfomada tariflenmiştir. Pek çok kanser tipinde kromozomal düzenlenme ile ALK aktivitesi güçlenir. MAP kinaz, STAT aktivasyonu ile hücre proliferasyonu, invazyon ve apoptozis inhibisyonu oluşur. KHDAK'da ALK echinoderm microtubul-associated protein like 4 (EML4-ALK) ile füzyon gen oluşturur. Bu değişikliği içeren tümörler Crizotinibe duyarlıdır.

Transmembran tirozinkinaz 2. kromozomun kısa kolunda yer alır. Somatik hücrelerde gözlenmez. Sadece gastrointestinal sensoriyal nöronlarda eksprese olup, apendiks ganglion hücreleri ALK immünohistokimyası için pozitif kontrol olarak kullanılır. ALKdomaini hemen hemen aynı domainden kırılır. Kırılan parça EML-K ile birleşir. Kırılma noktasını sorgulayan problemler ile tanınır. ALK 2p23 ile EML4 2p21 de ya translokasyon ya da inversiyon şeklinde olur. İmmünohistokimya, FISH, RT-PCR, yeni nesil sekanslama (NGS) ile bakılabilir. İlaç geri ödemeleri yurdumuzda pozitif FISH sonucu ile yapılırken, yurtdışında ALK immünohistokimyası da kabul edilmektedir (25).

Olguların yaklaşık %3–7'sinde gözlenir. Sigara içmeyenler veya kısa süreli az miktarda sigara içenler, genç hastalarda, serozal membran tutulumu olan olgularda siktir. Bu olgularda tanı anında karaciğer metastazı, perikardial metastaz ve kanCEA negatifliği gözlenir. Radyolojik olarak solid görünümlüdür. Histolojik olarak taşlı yüzük hücreleri, müsinoz kribriiform patern, solid tip, hepatoid adenokarsinomlarda daha yüksek olasılıkla bulunmaktadır. ALK inhibitörlerine direnç gelişebilir. ALK füzyon geninde gen kopya sayısında artış (amplifikasyon), sekonder ALK mutasyonları,

EGFR, KRAS mutasyonu, ALK rearanjmanı kaybı, sarkomatoid karsinoma transformasyon ile gelişir (26).

ALK testi için dual break-apart FISH probu uygulanmalıdır. İmmünohistokimya, eğer dikkatlice valide edildiyse FISH yapılacak materyalin seçimi için kullanılabilir. RT-PCR in FISH yöntemi yerine kullanılması önerilmez.

4 µm kalınlıkta, deparafinize kesitlerde hedef alan değerlendirilebilir durumda en az 50 hücre içermelidir. Hücrelerin %50'sinde (25 ve üstü sayıda tümör hücresi) sinyal varsa test pozitifdir. Pozitiflik %10'un (5'in altında tümör hücresinde) altındaysa negatifdir. Pozitifliğin %10–50 (5–25 hücre) arasında olması durumunda ikinci bir okuyucu okuyarak 100 hücreye tamamlanır. Bu durumda %15'in altındaysa negatif, %15 ve üzerindeyse pozitifdir. Fibröz dokularda, müsinöz tümörlerde ve karaciğer dokularında sinyaller kötüdür. Ayrıca ALK FISH testi FISH değerlendirme deneyimi gerektirir. Problemleri pahalıdır ve floresan mikroskop gerektirir. Ancak sınırdaki çıkan sonuçlar, FISH ile saptanamayan nadir kompleks ALK rearanjmanları bu testin zor yanırlarıdır. Uygun olmayan fiksasyon, iyi korunmamış hücreler ve tümör hücrelerinin az sayıda olması testi olumsuz etkiler.

ALK rearanjmanları immünohistokimya ile hızlı ve göreceli olarak daha ucuz, ışık mikroskopunda değerlendirme yapılarak ortaya konulabilir. Daha az hücrede değerlendirmesi ve FISH ile saptanamayan rearanjmanları saptayabilir (27). FISH ile kombinasyonu yanlış pozitif ve negatif vakaları belirlemede, sınırdaki vakaların çözümünde yardımcıdır. Oldukça sensitif ALK spesifik antikolar - 5A4 mAb (Novocastra, Leica) D5F3 mAb (Cell Signaling, Ventana) çeşitli gelişmiş deteksiyon sistemleri kullanılarak boyanabilir (28).

KRAS

Akciğer adenokarsinomlarının %30'unda izlenmekte olup, sigara içenlerde, müsinöz adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinomda sıktır (29). EGFR ve KRAS mutasyonu birbirini dışlayan (mutually exclusive) mutasyonlardır. KRAS mutasyon varlığı kötü prognostik belirteçdir. KRAS mutasyonlu hastalar adjuvan kemoterapiden yararlanımları düşüktür. EGFR TKI reseptörlerine direnç KRAS mutasyon varlığı TKI tedavisi vermek için engel olmadığından rutin olarak KHDAK da KRAS mutasyon testi önerilmemektedir. Ancak bazen KRAS mutasyon varlığı diğer mutasyonları dışlamak için kullanılabilir (22).

ROS1 Rearranjmanı

İnsülin reseptör ailesinin tirozin kinaz reseptörüdür. Füzyon partnerleri: CD74, SL-C34A2/NaPi2b, and FIG'dir. Sigara içmemiş genç hastalarda sık olup insidans %0.9–

1.7'dir. Üçlü negatif hastalarda, akciğer adenokarsinomlarının %7'sinde, (özellikle EGFR/KRAS/ALK) negatif hastalarda rutin bakılması önerilmektedir. FISH testi ile bakılmalıdır. İmmünohistokimya (D4D6) ile de gösterilebilmektedir (30).

MET Gen Amplifikasyonu

MET (mezenkimal-epitelyal transition) gen kopya sayısında artış KHDAK'da de novo olarak nadirdir. EGFR tirozin kinaz inhibitörüne dirençten sorumlu olupbu olguların %20 kadarı MET amplifikasyonu ile direnç geliştirir (22).

PDL1

PDL1transmembran proteini olarak eksprese olan bir liganttir. PD1 aktive olmuş T hücrelerinde bulunan ve immünolojik aktivasyonu sınırlandıran ve inhibe eden bir moleküldür. Bu inhibisyon PDL1ve PDL2 ligantlarının PD1e bağlanması ile gerçekleşir. PD1 ve PDL1'in normal fonksiyonu otoreaktif T hücrelerinden dokuyu korumaktır. Tümörün immün cevaptan kaçışındaki önemli mekanizmalardan biridir.PDL1'i normal insan dokuları eksprese etmezken; mesane, meme, servikal, özofajial, gastrik, böbrek, akciğer, over ve pankreatik pek çok kanser eksprese eder (31). PDL1'in yüksek ekspresyonu tümörü infiltre eden lenfositlerin azalmış sayısı ve kötü prognoz ile beraberdir (32). Ancak ters sonuçların olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.

Pembrolizumab ve Nivolumab PD1 ve PDL1 arasındaki reaksiyonları bloke eden monoklonal antikordur. KHDAK'da 1. ve 2. aşama tedavide kullanılmaktadır (33). Ancak bu kullanım tümör dokusunda FDA onaylı antikordur kullanılarak yapılan PDL1 testi pozitif olan hastalarla sınırlıdır. PDL1'in tespiti için kullanılan antikordur klonu ve kullanılan boyama platformları da önemlidir. Yapılan çalışmalarda 28–8, 22C3, and SP263 klonları arasında uyum olduğu gösterilmiştir (34).

PDL1 pozitifliği intertümöral ve intratümöral heterojenite gösterir. Boyanma varsa bu homojen mi heterojen mi olduğuna bakılmalıdır. Farklı alanlar seçilerek skorlanma yapılmalı ve skorlamaya önce negatifleri gözden geçirerek başlanmalıdır (35). PDL1 immünohistokimyasal skorlamasında sadece tümör hücrelerinde hücre membranında komplet ya da inkomplet boyanmalar değerlendirilmelidir. Tümör dışındaki hücreler, normal dokular ve nekrotik hücreler değerlendirmeye alınmamalıdır. İncelemeye materyalin değerlendirme için uygun olup olmadığına karar vermekle başlanmalıdır. 100 tümör hücresinin olup olmadığı, koyu zemin boyanması, sitoplazmik boyanma varlığı değerlendirilmelidir. Alveoler makrofajartümör hücrelerinden daha yoğun boyanır. Lenfoid doku nükleusları tümör hücrelerinden küçük olup, interface şeklinde boyanır.Nekroz komşulukları değerlendirilmemelidir. Tedavi alacak grubu belirleyen eşik değer oldukça düşüktür. %1'in üstü pozitif kabul

edilmektedir. %50 üstü birinci aşamada, %1–49 arasında pozitif olanlar ise ikinci aşamada Pembrolizumab tedavisi almaktadır (36).

Akciğer Kanserinin Subtipleri

Adenokarsinom

Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık gözlenen histolojik tipidir. Bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur (4). Farklı klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik özellikleri vardır. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. EGFR mutasyonlarının ve tirozin kinaz reseptör inhibitörlerinin keşfi ile hedefe yönelik tedavilerin odak noktası olmuştur. Adenokarsinomlar; asiner, papiller, lepidik, solid pattern yapan bazıları müsin oluşturan heterojen tümörlerdir. Bu nedenle adenokarsinomların %80–90'ı mikst tip olup 2015 WHO sınıflamasında mikst tip bir subtip olmaktan çıkarılmıştır (37).

2004 WHO sınıflamasındaki bronkioloalveoler karsinom (BAK) terimi çok çeşitli tümörler için kullanılmaktadır. Bu tümörlerin bir kısmı soliter, küçük, noninvaziv ya da minimal invazyonlu, 5 yıllık sağkalımı %100 olan tümörler; mikst tip invaziv adenokarsinom, mikst tip müsinöz ve nonmüsinöz BAK olarak bilinen tümörler ile sağkalımı daha düşük olan yaygın ileri evre tümörler için kullanılmaktaydı. Rezeke edilen nonmüsinöz bronkioloalveoler karsinomun 5 yıllık sağ kalımının %100 olması nedeniyle günümüzde bronkioloalveoler karsinom terimi yerini adenokarsinoma in situ'ya bırakmıştır (38–40).

Papiller ve mikropapiller karsinomlar agresiv klinik gidişle beraberdir (41). Çapı 30 mm altındaki tümörlerde oranın %25–75 arasında olması kötü survi ile beraberdir. Sadece bu paternlerden oluşan olgular, tüm adenokarsinom olgularının %3.8'ini oluşturmaktadır. İnvaziv komponenti 5 mm ve altı olan baskın lepidik patern içeren tümörler mikroinvaziv adenokarsinom olarak tanımlanmaktadır (4).

Preinvaziv Lezyonlar

1. *Atipik Adenomatöz Hiperplazi*: Rezeke akciğer ADK'larında çevre akciğer parankiminde %5–23 oranında gözlenir. %7 olguda multipldir. Skuamöz displazinin karşılığı olarak önerilmiştir. Çapı 0.5 cm ve altında olmalıdır. Yuvarlak oval nükleuslu, kübik, kolumnar şekilli, alveol duvarlarını veya respiratuvar bronşioelleri döşeyen tip II pnömosit ve/veya Clara hücrelerinden oluşur (42,43).

2. *Adenokarsinoma In Situ*: 2004 WHO sınıflamasındaki nonmüsinöz BAK'ın karşılığıdır. Skuamöz karsinoma in situ'nun karşılığı olarak önerilmiştir. Çapı 3 cm ve altında ve soliter olmalıdır. Lepidik büyüme paterni göstermeli, stromal, vasküler,

plevral invazyon ile papiller, mikropapiller, intraalveoler tümör hücresi olmamalıdır. Nükleer atipi içermemelidir. Nonmüsinöz tipte sklerozis ile septal genişleme görülebilir. Komşu akciğerde milier yayılım lobar konsolidasyon özellikle müsinöz olanlarda ekarte edilmelidir (3,4).

Minimal İnvaziv Adenokarsinom

İnvazyonu 5 mm altında baskın lepidik paterni olan tümörlerdir. Çapı 3 cm ve altı soliter, çevre akciğerden farklı görünümde olmalıdır. Histolojik olarak baskın lepidik paternden oluşmalıdır. İnvaziv komponentin ölçümü bu olgularda önem taşır. Ölçüm tümör hücrelerinin infiltre ettiği miyofibroblastik stromada, lepidik paternin dışında kalan asiner, papiller, mikropapiller tiplerin olduğu alanda yapılmalıdır. Birden fazla invaziv odak varsa en büyük olan temel alınır. Eğer invazyon çapı ölçülemiyorsa, invaziv komponentlerin toplam yüzdesinin total tümör çapı ile çarpılması sonucu tahmini invazyon büyüklüğü bulunur. Lenfatik, kan damarı, plevral invazyon, tümör nekrozu MIA tanısını ekarte ettir. Dikkat edilmesi gereken nokta AIS ve MIA rezeksiyon materyali tanısı olup, kitlenin tamamı örneklenmelidir. Bu özelliği taşıyan 3 cm'den büyük soliter tümörlerde sağkalım konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Bu olgular için lepidik baskın ADK, AIS ya da MIA şüpheli terimi önerilmektedir (4,44,45).

İnvaziv Adenokarsinom

İnvazyon odağı 0.5 cm'nin üstünde olmalı ve lepidik patern dışında asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternden oluşmalıdır (**Tablo 2**). İnvaziv tümör hücrelerini içeren miyofibroblastik stroma olmalıdır. Subtiplendirme materyale baskın olan tip ile yapılır. Materyal incelenirken %5'i aşan tipler yüzdelenerek kaydedilir. %5'in kullanılması yüzdesi birbirine yakın olan tiplerin ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca küçük oranda olsa bile solid ve mikropapiller gibi prognozu kötü olan subtiplerin kaydedilmesini sağlar. Bu yüzdeleme ile multiple tümör odakları da karşılaştırılabilir (3,4).

1. *Lepidik Baskın Tip İnvaziv Adenokarsinom*: İnvazyonu 5 mm üzerinde olan baskın lepidik paternli tümörlerdir. Tümör nonmüsinöz tipte hücrelerden oluşur. İnvazyonu 5 mm üzerinde lepidik patern dışındaki asiner, papiller, mikropapiller ve solid komponent içermelidir. Nekroz, plevra, damar, lenfatik invazyonu MIA'dan ayırmasını sağlar. Bu olgularda EGFR mutasyonları nonsmoker olgularda %10–30, KRAS mutasyonu smokerlarda %10, BRAF mutasyonu %5 oranında gözlenir. Tomografilerde buzlu cam ve solid görünümü oluşturur. Grade olarak iyi diferansiyedir (46,47).

Lepidik paternin ayırıcı tanısı önemlidir. Reaktif ve benign olaylar özellikle kor biyopsiler ve frozen kesitlerde lepidik paterni taklit edebilir. Kronik inflamatuvar du-

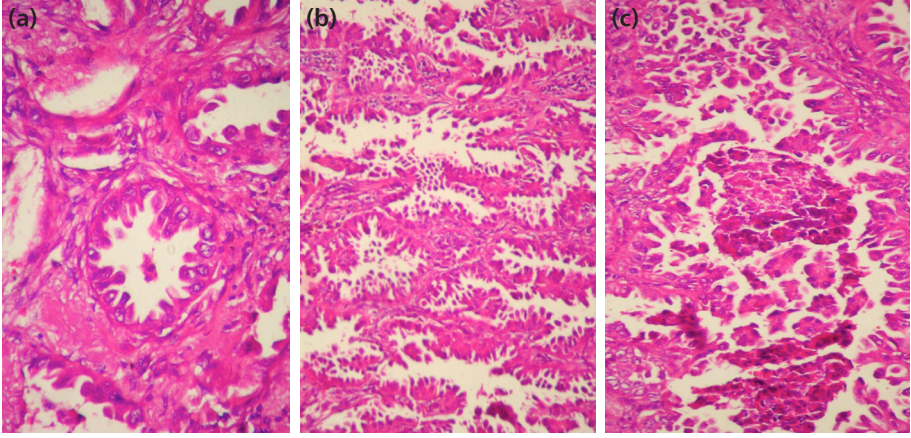
Tablo 2: 2015 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre akciğer karsinomlarının histopatolojik subtipleri (4)

Adenokarsinom	Skvamöz hücreli karsinom	Nöroendokrin tümörler	Diğer karsinomlar
<p>A. Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ</p> <p>B. Minimal invaziv adenokarsinom (İnvazyonu 5 mm altında baskın lepidik paterni olan tümörler)</p> <p>C. İnvaziv adenokarsinom İnvazyonu 5 mm üzerinde olan baskın lepidik paternli tümörler Asiner baskın tip Papiller baskın tip Mikropapiller baskın tip Solid baskın tip (Müsin oluşturan)</p> <p>D. İnvaziv adenokarsinomvariantları İnvaziv müsinöz adenokarsinom Kolloid Düşük ve yüksek dereceli fetal adenokarsinom Enterik</p>	<p>A. Preinvaziv lezyonlar Skvamöz karsinoma in-situ</p> <p>B. Skvamöz hücreli karsinom Keratinize Nonkeratinize Bazaloid</p>	<p>A. Preinvaziv lezyonlar Difüzy idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</p> <p>B. Küçük hücreli karsinom</p> <p>C. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</p> <p>D. Karsinoid tümör</p>	<p>A. Büyük hücreli karsinom</p> <p>B. Adenoskvamöz karsinom</p> <p>C. Sarkomatoid karsinom Pleomorfik, dev hücreli ve spindle hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom</p> <p>D. Sınıflanamayan karsinomlar Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinoma</p> <p>E. Tükrük bezi kökenli karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom</p>

ruumlarda Tip II pnömosit hiperplazisi frozonda donma artefaktına bağlı lepidik paterni taklit edebilir. Metastatik karsinomlar lepidik patern şeklinde akciğeri infiltrate edebilmektedir.

2. *Asiner Baskın Adenokarsinom:* Asiner paternbelirgin lümen oluşumu yada belirgin lümen oluşturmeyen periferik nükleer polarizasyonlu hücre toplulukları olarak tariflenir. Kribriform yapılar da asiner patern olarak kaydedilir. Bu olgulardaKRAS mutasyonu smokerlarda %20, EGFR mutasyonu nonsmokerlarda %10'dan fazla, EML4/ALK translokasyonu ise %5'den fazladır. Radyolojik olarak solid nodüller oluşturur. Diferansiyasyon olarak orta gruptadır (**Şekil 4a**) (48,49).

3. *Papiller Baskın Tip Adenokarsinom:* Fibrovasküler kor içeren iyi gelişmiş papiller yapılardan oluşur. Bu papiller yapılar AIS içindeki tanjansiyel kesitten ayrılmalıdır.



Şekil 4: (a) Asiner patern, (b) papiller patern, (c) mikropapiller patern.

Alveol boşlukları içinde papiller yapı bulunduran lepidik paternli tümörler papiller adenokarsinomdur. Miyofibroblastik stroma bu paternin tanısı için gerekli değildir. Bu olgularda EGFR mutasyonu %10–30, KRAS mutasyonu %3, ERBB2 mutasyonu %3, P53 mutasyonu %30, BRAF mutasyonu %5 oranında görülür. Radyolojik olarak solid nodül oluşturur. Diferansiyasyonu ortadır (**Şekil 4b**) (48,49).

4. *Mikropapiller Baskın Tip İnvaziv Adenokarsinom*: Sıklığı %1–5 oranındadır. Fibrovasküler kor içermez. Tümör hücreleri genellikle küçük ve kübiktir. Yüzük benzeri glandüler yapılar alveol boşlukları içinde yüzebilir. Kötü prognozu temsil eder. Bu olgularda KRAS mutasyonu %33, EGRF mutasyonu %20, BRAF mutasyonu %20 oranında gözlenir. Radyolojik bulguları tam tarif edilememiştir. Kötü diferansiyedir (**Şekil 4c**) (3,29).

5. *Solid Baskın Tip İnvaziv Adenokarsinom*: Belirgin asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik patern göstermez. %100 solid ise 2 büyük büyütme alanında herbirinde en az 5 tümör hücresinde müsin tespit edilmelidir. Skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ayırıcı tanıda yer alır. MUC1 pozitifdir. Bu olgularda smokerlarda %10–30 KRAS mutasyonu, nonsmokerlarda %10–30 EGFR mutasyonu, EML4/ALK translokasyonu ise %5’in üzerinde gözlenir. Radyolojik olarak solid görünürler. Histolojik grade kötü diferansiyedir (48,49).

Akciğer Adenokarsinomlarının Derecelendirilmesi

Kanser derecelendirilmesi spesifik morfolojik özellikleri temel alarak prognozu tahmin etmeye yardımcı olan histolojik methoddur. Burada yapısal özellikler ya da nükleer grade ve mitoz sayısı gibi özellikler ya da hepsi birarada alınır. Grade 1 tümörler iyi diferansiye iken grade arttıkça spesifik bir diferansiyasyon olmaz (50). 2011

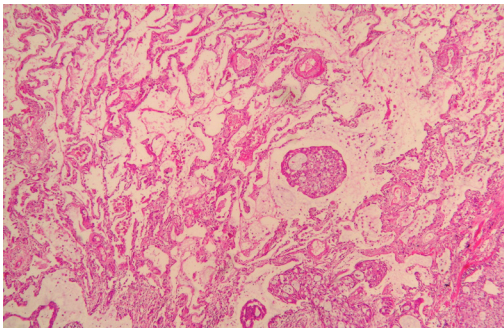
sınıflaması temel alındığındarezeksiyon materyallerinde akciğer adenokarsinomları baskın tip ile sınıflandırılmaktadır. Bu yapısal derecelendirmeyi sağlayacaktır. Solid ve mikropapillerbaskın tümörler azdiferansiye, papiller ve asiner olanlar orta diferansiye, nonmüsinöz lepidikler ise iyi diferansiyedir. Mikropapiller ve solid tümörler kötü prognozludur (51,52). Mikropapiller ve solid paternler arttıkça lokal ve uzak nüks artmaktadır. Baskın paternde tekrarlanabilirlik kapp 0.32, ikinci baskın tip için ise 0.26'dır. Ancak gradelemenin tekrarlanabilirlik durumunu ortaya koyacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (50).

Asinerpatern en sık görülen subtiptir ve pek çoğu heterojendir. Kribriformpatern asiner paternin kötü prognozlu subtipidir. Solid ve mikropapiller subtipler yalnızca kötü survi ile korole değildir, aynı zamanda sisplatinçeren kemoterapilere duyarlılığın göstergesidir (53). İki en sık patern, en yüksek gradeli patern ya da nükleer çap ve mitozgibi nükleer özellikler ile baskın subtipin bir arada kullanıldığı gradelemeler de önerilmektedir. Evre 1 adenokarsinomlarda ikinci baskın paternin prognoz ile korole olduğu bulunmuştur (54). Nükleer çap prognoz için önemlidir (55). Nükleer çapı içeren karakteristik bulgular, nükleer derecelendirmede iri nükleus, değişken çap ve şekil kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Artmış stromal komponent kötü seyirle koroledir (56).

Küçük biyopsi örneklerinde papiller, mikropapiller ve solid paternler tespit edilen olgular platin içeren kemoterapilere cevabı iyi olup, prognozları kötüdür. Ancak hala küçük biyopsilerde gradeleme için bir valide bir yöntem geliştirilmemiştir (57).

Hava Boşlukları Boyunca Yayılım (STAS)

Hava boşlukları içinde tümör yayılımı (STAS) 2015 WHO sınıflamasında adenokarsinom için ana tümörün sınırında hava boşlukları içinde tümör odakları şeklinde bir invazyon paterni olarak tarif edilmiştir (**Şekil 5**) (58). STAS histolojik olarak mikropapiller yapılar, solid yuvalar, tümör adaları ve tek diskoheziv tümör hücre paternleri olarak gözlenebilir. STAS'ın semikantitatif değerlendirilmesinin prognostik önemini



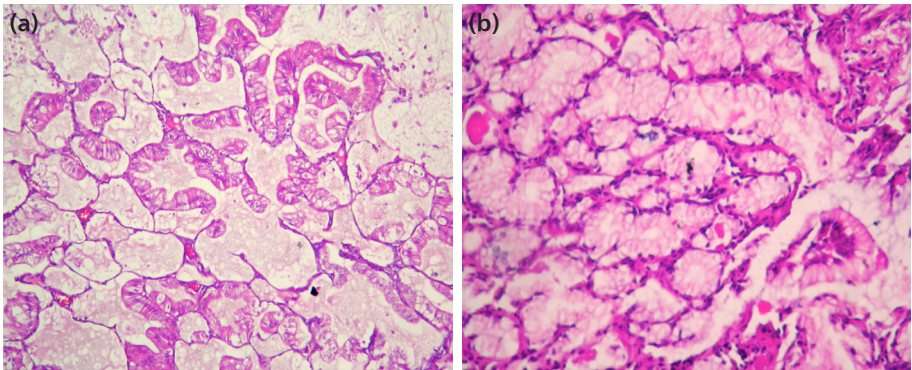
Şekil 5: Hava boşlukları içinde tümör odakları (STAS).

ortaya koymak için çalışmalar yapılmıştır. STAS'ın 3'ün altındaki sayıda alveollerde pozitif olması sınırlı; üstünde olması yaygın olarak değerlendirildiği bir çalışmada yaşam süreleri ve hastaliksız sağkalım arasında bir fark bulunmamıştır (59). Bazen tümör dilimlenirken bıçakların temizlenmemesi ile tümör bıçak yüzeyi boyunca taşınır. Mikroskopik kesitte shovel tarzında görülür, tümör paterni ile artefakt uyumlu değildir. STAS değerlendirilmelerinde bu duruma dikkat edilmelidir (60).

Klinikopatolojik olarak sigara içiciliği, solid ve mikropapiller patern gibi yüksek gradeli paternler, 10 mm üzerinde çap, lenfatik ve plevral invazyon, KRAS mutasyonu ve yüksek nükleer grade ile beraberdir (61,62). Lenf nodu metastazlı rezeke adenokarsinom olgularındakürrensiz yaşam süresinin kısalığı ile ilişkilidir (63). Evre1-2 olgularda rekürrensiz yaşam süresi için kötü bir risk faktörüdür (64). Predominant patern bağımsız sınırlı rezeksiyon ile tedavi edilmiş çapı 2 cm altında evre 1 adenokarsinomlarda lokorejyonel ve uzak metastaz için risk faktörü olduğu vurgulanmakla beraber, cerrahi işlem ile STAS varlığının nüksle ilişkisi her çalışmada gösterilememiştir (65,66). STAS'ın frozen kesitlerde değerlendirilmesi ile ilişkili çalışmalarda STAS'ın intraoperatif konsültasyonda raporlanması ile ilişkili deliller sınırlıdır (67).

İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

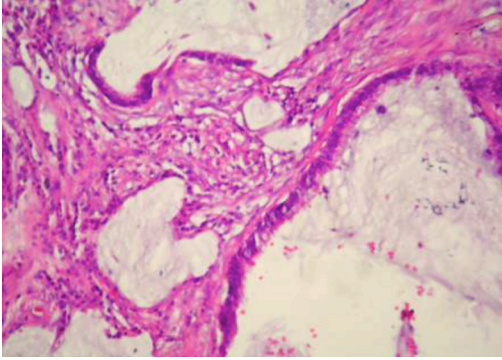
1. *İnvaziv Müsinöz: Adenokarsinom*: 2004 WHO sınıflamasında müsinöz BAK olarak sınıflanan tümörleri içermektedir. Sıklıkla lepidik büyüme paterni gösteren, yaygın örneklediğinde desmoplastik stroma ve invazyon alanları da içerebilen tümörlerdir. Goblet hücresi diferansiyasyonu gösterebilir, intestinal tip epitelden oluşabilir (**Şekil 6**). İnterstisyel kalınlaşma içermez. Multipl olma eğilimindedir. İmmünohistokimyasal olarak keratin7 ve keratin20 pozitif olup genellikle TTF1 ve NapsinA negatiftir. Nonmüsinöz tümörler ile beraberse, her bir komponentten en az %10 varsa



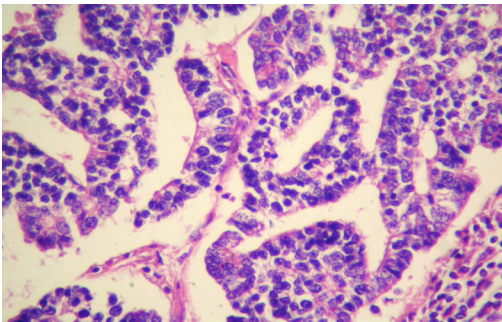
Şekil 6: (a) İntestinal tip epitel, (a) goblet hücrelerinden oluşan invaziv müsinöz adenokarsinom.

mikst müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom olarak raporlanmalıdır. Nonmüsinöz adenokarsinomlarda olduğu gibi paternlerin müsinöz adenokarsinomlarda yüzdelenmesinin anlamlı olup olmadığı bilinmiyor. Radyolojik olarak konsolidasyon, hava bronkogramı, buzlu cam görünümleri oluşturur. Olguların %80–100'ünde KRAS mutasyonu gözlenir (68–70).

2. *Kolloid Adenokarsinom*: Histolojik olarak goblet hücrelerinden veya müsin salgılayan hücrelerden oluşur. Alveol duvarlarının müsin ile distansiyonuna ve yıkımına yol açan yoğun ekstrasellüler müsin içerir (**Şekil 7**). Bu tümörler pür olmaktan çok diğer tiplerle beraberdir. Baskın komponent olduğunda kolloid adenokarsinom olarak sınıflanmalıdır. İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler CDX2, MUC2 ve keratin20 gibi intestinal markerları eksprese eder. Aynı zamanda TTF1, keratin7 ve NapsinAfokal zayıf pozitif olabilir. Bu nedenle benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özelliklere sahip sindirim sistemi, pankreas, over ve meme tümör metastazları ekarte edilmelidir. Kolloid adenokarsinomlarda stromal invazyon ile mikropapiller patern varlığı kötü prognostik belirleyicidir (71). Müsinöz kist adenokarsinomlar bu gruba alınmıştır. Kist içeren tümörler kistik değişiklik gösteren adenokarsinom olarak raporlanmalıdır (4).



Şekil 7: Goblet hücrelerinden oluşan kolloid adenokarsinom.



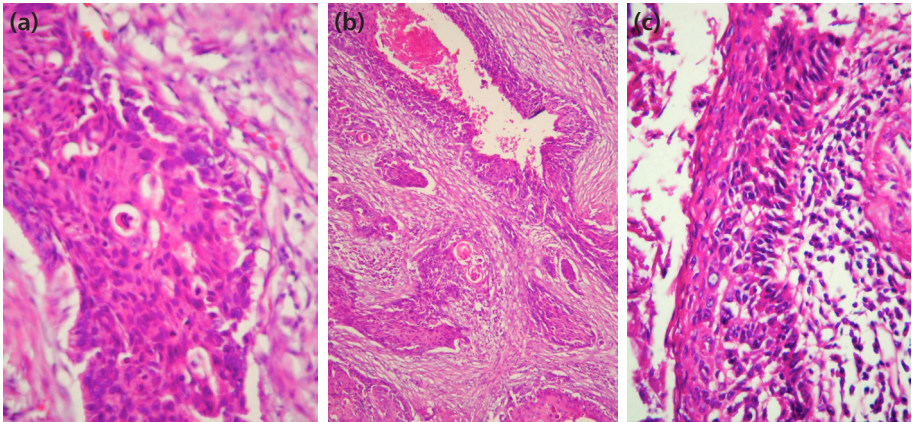
Şekil 8: Fetal akciğer tübüllerine benzeyen fetal adenokarsinom.

3. *Fetal Adenokarsinom*: Fetal akciğer tübüllerine benzeyen glikojenden zengin silyalı hücreler ile döşeli tübüllerden oluşan tümörlerdir (**Şekil 8**). Düşük ve yüksek dereceli formları tarif edilmiştir. Düşük dereceli formunda düşük nükleer atipi veskuamoid morüller içerir. Neoplastik glandlar gevşek miksoid stroma ile çevrelenmiştir. Çoğu düşük dereceli olup genellikle gençlerde görülür. Yüksek dereceli formunda belirgin nükleer atipi olup, morul izlenmez (72). Beta katenin gen mutasyonları içerip, immunohistokimya ile gösterilebilir (73).

4. *Enterik Tipte Adenokarsinom*: Histolojik olarak kolorektal adenokarsinomların morfoloji ve immunohistokimyasını gösterir. Olgularda CDX2, CK20, MUC2 gibi enterik markerlardan en az biri pozitifdir. Kolon adenokarsinomlarından ayırıcı tanısı için CK7 ve TTF-1 pozitifliğinin birarada olması ve lepidik paterni de içeren heterojenite ayırıcı tanıda yardımcıdır. Pulmoner enterik tipte adenokarsinomun metastatik kolorektal adenokarsinomundan ayırımında β -catenin ve SATB2 önerilmektedir. β -catenin enterik adenokarsinomlarda negatifken; kolorektal adenokarsinomlarda %55 oranında pozitifdir. SATB2 kolorektal adenokarsinomların tamamında, enterik adenokarsinomlarda %13 oranında pozitifdir (74).

Skumöz Hücreli Karsinom (SHK)

İntersellüler köprüler, skuamoid görünüm ve keratinizasyon içeren tümörlerdir (**Şekil 9a, b**). 2004WHO sınıflamasında skuamöz hücreli karsinom papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid subtipleri içermektedir(2). Ancak bu subtiplendirme rutini yansıtmamaktaydı. Çünkü tümörlerde yaygın olarak izlenmemektedir. Bu nedenle 2015WHO sınıflamasında skuamöz hücreli karsinom keratinize, nonkeratinize ve



Şekil 9: Skumöz hücreli karsinomda (a) skuamoid görünüm (b) keratinizasyon (c) skuamöz karsinoma in-situ.

bazaloid SHK olarak subtiplere ayrıldı. Skuamöz karsinoma in-situpreinvaziv lezyon olarak yereldi (**Şekil 9c**) (4).

Keratinize SHK, glob korne, tek hücre keratinizasyonu gibi keratinizasyon bulguları ile intersellüler köprüler içeren tümörlerdir. Nonkeratinize SHK kötüdiferansiye tümörler olup, keratinizasyon bulguları içermez. SHK'a ait p40, p63 gibi belirteçlerin pozitifliği ile tanı alırlar. Bazaloid SHK histolojik olarak nöroendokrin tümörleri taklit eden, immünohistokimyasal olarak skuamöz belirteçleri ekspreseden tümörlerdir (**Tablo 3**) (75). Keratinizasyonun derecesinin prognoz üzerine etkisi yoktur. Skuamöz hücreli karsinom için objektif bir tümör gradelemesi yoktur. Tümör grade'i ile tedavi cevabı arasında bağlantıyı araştıran çalışmalar yoktur. 400'den fazla olgu içeren pek çok çalışmada tümör tomurcuklanması ve nükleer çap gibi özelliklerden hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bazaloid morfolojinin prognoz üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle adenokarsinomdan farklı olarak histolojik özel-

Tablo 3: Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomun özellikleri (4)

	Adenokarsinom	Skuamöz hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinom
Lokalizasyon	Genellikle periferel Ancak santral yerleşimli olabilir	Üçte ikisi ana ya da lobar bronş yerleşimlidir, üçte biri perifereldir	Büyük hiler kitle ve büyük mediastinal lenf nodları
Histopatolojik özellikler	Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid paternler	Tek hücre keratinizasyonu, keratin pearl, skuamoid morfoloji, Keratinize Nonkeratinize Bazaloid paternler	Dinlenim halindeki lenfositin üç katı büyüklüğünde hiperkromatik nükleolu, dar sitoplazmalı, nükleol içermeyen hücreler, rozet, trabekül, periferik palizatlanma
İmmünohistokimyasal özellikler	Keratin5 negatif Keratin7 pozitif TTF1 ve Napsin A pozitif CD56 negatif	Keratin5 pozitif, Keratin7 genellikle negatif, p63 ve p40 pozitif TTF1 ve NapsinA negatif	Keratin5 negatif Keratin7 pozitif TTF1 pozitif CD56 pozitif
Moleküler özellikler	EGFR, ALK1, ROS1, KRAS, BRAF, RET, ERBB2	TP53, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1, NOTCH1, FGFR1, SOX2	RB1, RLF-MYCL1, MYCL1, MYCN, MYC

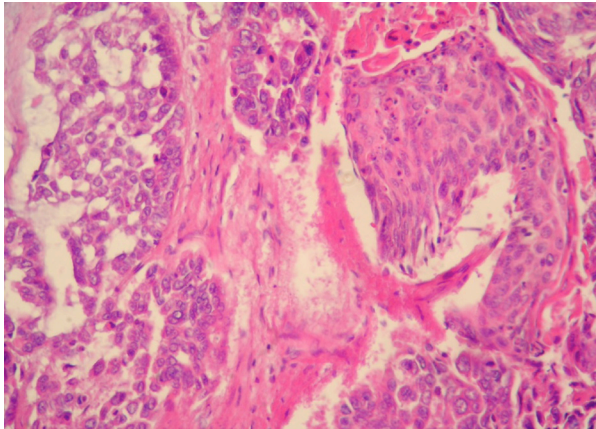
likler grade ile ilişkili değildir. Yapılan çalışmalarda tümör tomurcuklanmasının ve tümör hücrelerinin büyüklüğünün prognostik öneminin olabileceği belirtilmektedir. Tek hücre invazyonu, küçük ya da büyük nükleuslar gradeleme için önerilmektedir. Tümör tomurcuklanması invaziv tümör uçlarında tariflenmektedir. Büyük nükleus; dört küçük nükleuslardan daha büyük olan nükleuslardır. Küçük nükleus ise dört küçük nükleustan daha küçük nükleuslar olarak tariflenmektedir (76).

STAS ilk kez adenokarsinomlarda tariflenmiş olmasına rağmen, çalışmalar skuamöz hücreli karsinomun invazyonunda da önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Çeşitli evrelerden SHK olgularını içeren bir çalışmada olguların %40'ında STAS tespit edilmiştir (77). SHK'da STAS aynı zamanda lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı ile beraberdir (78). STAS büyük çaplı tümörlerde, büyük nükleer çapta, lenfovasküler invazyon, yüksek T ve N, nekroz varlığı ve yüksek Ki67 indeksli olgularda sıklıkla. Aynı zamanda STAS pozitifliği kansere bağlı ölüm nedeni ve nüksüz yaşam süresi için bağımsız risk faktörüdür (79).

Adenoskuamöz Karsinom (ADSK)

Adenoskuamöz karsinom (ADSK) adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom sub-tiplerinden birinin en az %10 oranında birarada içeren tümörlerdir (4) (**Şekil 10**). Rezeksiyon materyali tanısı olup, mutasyon analizi için aday tümörlerdir. Ancak küçük biyopsi örneklerinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom bileşenleri tespit edilebilir. Bu olgular KHDAK, NOS olarak raporlanıp, yoruma adenoskuamöz karsinom olabileceği belirtilmelidir (**Tablo 1**).

Klinik ve radyolojik bulguları diğer KHDAK'na benzerdir. Sıklıkla periferik yerleşim gösterir. Her iki bileşen ayrı ayrı bulunabileceği gibi bir arada da bulunabilir.



Şekil 10: Adenoskuamöz karsinom.

bilir. Her iki tümörün histolojik subtiplerini içerebilir. Ancak özellikle nonkeratinize SHK ve solid ADK'ların birarada olduğu olgular tanı güçlüğü yaratır (4). Yapılan çalışmalarda skuamöz displazien sık preinvaziv lezyon olarak tespit edilmiş olup; MUC1 ve bcl2 ekspresyonu preinvaziv lezyonlarda sık olduğu gözlenmiştir (80). Komponentleri belirlemede TTF1 ve Napsin A gibi ADK belirteçler, p63 ve p40 gibi SHK belirteçleri ile müsin boyaları kullanılabilir. Ancak dikkat edilmesi gereken nokta TTF1 pozitif hücrelerde p63 pozitifliğinin tespit edilmesi adenoskuamöz karsinom lehine yorumlanmamalıdır. Çünkü ADK'larda fokal p63 pozitifliği tespit edilebilir.

ADSK agresif seyirli tümörlerdir (81). Rezeke olgularda 5 yıllık yaşam %40'dır. Bu tümörlerde EGFR ve KRAS mutasyonları gözlenebilir.

Büyük Hücreli Karsinom (BHK)

2004 WHO sınıflamasında Büyük Hücreli Karsinom (BHK); büyük hücreli nöroendokrin Karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve rabdoid fenotipli BHK olarak sınıflanmıştı (2). Son sınıflamada ise büyük hücreli nöroendokrin karsinom nöroendokrin tümörlere; Lenfoepitelyoma benzeri karsinom diğer karsinomlar kısmına taşınmış; bazaloid karsinom skuamöz hücreli karsinoma taşınmış; şeffaf hücreli değişiklikler ile rabdoid fenotip histopatolojik patern olarak değerlendirilerek subtipten çıkarılmıştır.

BHK; küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom sitolojik, yapısal ve immünohistokimyasal özelliklerinin olmadığı tümörlerdir. 1990 yıllarda BHK tanısı oranı %10 iken IHK kullanımı bu oranı %2'lere indirmiştir. 2015 WHO sınıflamasında BHK tanısı için IHK ve müsin boyalarının kullanımı temel olup, yalnızca rezeksiyon materyallerinde bu tanı verilebilir. Böylece BHK'un sınırları daha iyi çizilmiştir. TTF1, p63, p40, Keratin5/6 içeren immünohistokimyasal bir panel kullanıldığında eğer TTF1 pozitifse bu tümör solid adenokarsinom olarak raporlanır. Eğer TTF1 negatif ve p40, p63 ve keratin 5/6 dan biri diffüz pozitifse nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom olarak tanı alır. TTF1 negatif, p63, p40, Keratin5/6 fokal pozitifse BHK immünohistokimyasal özellikleri net olmayan; TTF1, p63, p40, Keratin5/6 negatifse BHK immünohistokimyasal özellik içermeyen; IHK yapılamıyorsa BHK ek boyaları olmayan BHK'lar olarak sınıflanmaktadır. İmmünohistokimyasal özellik içermeyen BHK'larda moleküler profil adenokarsinoma benzer özelliktedir (82).

Sarkomatoid Karsinomlar

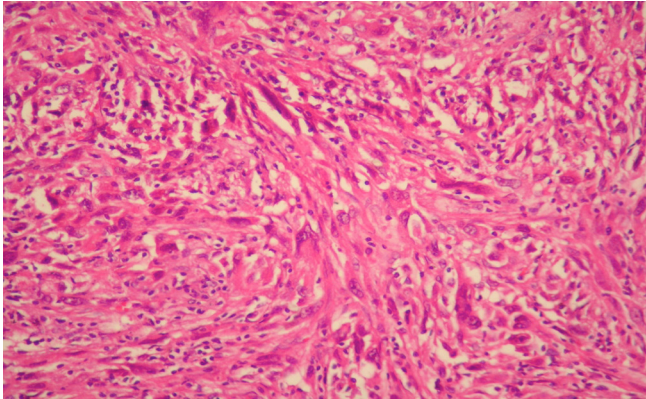
Akciğerin sarkomatoid karsinomları sarkom ya da sarkoma benzeyen diferansiyasyon gösteren az diferansiye KHDAK'lardır. Sarkomatoid karsinomların sınıflamasında ve tanı kriterlerinde 2015 WHO sınıflamasında bir değişiklik olmamıştır.

Pleomorfik, spindle ve dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve pulmoner blastom olarak sınıflanmaktadır. Bütün akciğer karsinomlarının %1'inden azını oluşturur. Hastaların çoğu sigara içicisi, erkek ve yaş ortalaması 65'dir. Genellikle üst loblara yerleşir, ortalama çapları 7 cm olup, genellikle periferaldir, göğüs duvarını invaze ederler. Bu tümörler kötü prognozlu olup konvansiyonel kemoterapilere yanıtları kötüdür (4,83).

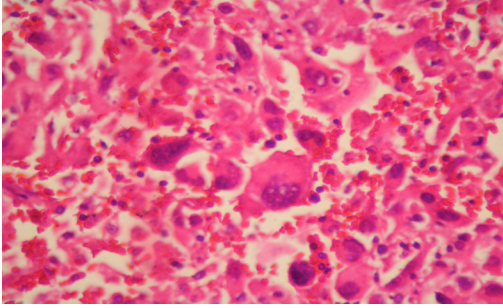
Pleomorfik karsinomlar adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinomya da andiferansiye KHDAK'unun %10'dan fazla spindle ve/veya dev hücreli komponent içermesinden oluşur. Spindle ve dev hücreli komponentte keratin ekspresyonu tanı için gerekli değildir. Ancak karsinomkomponentinin subtiplendirmesi hedefe yönelik tedaviler açısından önemlidir. Bu nedenle immünohistokimya uygulamak gerekir. Adenokarsinom belirleyicileri TTF1 ve Napsin A'nın sarkomatoid karsinomlarda duyarlılığı değişkendir. TTF1 pleomorfik karsinomlarda %43, spindle karsinomlarda %55 oranında pozitiflik bildirilirken; tümüyle negatif olduğunu bildiren çalışmalarda vardır. Ancak TTF1'in duyarlılığının Napsin A'dan yüksek olduğu bildirilmektedir (84). Yeni nesil sekanslama ile yapılan çalışmalarda pulmoner sarkomatoid karsinomların genetik profilinin yüksek dereceli adenokarsinoma benzediğini ortaya koymuştur. En sık p53 ve KRAS mutasyonları gözlenmektedir (85).

Karsinosarkomda KHDAK'a rabdomiyosarkom, kondrosarkom veya osteosarkom eşlik eder. Karsinom komponenti sıklıkla skuamöz hücreli karsinomdur. Ancak adenokarsinom, BHK, nadiren nöroendokrin tümör komponenti de eşlik eder (86).

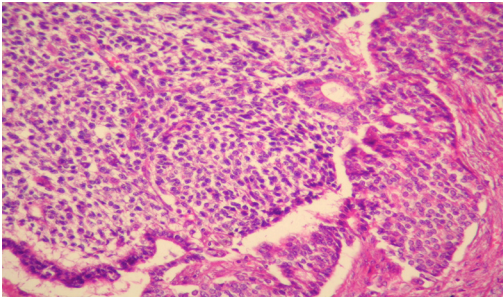
Spindle hücreli karsinomlar pür spindle hücrelerden oluşurken, dev hücreli karsinomlar ise tümüyle dev hücrelerden oluşur (**Şekil 11** ve **12**). Dev hücreli ve spindle hücreli alanlarda CAM5. 2 pozitifliği ile epitelyal diferansiyasyon gösterilebilir (87). Dev hücreli tümörlerin prognozu kötü olmakla beraber, rezeksiyon ve kemoterapi



Şekil 11: Spindle hücreli karsinom.



Şekil 12: Dev hücreli karsinom.



Şekil 13: Fetal adenokarsinom ve primitif mezankimal komponentten oluşan pulmoner blastom.

ileuzun yaşayan olgularda mevcuttur (88). Programmed death-ligand 1 (PD-L1) pozitif olup pembrolizumab ile tedavi edilen olgular bildirilmektedir (89). Devhücreli karsinomlarda nadir de olsa EGFR mutasyonu tespit edilebilmektedir (90).

Pulmoner blastomun bu grup içinde farklı özellikleri vardır. Fetal adenokarsinom ve primitif mezankimal komponentten oluşur (**Şekil 13**). Primitif mezankimal komponent bizar dev hücreler, kondrosarkom, osteosarkom, rabdomiyosarkom içerebilir. İmmünohistokimyasal olarak hem glandüler hem de mezankimal komponent beta katenin pozitifdir. Epitelyal komponent keratin7, pankeatin, EMA, CEA ve TTF1 pozitifken, mezankimal komponentte vimentin, kas spesifik aktin ve fokal pankeratin pozitifliği gözlenir. Prognoz evre ile ilişkili olmakla beraber genellikle kötüdür (91).

Nöroendokrin Tümörler (NETM)

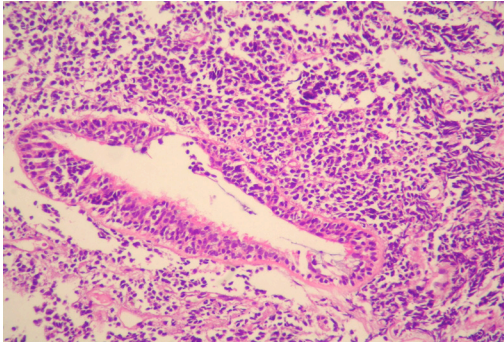
2004 WHO sınıflamasında nöroendokrin tümörler, küçük hücreli karsinom (KHK), kombine KHK ve karsinoid tümörler (Tipik Karsinoid –Atipik Karsinoid) olarak sınıflanmaktaydı. 2015 WHO sınıflamasında ise Nöroendokrin Tümörler Küçük hücreli karsinom (Kombine KHK), Büyük hücreli NE karsinom (Kombine Büyük hücreli NEK), Karsinoid Tumor (Tipik Karsinoid, Atipik Karsinoid) olarak sınıflanmaktadır. Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi ise preinvaziv lezyon olarak tanımlanmıştır (2,4).

1. Küçük Hücreli Karsinom (KHK)

KHK'lar genellikle santralhava yollarındanKulchitsky hücrelerinden köken alan tümörlerdir. 2015 WHO sınıflamasında morfoloji ya da sınıflama için yeni bir terminoloji önerilmemiştir. Histolojik olarak dinlenme halindeki lenfositin 3–4 katı büyüklüğünde oval, hiperkromatik nükleuslu dar yada sitoplazması seçilemeyen hücrelerden oluşur (**Şekil 14**). Ancak büyük çaplı hücreler hatta dev hücreler içerebilir. Özellikle rezeksiyon materyallerinde hücreler küçük çaplı değildir ve nöroendokrin büyümenin histolojik bulguları daha çarpıcı olur. Histolojik görünümünde fikzasyon ve kesit kalınlığı da etkilidir. Bütün bu histolojik özellikleri nedeniyle tanı tekrarlanabilirliği önemli bir sorundur. Ekspert patologlar arasında bile tekrarlanabilirliği orta decededir (92–94): Bunun en önemli nedenlerinden biri de tanının verildiği materyallerin küçük biyopsi örnekleri olmaları ve ezilme artefaktı içermeleridir. Diğer nöroendokrin tümörlerden ayırmak ve tanıyı doğrulama için tanıda immünohistokimyanın kullanılması önerilmektedir. Bu immünohistokimya panelinde Ki67 proliferasyon oranı mutlaka bulunmalıdır (95).

İmmünohistokimyasal olarak KHK, CD56 ile yaygın membranöz patern, Chromogranin A ile dotlike sitoplazmik patern, Synaptophysin ile diffüz sitoplazmik patern, tümör hücrelerinin nükleusunda güçlü MIB1 pozitifliği izlenir (95). KHK'un tanısı için sitoloji en güvenilir tanısal araç olup histoloji ile uyumu %90'ın üzerindedir. Küçük biyopsi örneklerinde iyi kalite bir hematoksilen eozin boyalı preparattanı için temeldir. Ezilme artefaktının olduğu olgularpankeratin (AE1/3), TTF1, kromogranin, sinaptofizin, CD56, Ki67 içeren bir immünohistokimya panelini gerektirir. Ki67 yüksekgradeli tümörleri, düşük gradeli tümörlerden ayırt etmekte faydalıdır.

KHK'u BHNEK'dan ayırt etmek kolay olmadığı gibi, birbirinden ayırd edecek bir marker mevcut değildir. Her iki tümörün moleküler özellikleri de örtüşür. 3p, 5q21, 9p'de LOH'nin yüksek sıklığı, RB I kaybı ve p53 mutasyonlarının yüksek sıklığı, miR-21 and mi-155 aşırı ekspresyonu ve MASH1 and hASH1'in yüksek ekspresyonunu



Şekil 14: Hiperkromatik nükleuslu dar ya da sitoplazması seçilemeyen hücrelerden oluşan küçük hücreli karsinom.

hem KHK'lar hem de BHNEK'lar gösterir. Nadiren EGFR mutasyonları ve ALK füzyonları pür BHNEK'larda raporlanırken, KHK'larda raporlanmamıştır. Aslında bunun en önemli nedeni BHNEK'ların heterojen bir tümör grubu olmasıdır. DLL3; KHK ve BHNEK'ların %70'inde pozitif olup hedefe yönelik tedavi için potansiyel bir biyomarkerdir (96,97).

Hemen hemen bütün KHK'lar kötü prognozludur. KHK'ların subklasifikasyonu prognostik anlamda yardımcı değildir. Bazı operabl hastaların prognozu daha iyi olabilmektedir. Nöroendokrin fenotipin olmadığı bir grup tariflenmektedir. Bu grup kromogranin, sinaptofizin ve CD56 gibi üç önemli nöroendokrin markerin negatif olduğu olgulardır. Ancak bu olgular INSM1 pozitif olup tanı için yardımcıdır (98).

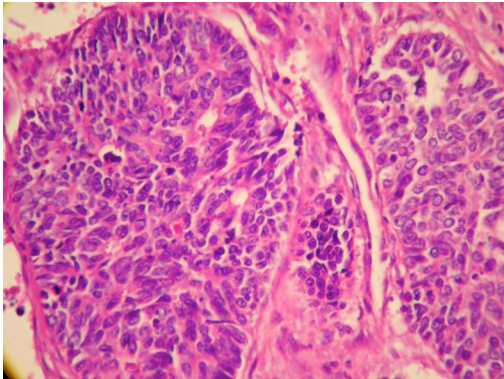
Nöroendokrin markerler(sinaptofizin, kromogranin, CD56) ile bazal hücre markerlerinin (CK34bE12, p63) birarada kullanılarak nöroendokrin tümörlerde yapılan bir çalışmada nöroendokrin markerlerin pozitif, bazal markerlerin negatif olduğu olgular kötü prognozlu bulunmuştur (98).

KHK'ların hepsi santral yerleşimli değildir. Yapılan çalışmalarda KHK'ların büyük bir kısmı periferik yerleşimli olup; bu olgular daha fazla TTF1 ve nöroendokrin markerleri eksprese etme eğilimindedir. Periferik KHK'ların prognozu santral yerleşimli olanlardan daha kötüdür (99).

KHK'lar skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, BHK, BHNEK ile beraber bulunduğu kombine KHK olarak isimlendirilir.

2. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom (BHNEK)

İlk kez 1991 yılında tarif edilmiştir. Organoid büyüme, periferik palizatlanmış rozetler gibi nöroendokrin morfoloji içeren tümörlerdir (**Şekil 15**). 10 mm² de 10'dan fazla mitoz içerir. Büyük çaplı, poligonal şekilli, geniş sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, nük-



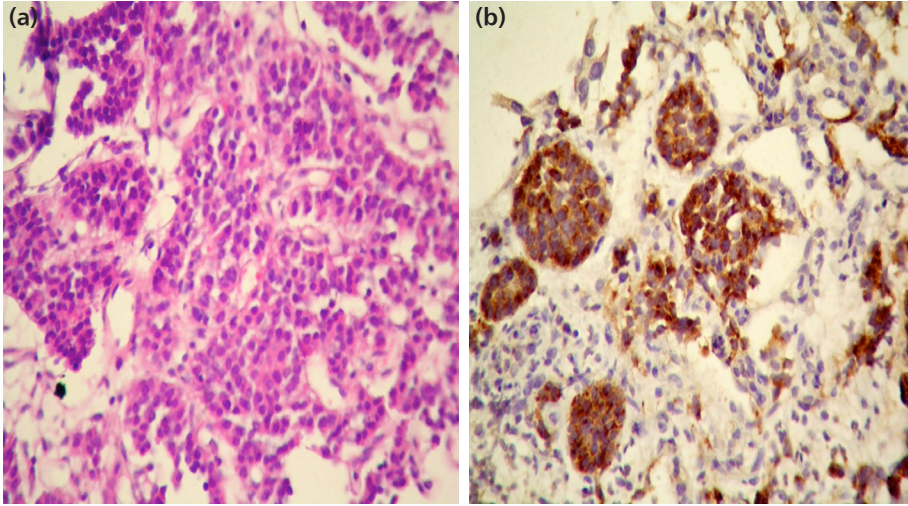
Şekil 15: Büyük hücreli nöroendokrin karsinomda organoid büyüme, periferik palizatlanmış rozetler.

leollü olan büyük hücreli morfolojisi vardır. Chromogranin, synaptophysin, CD56 immünohistokimyasal olarak çalışılmasıyla nöroendokrin diferansiyasyon gösterilebilir. Bu amaçla NSE'nin kullanılması önerilmemektedir. Nekroz genellikle bulunur ve bir tanı kriteri olarak yer almaz. Bu nedenle BHNK; immünohistokimyasal olarak nöroendokrin markerların pozitif olduğu yani nöroendokrin diferansiyasyonun bulunduğu aynı zamanda nöroendokrin morfoloji içeren KHDAK'larıdır. Böylece KHK ve adenokarsinomların spektrumunu içinde yer alan heterojen tümörlerdir.

BHNEK'un morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri genomik olarak iflenmiştir. Bu çalışmada BHNEK'lar adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, KHK ve karsinoid tümörler ile yeni nesil sekanslama teknikleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada dört farklı grup tespit edilmiştir. Birinci grup KHDAK'a benzeyen, TP53 ve RB1 mutasyonlarının olmadığı, STK11, KRAS and KEAP1'in bulunduğu, adenokarsinomlar ile karşılaştırıldığında NOTCH ailesi gen mutasyonlarının daha sık olduğu bir gruptur. İkinci grupsa KHK'a benzeyen TP53/Rb mutasyon/kayıpları ile MYCL amplifikasyonu içeren gruptur. Üçüncü grupsa MEN1 mutasyonlarını içeren ve total mutasyon yükünün düşük olduğu karsinoide benzeyen gruptur. İmmünohistokimyasal olarak BHNEK'larda KHDAK'a benzeyen grupta NapsinA pozitifliği tespit edilmiştir. NapsinA pozitif olan bu tümörlerin moleküler özellikleride daha çok adenokarsinoma benzemektedir. Bu çalışma aslında BHNEK tanısı alan tümörlerin heterojen bir grup olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda yüksek proliferasyon indeksli karsinoidler ile adenokarsinoma benzeyen BHNEK'ların daha ayrıntılı incelenmesi gerekliliğini göstermiştir (100).

3. Karsinoid Tümör

Düşük ve orta dereceli NET'ler olup tipik ve atipik karsinoid tümörlerdir. Nöroendokrin markerlardan CD56 membranöz, kromogranin yoğun sitoplazmik, sinaptofizin sitoplazmik boyanır (**Şekil 16**). Tipik karsinoid (TK) tümörler 2 mm²'de 2'den az mitoz içerirken, nekroz gözlenmez; atipik karsinoidler (AK) ise 2–10 adet mitoz ve/veya nekroz içerir. Küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinde bu iki antiteyi ayırt etmek kolay değildir. Çünkü nekroz ve mitotik aktivite fokal olabilir, bu nedenle tespit edilemeyebilir. Ki67 proliferasyon indeksi yüksek dereceli nöroendokrin tümörleri, düşük dereceli olanlardan ayırmak için faydalı iken; tipik ve atipik karsinoidi ayırt etmekte faydalı değildir. Atipik karsinoidlerde tipik olanlardan daha yüksek olmakla beraber, bu oran atipik karsinoidlerde genellikle %3'ün üzerindedir. Bu nedenle daha güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır. Orthopedia Homeobox (OTP) küçük biyopsilerde tipik ve atipik karsinoidleri ayırt etmek için önerilen bir marker olup; tipik karsinoidlerde diffüz nükleer ekspresyon olurken, atipik olanlarda fokal ve zayıf ekspresyon olur (101). Tipik karsinoid tümör olgularının %5–20'sinde lenf nodu veya uzak metastaz göz-



Şekil 16: (a) Karsinoid tümör (b) kromogranin pozitifliği.

lenip, %90'ında 5–10 yıllık yaşam süresi izlenir. Atipik karsinoid tümörlerde ise lenf nodu ve uzak metastaz olguların %40'ında gözlenirken, 5–10 yıllık yaşam süresi olguların %50–70'inde vardır. Evre 4 karsinoid tümörlerde yapılan bir çalışmada mitoz ortalaması 10–20/2 mm², Ki67 proliferasyon indeksi %21–30 olarak bulunmuş ve bu olguların tedavisinin pankreatik nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi Ki67 proliferasyon indeksi temel alınarak yapılması önerilmektedir. Yeni nesil sekanslama verileri karsinoid tümörlerde farklılık göstermemektedir (95).

Karsinoid tümörler genellikle gastrointestinal sistem karsinoidlerine benzer ve KHK'dan farklıdır. Karsinoid tümörlerde moleküler değişiklikler genellikle yüksek dereceli tümörlerden aşık olarak farklıdır. MEN1 değişiklikler temel olarak bulunur. RB1'deki değişiklikler BHNEK ve KHK'lardan daha az sıklıkta gözlenir. EGFR mutasyonları ve ALK düzenlenmeleri karsinoidlerde bulunmaz. PDL1 değerlendirmeleri karsinoidlerde negatiftir.

Akciğerin Tükrük Bezi Karsinomları

Tükrük bezi karsinomları bütün akciğer karsinomlarının %0.5'inden daha azını oluşturmaktadır. Santral hava yollarında submukozal seromüsinöz glandlardan köken alır. Hayatın beşinci ve altıncı dekatında pik yapar. Genellikle santral lezyonlar ve endobronşial kitleler oluştururlar. Bronşial obstrüksiyon bulguları en sık semptomlarıdır. Ayrıca diğer primer pulmoner tümörlerin solunum sıkıntısı, wheezing, dispne, öksürük, ateş ve göğüs ağrısı semptomları da bulunabilmektedir. Radyolojik olarak postobstrüktif pnömoni ve atelektazi izlenir (102).

2015 WHO sınıflamasında mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom ve miyoepitelyal karsinom akciğerin tükrük bezi karsinomlarını oluşturmaktadır (4). Mukoepidermoid karsinom ensik gözlenen tükrük bezi karsinomudur. Olguların çoğunu 30 yaşın altında genç hastalar oluşturur. Mukoepidermoid karsinom düşük ve yüksek gradeli tümörlerden oluşur. Düşük gradeli tümörler müsin sekrete eden hücreler, skuamoid hücreler ve intermediate hücrelerin solid ve kistik alanları oluşturmasından meydana gelmektedir. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinomların adenoskuamöz karsinomlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Eksofitik bronşial büyüme, in situ skuamöz alanların olmaması, tek hücre keratinizasyonu ve glob korne içermemesi, düşük gradeli mukoepidermoid karsinom alanları olması mukoepidermid karsinom tanısı koydurur. Bütün mukoepidermoid karsinomlarda MAML2 gen düzenlenmeleri gösterilebilir (102).

Adenoid kistik karsinomlar ortalama 50 yaşında santral kitleler olarak ortaya çıkar. Küçük çaplı, dar sitoplazmalı hücrelerin solid adalar, kribriform ve tübüler yapılar oluşturmasından meydana gelir. Tübüller ve kribriform yapılarda iç yüzde kübik hücreler, dış yüzde miyoepitelyal hücreler yer almaktadır. İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin, s100 protein, vimentin ve aktin pozitifdir. Bu özelliği ile küçük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomdan ayrılabilir (103).

Adenoid kistik karsinomlar mukoepidermoid karsinomlardan daha fazla FDG tutulumu yaparlar ayrıca daha büyük çaplıdırlar. Akciğeri ve mediasteni infiltrate ederler. Perinöral infiltrasyon oluştururlar (103). Yüksek nüks ve metastaz oranları vardır. PI3K-AKT-mTOR aktivasyonu bu tümörlerin gelişiminde önemli rol oynadığı için Akt3'ün hedefe yönelik tedaviler için hedeflenebileceğini gösteren deneysel çalışmalar vardır (104). KRAS ve EGFR mutasyonu içermezler.

Epitelyal miyoepitelyal karsinom; epitelyal ve miyoepitelyal hücelerden oluşan tümörlerdir. Epitelyal hücreler kübik olup, bland nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalıdır. Bunların oluşturduğu duktusları şeffaf sitoplazmalı miyoepitelyal hücreler çevreler. Bazen miyoepitelyal hücreler spindle şekilli olup pek çok alanda baskın komponent olabilir. Epitelyal komponent keratin pozitif olup vimentin ve s100 protein negatifdir. Miyoepitelyal komponent güçlü s100 protein ve aktin pozitifliği gösterir. Nadiren epitelyal komponent TTF1 pozitif olabilir. Miyoepitelyal anaplazi ve inkomplet rezeksiyon kötü prognostik faktörlerdir (105).

Diğer ve Sınıflanamayan Karsinomlar

1. Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom (LEBK)

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (LEBK) EBV ile ilişkili nadir tümörlerdir. Tipik örnekleri çoğunlukla nazofarinkste gözlenirken nadiren primer akciğer maligniteleri

olarak ortaya çıkabilir. Genellikle kadınlarda ve sigara içmeyen bireylerde gözlenir. Büyük çaplı, yüksek SUV tutulumlu, erken nüks yapan tümörlerdir. Histolojik olarak lenfositten zengin zemin içinde yerleşmiş sınırsız büyüme paterni gösteren, büyük-veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerden oluşan andiferansiyel tümörlerdir. Tümör hücreleri keratin 5/6, p63 ve p40 pozitif olup skuamöz hücreli karsinomun özelliklerini gösterir. Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinoma benzer. EBV varlığı EBV kodlayan RNA'nın in situ hibridizasyonu (EBER) ile gösterilebilir. EBV pozitifliği Asya ülkelerinde gözlenen olgularda sıktır. Klasik formları Asya ülkelerinde gözlenirken, klasik olmayan formları diğer coğrafyalarda gözlenmektedir (106).

2. NUT Midline Karsinoma

BRD4-NUT; t(15; 19) translokasyonu içeren kötü diferansiyel, nadir tümörlerdir. BRD4-NUT'un fonksiyonu hücre diferansiyasyonunu bloke etmek ve karsinoma hücrelerinin kontrolsüz büyümesini sağlamaktır. Bu tümörlerdeki tek genetik anormalliktir.

Baş, boyun ya da mediastende orta hatta yerleşmiş az diferansiyel tümörlerdir. Histolojik olarak az diferansiyel skuamöz hücreli karsinoma benzer. Keratinizasyon monoton özellikte tümör hücreleri ile kesintiye uğrar. İmmünohistokimyasal olarak zayıf p40 ve TTF1 pozitifliği gösterebilirler. Kötü diferansiyel tümörler ayırıcı tanıyı oluşturur. Hematojen yayımlı kötü prognozlu tümörlerdir (107).

Akciğer Rezeksiyon Materyallerinin İncelenmesi

Pulmoner rezeksiyon spesmenlerinin makroskopik yönetimi temel olarak patolojik evrelemeye odaklanmıştır. Burada ilk aşamada cerrah ile iletişim temeldir. Bu iletişimden beklenen veriler:

1. Peroperatif neoadjuvan kemoterapi öyküsü önemlidir. Çünkü tümör neoadjuvan kemoterapi ile gerileyerek fibröz bağ dokusuna dönüşüp, makroskopik incelemede bulunması zor olabilir. Bu durumda radyolojik ve endoskopik veriler temel alınarak tümör odağı bulunur. Rezidü tümörü saptayabilmek için eski tümör alanının tamamının örneklenmesi gerekir.
2. Özellikle ekstratorasik malignite öyküsü iletilmelidir. Çünkü rezeksiyon materyalinde tümör tiplendirmesinde bu tümörler dikkate alınarak yapılmalıdır. Bazen primer akciğer karsinomu ve ekstratorasik metastazlar birarada olabilir.
3. Bazen hastaların interstisyel akciğer hastalığı, kollajen vasküler hastalıklar, tüberküloz ve sarkoidoz gibi nonneoplastik hastalık tanıları olabilir. Spesmen patolojiye gönderilirken istem formunda bu hastalıklar belirtilmelidir. Patoloji raporlarında bu hastalıklara ait tümör dışı akciğer parankiminde bulgu olup

olmadığının raporlanması gerekmektedir.

4. Pnömonektomi, lobektomi, sleeve lobektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyon gibi ameliyatın tipleri patolojiye iletilmelidir.
5. Hangi hemitoraksta operasyonun yapıldığı patoloji raporlarına yazılmalıdır.
6. Materyal üzerinde adhezyon gösteren plevra yaprakları, komşu loba ait wedge rezeksiyonlar, göğüs duvarı rezeksiyonları, içerdığı kosta segmentlerinin kaçınıcı kosta segmenti olduğu, ana tümör dışında başka nodül varlığı belirtilmelidir.

Patoloji uzmanları spesmeni incelemeye başladığında aksial, koronal ve sagittal planda spesmene oryante olmalıdır. Spesmenin dış yüzü tariflenmelidir. Bronşial kesi hattından, vasküler cerrahi sınırlardan örnekleme yapılarak, bronş çevresindeki lenf nodları diseke edilmelidir. Daha sonra spesmen kesilmelidir. Tümör çapı taze spesimde en, boy, yükseklik şeklinde ölçülmelidir. Tümörün bronş kesi hattına ve plevra yüzüne uzaklıkları kaydedilmelidir. Tümörün solid, kaviter, kistik özellikleri, çevre parankiminin içerdığı makroskopik değişiklikler kaydedilmelidir. Tümör periferdeyse visseral plevra invazyonunu değerlendirecek, hiler yerleşimli ise bronş mukozası ve bronş çevresi yumuşak doku invazyonunu değerlendirecek şekilde örnekleme yapılmalıdır. Cerrahi spesmenlerin 24 saat tamponlu formalinde fikze edilmeleri, makroskopik detayları daha iyi ortaya koyar, özellikle ekstra tümör nodüllerinin yakalanmasını kolaylaştırır. Bu nedenle tümör çap ölçümü dışındaki incelemeler, fikze spesimde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Andrew G. Nicholson at al. *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol 2015; 10: 1243-60.*
2. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.*
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. *International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6: 244-85.*
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.*
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10-29.*
6. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LR, et al. *Revolution in Lung Cancer. Arch Pathol Lab Med 2011, 135: 110-6.*
7. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, Geisinger KR, Asamura H, Brambilla E, et al. *Pathologic diagnosis of advanced lung cancer on small biopsies and cytology. Journal of Thoracic Oncology 2010; 5: 411-4.*

8. Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, Scagliotti GV, Huber RM, Sculier JP, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2011; 38: 239-43.
9. Funkhouser WK Jr, Hayes DN, Moore DT, Funkhouser WK 3rd, Fine JP, Jo H, et al. Interpathologist Diagnostic Agreement for Non-Small Cell Lung Carcinomas Using Current and Recent Classifications. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 1537-48.
10. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; 5: 442-7.
11. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011; 24: 1348-59.
12. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. P40 is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25: 405-15.
13. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of Non-small Cell Lung Carcinomas Lacking Morphologic Differentiation on Biopsy Specimens: Utility of an Immunohistochemical Panel Containing TTF-1, Napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 15-25.
14. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J. Napsin A, a New Marker for Lung Adenocarcinomas Complementary and More sensitive and Specific Than Thyroid Transcription Factor 1 in the Differential Diagnosis of Primary Pulmonary Carcinoma: Evaluation of 1674 cases by Tissue Microarray. *Arch Pathol Lab Med* 2012, 136: 163-71.
15. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2010; 41: 20-5.
16. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012; 76: 1-18.
17. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20: 11-28.
18. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1-17.
19. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2018; 142: 321-46.
20. Öz B. Patoloji: Morfolojiden Moleküler Analize Geçişde Doku Ekonomisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*; 2018; 6: 12-7.
21. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
22. Revannasiddaiah S, Shakur P, Bhardwaj B, Susheela SP, Madabhavi I. Pulmonary adenocarcinoma: implications of the recent advances in molecular biology, treatment and the IASLC/ATS/ERS classification. *J Thorac Dis* 2014; 6: S502-S25.
23. Dacic S. Molecular genetic testing for lung adenocarcinomas: a practical approach to clinically relevant mutations and translocations. *J Clin Pathol* 2013; 66: 870-4.

24. Benedettini E, Sholl LM, Peyton M, Reilly J, Ware C, Davis L, et al. Met activation in non-small cell lung cancer is associated with de novo resistance to EGFR inhibitors and the development of brain metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 415-23.
25. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer--early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 268-77.
26. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
27. Scattone A, Catino A, Schirosi L, Caldarella L, Tommasi S, Lacalamita R, et al. Discordance between FISH, IHC, and NGS Analysis of ALK Status in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): a Brief Report of 7 Cases. *Transl Oncol* 2018; 12: 389-95.
28. Thunnissen E, Allen TC, Adam J, Aisner DL, Beasley MB, Borczuk AC, et al. Immunohistochemistry of Pulmonary Biomarkers. A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 408-19.
29. Demirağ F, Yılmaz A, Yılmaz Demirci N, Yılmaz Ü, Erdoğan Y. EGFR, KRAS, and BRAF mutational profiles of female patients with micropapillary predominant invasive lung adenocarcinoma. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 1354-61.
30. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, Chang YL, Shih JY, Liu YN, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1171-9.
31. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800.
32. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 467-77.
33. US Food and Drug Administration: KEYTRUDA (pembrolizumab) [prescribing information]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125514s004s006l-bl.pdf. Accessed Feb 7, 2020.
34. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3867-76.
35. Kim H, Kwon HJ, Park SY, Park E, Chung JH. PD-L1 immunohistochemical assays for assessment of therapeutic strategies involving immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a comparative study. *Oncotarget* 2017; 8: 98524-32.
36. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
37. Chilosì M, Murer B. Mixed adenocarcinomas of the lung: place in new proposals in classification, mandatory for target therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 55-65.
38. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-52.
39. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett JR, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 462-9.
40. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, Watson HN, Goldberg JD, Moreira AL. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2007; 20: 233-41.
41. Cakir E, Yılmaz A, Demirag F, Oguztuzun S, Sahin S, Yazici UE, et al. Prognostic significance of micropapillary pattern in lung adenocarcinoma and expression of apoptosis-related markers: caspase-3, bcl-2, and p53. *APMIS* 2011; 119: 574-80.

42. Mori M, Rao SK, Popper HH, Cagle PT, Fraire AE. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a probable forerunner in the development of adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2001; 14: 72-84.
43. Kitamura H, Ito T, Hayashi H, Kameda Y. Adenomatous hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 593-4.
44. Weichert W, Warth A. Early lung cancer with lepidic pattern: adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and lepidic predominant adenocarcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 309-16.
45. Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, Motoi N, Sima CS, Riely GJ, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 448-60.
46. Strand TE, Rostad H, Strøm EH, Hasleton P. The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung. *Diagn Pathol* 2015; 10: 94.
47. Motono N, Funasaki A, Sekimura A, Usuda K, Uramoto H. Prognostic value of epidermal growth factor receptor mutations and histologic subtypes with lung adenocarcinoma. *Med Oncol* 2018; 35: 22.
48. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 810-27.
49. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; 455: 1069-75.
50. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one for all or separate systems for each histological type? *Eur Respir J* 2016; 47: 720-3.
51. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012; 25: 1574-83.
52. Duhig EE, Dettrick A, Godbolt DB, Pauli J, van Zwieten A, Hansen AR, et al. Mitosis trumps T stage and proposed international association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society classification for prognostic value in resected stage 1 lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 673-81.
53. Tsao MS, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3439-46.
54. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1155-62.
55. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25: 1117-27.
56. Weichert W, Kossakowski C, Harms A, Schirmacher P, Muley T, Dienemann H, et al. rch results Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. *Eur Respir J* 2016; 47: 938-46.
57. Riely GJ, Travis WD. Can IASLC/ATS/ERS subtype help predict response to chemotherapy in small biopsies of advanced lung adenocarcinoma? *Eur Respir J* 2014; 43: 1240-2.
58. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread through Air Spaces (STAS)

- Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. J Thorac Oncol 2017; 12: 223-34.*
59. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goepfert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 793-801.
 60. Thunnissen E, Blaauwgeers HJ, de Cuba EM, Yick CY, Flieder DB. Ex Vivo Artifacts and Histo-pathologic Pitfalls in the Lung. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 212-20.
 61. Warth A, Beasley MB, Mino-Kenudson M. Similar articles Breaking New Ground: The Evolving Concept of Spread through Air Spaces (STAS). *J Thorac Oncol* 2017; 12: 176-8.
 62. Warth A. Spread through air spaces (STAS): prognostic impact of a semi-quantitative assessment. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1792-5.
 63. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Kinoshita F, Kozuma Y, Matsubara T, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Lung Adenocarcinomas With Lymph Node Metastasis. *Clin Lung Cancer* 2018; 19: 395-400.e1.
 64. Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, Morales-Oyarvide V, Klepeis VE, Tammireddy S, et al. Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 287-94.
 65. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales EA, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1212-20.
 66. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 806-14.
 67. Walts AE, Marchevsky AM. Current Evidence Does Not Warrant Frozen Section Evaluation for the Presence of Tumor Spread Through Alveolar Spaces. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 59-63.
 68. Alshati MH, Yaktien MM, Katchy KC. Former mucinous bronchioloalveolar carcinoma revisited. *Case Rep Med* 2013; 2013: 284323.
 69. Kakegawa S, Shimizu K, Sugano M, Miyamae Y, Kaira K, Araki T, et al. Clinicopathological features of lung adenocarcinoma with KRAS mutations. *Cancer* 2011; 117: 4257-66.
 70. Moon SW, Choi SY, Moon MH. Effect of invasive mucinous adenocarcinoma on lung cancer-specific survival after surgical resection: a population-based study. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3595-608.
 71. Cha YJ, Shim HS, Han J, Choi YS. Clinicopathologic analysis of 10 cases of pulmonary colloidal adenocarcinoma and prognostic implication of invasive micropapillary component. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 2093-8.
 72. Suzuki M, Nakatani Y, Ito H, Narimatsu H, Yamada K, Yoshioka E, et al. Pulmonary adenocarcinoma with high-grade fetal adenocarcinoma component has a poor prognosis, comparable to that of micropapillary adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2018; 31: 1404-17.
 73. Ricaurte LM, Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF. Comprehensive review of fetal adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer (Auckl)* 2018; 9: 57-63.
 74. Matsushima J, Yazawa T, Suzuki M, Takahashi Y, Ota S, Nakajima T, et al. Clinicopathological, immunohistochemical, and mutational analyses of pulmonary enteric adenocarcinoma: usefulness of SATB2 and β -catenin immunostaining for differentiation from metastatic colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2017; 64: 179-85.
 75. Kadota K, Nitadori J, Rekhman N, Jones DR, Adusumilli PS, Travis WD. Reevaluation and reclas-

- sification of resected lung carcinomas originally diagnosed as squamous cell carcinoma using immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1170-80.
76. Kadota K, Miyai Y, Katsuki N, Kushida Y, Matsunaga T, Okuda M, et al. Grading System Combining Tumor Budding and Nuclear Diameter Predicts Prognosis in Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2017; 41: 750-60.
 77. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1077-86.
 78. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 1126-39.
 79. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 223-34.
 80. Demirağ F, Cakir E, Bayiz H, Eren Yazici U. MUC1 and bcl-2 expression in preinvasive lesions and adenosquamous carcinoma of the lung. *Acta Chir Belg* 2013; 113: 19-24.
 81. Cakir E, Demirağ E, Aydin M, Unsal E. Clinicopathologic features and prognostic significance of lung tumours with mixed histologic patterns. *Acta Chir Belg* 2009; 109: 489-93.
 82. Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE, Wang L, Arcila ME, Colanta A, et al. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. *Mod Pathol* 2013; 26: 511-22.
 83. Weissferdt A, Kalhor N, Correa AM, Moran CA. "Sarcomatoid" carcinomas of the lung: a clinicopathological study of 86 cases with a new perspective on tumor classification. *Human Pathology* 2017; 63: 14-26.
 84. Terra SBSP, Aubry MC, Yi ES, Boland MJ. Immunohistochemical study of 36 cases of pulmonary sarcomatoid carcinoma-sensitivity of TTF-1 is superior to napsin. *Human Pathology* 2014; 45: 294-302.
 85. Terra SB, Jang JS, Bi L, Kipp BR, Jen J, Yi ES, et al. Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases. *Modern Pathology* 2016; 29: 824-31.
 86. Yazıcı Ü, Taştepe İ, Gülhan E, Ege T, Demirağ F, Kaya S, et al. Pulmonary carcinosarcomas: an evaluation of seven patients. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 17: 36-9.
 87. Weissferdt A, Kalhor N, Rodriguez Canales J, Fujimoto J, Wistuba II, Moran CA. Spindle cell and pleomorphic ("sarcomatoid" carcinomas of the lung: an immunohistochemical analysis of 86 cases. *Human Pathology* 2017; 59: 1-9.
 88. Habib S, Leifer LE, Azam M, Siddiqui AH, Rajdev K, Chalhoub M. Giant cell carcinoma of the lung successfully treated with surgical resection and adjuvant vinorelbine and cisplatin. *Respiratory Medicine Case Reports* 2018; 25: 300-2.
 89. Nakayama S, Sasaki M, Morinaga S, Minematsu N. Nonsmall Cell Lung Carcinoma with Giant Cell Features Expressing Programmed Death-Ligand 1: A Report of a Patient Successfully Treated with Pembrolizumab. *Case Rep Oncol Med* 2018; 2018: 5863015.
 90. Weng SS, Cao Y, Tang XJ, Zhu LZ, Tan YN, Dong CX, et al. Epidemiological features of lung giant cell carcinoma and therapy for patients with EGFR mutations based on case reports and the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *Oncotarget* 2017; 8: 25323-33.
 91. Liman ST, Altinok T, Topcu S, Taştepe AI, Uzar A, Demircan S, et al. Survival of Biphasic Pulmonary Blastoma. *Respir Med* 2006; 100: 1174-9.

92. Derks JL, Dingemans AC, van Suylen RJ, den Bakker MA, Damhuis RAM, van den Broek EC, et al. Is the sum of positive neuroendocrine immunohistochemical stains useful for diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) on biopsy specimen? *Histopathology* 2019; 74: 555-66.
93. Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998; 29: 272-9.
94. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1184-97.
95. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, Witte B, Beasley MB, Chung JH, et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 334-46.
96. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, Aujay MA, Bheddah S, Black K, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 2015; 7: 302ra136.
97. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, Ready N, Morgensztern D, Glisson BS, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 42-5.
98. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, et al. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol* 2014; 45: 1045-56.
99. Miyauchi E, Motoi N, Ono H, Ninomiya H, Ohyanagi F, Nishio M, et al. Distinct Characteristics of Small Cell Lung Cancer Correlate With Central or Peripheral Origin: Subtyping Based on Location and Expression of Transcription Factor TTF-1. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2324.
100. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3618-29.
101. Daisuke N, George P, Wasat M. Diagnostic Utility of Orthopedia Homeobox (OTP) in Pulmonary Carcinoid Tumors. *American Journal of Surgical Pathology* 2016; 40: 738-44.
102. Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wu Y, He X, Liu J, et al. Clinical, pathological and treatment factors associated with the survival of patients with primary pulmonary salivary gland-type tumors. *Lung Cancer* 2018; 126: 174-81.
103. Kumar V, Soni P, Garg M, Goyal A, Meghal T, Kamholz S, et al. A Comparative Study of Primary Adenoid Cystic and Mucoepidermoid Carcinoma of Lung. *Front Oncol* 2018; 8: 153.
104. Zboray K, Mohrher J, Stiedl P, Pranz K, Wandruszka L, Grabner B, et al. AKT3 drives adenoid cystic carcinoma development in salivary glands. *Cancer Medicine* 2018; 7: 445-53.
105. Nakashima Y, Morita R, Ui A, Iihara K, Yazawa T. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the lung: a case report. *Surgical Case Reports* 2018; 4: 74.
106. Yeh YC, Kao HL, Lee KL, Wu MH, Ho HL, Chou TY. Epstein-Barr Virus-Associated Pulmonary Carcinoma: Proposing an Alternative Term and Expanding the Histologic Spectrum of Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 211-9.
107. Sholl LM, Nishino M, Pokharel S, Mino-Kenudson M, French CA, Janne PA, et al. Primary Pulmonary NUT Midline Carcinoma: Clinical, Radiographic, and Pathologic Characterizations. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 951.

Toraks Tümörlerinde Nükleer Tıp Yöntemleri

Özlem Özmen

Giriş

Nükleer tıp radyofarmasötik adı verilen, radyoaktif maddeler ile birleştiren ilaçların kullanıldığı, bir organ ya da patofizyolojik olayın görüntülediği ve ya tedavi edildiği bilim dalıdır. Görüntüleme için gama kamera olarak da adlandırılan Tek Foton Emisyon Tomografi (SPECT) ya da Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gibi hastadan yayılan fotonları dedekte eden cihazlar kullanılmaktadır. Günümüzde bu cihazlar Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) gibi morfolojik görüntüleme yöntemleri ile birleştirilerek fonksiyonel değişikliklerin daha iyi lokalize edilebildiği SPECT/BT, PET/BT ve PET/MR gibi hibrid görüntüleme sistemlerine evrilmiştir. PET/BT metabolik bir görüntüleme yöntemidir. Morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan hücresel metabolizmada meydana gelen değişiklikler hakkında bilgi verir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyofarmasötik F-18 ile işaretli fluorodeoksiglukozdur (FDG). FDG bir glikoz analogu olup glikoz taşıyıcı proteinlerle hücre içine taşınır, burada heksokinaz ile fosfatlanır ve glikozin başka basamaklarına katılmayıp hücre içinde birikim gösterir. Malign transformasyon gösteren hücrelerde glikolitik hız artar. Ayrıca tümör hücre yüzeyinde glukoz taşıyıcı moleküllerinin artmış ekspresyonu söz konusudur. Tümördeki kan akımının yüksek olması da FDG tutulumunu artırır. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve steroid kullanımı FDG tutulumunu etkiler. Dokular-daki FDG tutulumu standart uptake değeri (standardized uptake value=SUV) olarak ifade edilir ve aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$SUV = \frac{\text{(seçilen alandaki doku konsantrasyonu} \times \text{hasta ağırlığı)}}{\text{(enjekte edilen doz)}}$$

Onkolojide kullanılan en popüler kantitatif parametre maksimum SUV değeridir (SUVmax). FDG PET/BT onkolojik çalışmalarda özellikle akciğer kanserlerinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Soliter pulmoner nodüllerin karakterizasyonu, kanser evrelemesi, prognoz değerlendirmesi, tedavi planlaması, tedavi yanıtını izleme ve yeniden evreleme amacıyla kullanılmaktadır.

Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesi

Akciğer parankimi ile çevrili, iyi sınırlı, 3 cm'den küçük, tek akciğer nodülleri soliter pulmoner nodül (SPN) olarak adlandırılır. Direk grafilerin yaklaşık %0.2'sinde SPN saptanır. Bunların çoğunu granülom veya hamartom gibi benign lezyonlar oluşturur, yaklaşık %20 olguda ise malignite görülür (1,2). Nodül boyutu, kalsiyum içeriği, boyutta stabilite ya da büyüme hızı, kenar karakteristikleri malignite açısından değerlendirilmesi önemli, SPN'ye ait görüntüleme özellikleridir. Yaş, tütün kullanımı, karsinojenler ile karşılaşma ise başlıca klinik risk faktörlerini oluşturur. Hastalarda SPN görüntü karakteristiklerine, klinik parametrelere ve eski BT / x-ray bulgularına bakılarak akciğer kanseri riski belirlenir. Lezyonda uniform kalsifikasyon izlenmesi, boyutun 2 cm'den küçük olması, nodülün düzgün kenarlı olması, hastanın 30-35 yaşından genç olması, sigara öyküsünün olmaması, mantar enfeksiyonları için endemik bölgede yaşanması, lezyondaki volüm artışının çok yavaş ya da hızlı olması [500 gün < (2 x volüm) < 30 gün] düşük riskli malignite kriterleridir. Lezyon volümünün 1-6 ay arasında iki katına çıkması, boyutunun 2 cm'den büyük, sınırlarının belirsiz olması, sigara kullanımı, hastanın 45 yaşından büyük ve bazen semptomatik olması yüksek malignite riski ile ilişkilidir. Toraks BT nodüllerinin tespitinde temel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, tek başına nodülleri benign ya da malign olarak tanımlayamamaktadır. FDG PET, malign nodüllerin artan glikoz alımı ve metabolizmasını göstererek nodüllerinin karakteri hakkında bilgi sağlar. Yapılan araştırmalarda lezyonlardaki artmış FDG tutulumunun malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Geniş örneklem sayısına sahip çalışmalarda PET'in maligniteyi saptamadaki duyarlılığı %96.8 ve özgüllüğü %77.8 olarak hesaplanmıştır (3). Kubota ve ark. malign ve benign SPN'leri ayırmada FDG PET/BT ve BT'yi karşılaştırmışlar, PET'in özgüllük ve doğruluğunun (%91 ve %92), BT'den (%68 ve %81) anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (4). Yakın zamanda 705 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada malign pulmoner nodüllerin tanısında FDG PET/BT'nin tanısal doğruluğu %93.5 olarak bildirmiştir (5). PET negatif ise SPN büyük olasılıkla benignidir. Ancak düşük FDG tutulumuna karşın malign olabilecek az sayıda nodül söz konusudur. Buzlu cam dansitesindeki akciğer nodüllerinde ve in situ adenokarsinomda FDG PET/BT görüntülemenin duyarlılığı (%33-%38) düşüktür (6). FDG PET/BT, yalnızca solid

bileşeni 8 mm'den büyük buzlu cam dansiteli nodüllerin değerlendirilmesi için endikedir. Küçük boyutlu (<8–10 mm) akciğer kanserlerinde, karsinoid tümörlerde, lepidik karsinom ve iyi diferansiye adenokarsinomlarda yanlış negatif PET/BT sonuçları görülebilir. Eğer PET'de tutulum yoksa ve pre-test malignite olasılığı çok düşük ise gözlem, PET negatif ancak pre-test malignite olasılığı yüksek ise biyopsi/rezeksiyon önerilir. FDG PET/BT pre-test malignite olasılığı %12–69 arasında olan "intermediate" SPN'nin değerlendirilmesinde en maliyet etkin yöntem olarak bildirilmektedir. SUV >2.5 üzerindeki nodüllerin büyük bölümünün malign olduğu değerlendirilir. Ancak tüberküloz, sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklarda, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda, talka bağlı şiddetli enflamasyonda yanlış pozitif sonuçlar izlenebilir (7). Malign SPN tanısında erken ve geç görüntülemenin FDG PET/BT özgüllüğünü artıracakları öngörülmektedir. Çift-zamanlı görüntüleme olarak adlandırılan bu yaklaşımda geç görüntülemeye tutulum değerlerinde artış olması malignite lehine değerlendirilmektedir. Ancak yöntemin tanısallık doğruluğunun araştırıldığı bir meta-analizde çift zamanlı görüntülemenin standart görüntülemeye üstünlüğü saptanamamıştır (8).

FDG PET/BT görüntülemenin küçük boyutlu nodüllerin değerlendirilmesinde duyarlılığı sınırlıdır. Kısmi hacim etkisine bağlı bu durum özellikle akciğer bazali gibi solunum hareketinin fazla olduğu alanlarda daha belirgindir. Solunum tetiklemeli FDG PET/BT incelemelerinde özellikle alt loblarda yer alan küçük boyutlu nodüllerde, PET ve BT bulgularının daha iyi örtüştüğü ve nodüle ait tutulum değerinin (SUVmax) daha doğru ölçülebildiği gösterilmiştir (9). PET/MR ülkemizde kullanıma giren yeni bir hibrid görüntüleme yöntemidir. Akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde MR kısıtlı bir yöntem olarak düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalarda FDG PET/BT'ye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği bildiren az sayıda çalışma mevcuttur (10).

Evreleme

Kanserle ilişkili ölüm nedenlerinin başında akciğer kanserleri yer alır. Akciğer kanserlerinin %80'nini küçük hücre dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturur. Evre I, II ve seçilmiş evre III akciğer kanserlerinde ilk tercih edilen tedavi şekli cerrahidir. Kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi ve radyoterapi uygun hastalarda kullanılan diğer tedavi seçenekleridir. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda doğru tedavi seçeneğini belirlemek ve hasta prognozunu öngörmek için tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) evrelemesinden yararlanır. Hastaların yarısından fazlasında tanı anında uzak metastatik hastalık mevcuttur ve standart tedavilere rağmen genel sağkalım oldukça düşüktür (11).

Akciğer kanserinde doğru evreleme, cerrahi rezeksiyondan fayda görebilecek hasta grubunu belirlemek, cerrahi için uygun olmayan vakalarda gereksiz operasyon yükünden hastaları korumak ve seçkin tedavi yaklaşımının belirlemek açısından önemlidir. FDG PET/BT tek bir görüntüleme ile tüm evreleme kriterlerini değerlendirerek, KHDAK'li hastalarda lokal yayılım(T), bölgesel nodal (N) ve uzak metastatik (M) evrelemenin tanısal performansını iyileştirmiştir (**Şekil 1**).

T Evreleme

T faktörü primer tümörün özelliklerini tanımlar. Tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri, tümör ile ilişkili nodüller dikkate alınır. T evrelemede vasküler yapılar ile ilişkileri daha iyi değerlendirildiği kontrastlı Toraks BT tercih edilir. BT'de lokalizasyonu zor olan tümörlerin ayırt edilmesinde ise PET/BT faydalıdır. FDG PET/BT santral yerleşimli küçük tümörlerin tespitinde, ateletaziden tümör alanının ayırt edilmesinde, malign plevral efüzyon ve plevral metastaz saptanmasında yararlıdır, T evrelemeye katkı sağlar. Ayrıca primer tümörün biyolojik agresifliği hakkında bilgi verir. SUVmax değerlerinin tümörün poliferatif ve mitotik aktivitesi, hücre dediferasiyasyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

N Evreleme

Anatomik görüntüleme yöntemleri lenf nodlarını boyutlarına göre değerlendirilir. Kısa aks boyutu 1 cm'den büyük olan lenf nodları patolojik olarak kabul edilir (13). Oysa 1 cm'den küçük lenf nodlarının %20'sinin malign ve 1 cm'den büyük lenf nodlarının %40'ının ise benign karakterde olduğu gösterilmiştir (14). PET, metabolik aktiviteyi göstererek, noninvaziv nodal evrelemede(N) daha yüksek doğruluk sağlar.



Şekil 1: FDG PET/BT tek bir görüntüleme ile tüm vücut değerlendirme imkanı sağlar. Bu olguda sol akciğerdeki santral kitle, sol hiler lenfatik tutulum, sakrum ve sol iliak kemikteki uzak metastazlar görüntülenmektedir.

1 cm'den küçük metastatik ve 1 cm'den büyük benign lenf nodlarının tanınmasını olanak verir. Önemli oranda hastada supraklaviküler / skalen metastatik lenf nodlarını gösterir. KHDAK'de N evrelemede PET ve BT'nin tanısız performansının karşılaştırıldığı meta-analizde FDG PET'in duyarlılığı (%85) ve özgüllüğü (%90) BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğünden (sırasıyla %61 ve %79) yüksek bulunmuştur (15). Başka bir çalışmada FDG PET/BT'nin mediastinal nodal evreleme için hasta düzeyinde havuzlanmış duyarlılığı %72 özgüllüğü %88 ve doğruluğu %91 olarak belirtilmiştir (16). Ayrıca primer tümörün SUVmax değerinin occult nodal metastaz varlığı için prediktif bir faktör olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (17). FDG PET/BT'nin kullanımı nodal evrelemenin duyarlılığını artırır. Ancak FDG tutulumu gösteren tüm lenf nodları metastatik olarak kabul edilmemelidir, enfeksiyon ve enflamasyon gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar görülür. Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde FDG PET/BT görüntülemenin N evrelemede tanısız doğruluğu daha düşüktür (18). Ayrıca %5–10 hastada da yanlış negatif sonuçlar saptanır. Yanlış negatif sonuçlar daha çok santral yerleşimli, büyük sağ üst lob tümörlerinde, N1 hastalıkta, küçük metastatik lenf nodlarında ve adeno karsinomlarda görülür. PET invaziv N evrelemenin yerini alamaz, invaziv evrelemeye yol göstericidir. FDG tutulumu yüksek erken evre (I-II) periferik tümörlerde PET'de mediasten negatif ise mediastinoskopi elimine edilebilir. Bu mediastinoskopide yaklaşık %50 azalmaya neden olur (19).

M Evreleme

KHDAK'de uzak metastaz varlığı başlıca prognostik faktörlerinden biridir. Tedavi kararlarını belirler. Tanı anında ~%40 hastada uzak metastaz saptanır. Evre arttıkça uzak metastaz oranları artar (Evre I=%7.5, evre II=%18, evre III=%24) (20). En sık metastaz alanları adrenal glandlar, beyin, kemik ve karaciğerdir. FDG PET/BT uzak metastazların gösterilmesinde konvansiyonel tanısız incelemelerden daha üstün bir yöntemdir. Tanı anında 1333 KHDAK'li hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde FDG PET 239 (%17.9) hastada beklenmeyen uzak metastaz saptamıştır. Yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir (sırasıyla %81 ve %96) (21). Zeliadt ve ark. tarafından 976 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada preoperatif FDG PET ile evrelemenin uzak metastatik hastalığı saptayarak hastaların %38'inde gereksiz cerrahi önlediği bildirilmiştir (22). FDG PET doğru bir şekilde metastatik hastalığı ortaya koyarak önemli oranda hasta grubunda tedavi yaklaşımını değiştirir (23).

KHDAK'li hastaların yaklaşık %20'sinde BT'de adrenal tümörler tanımlanır (24). Ancak bunların büyük bölümü benign lezyonlardır. Benign/malign adrenal lezyonları ayırt etmede PET başarılı bir görüntüleme yöntemi olarak görünmektedir. Metastazları saptamada yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (%93, %90,

%94, %88) değerlerine sahiptir. Düşük dansiteli (<10 HU) ve düşük FDG tutulumu gösteren lezyonlar çoğunlukla selimdir (25,26). Küçük lezyonlarda duyarlılığın azalacağı unutulmamalıdır.

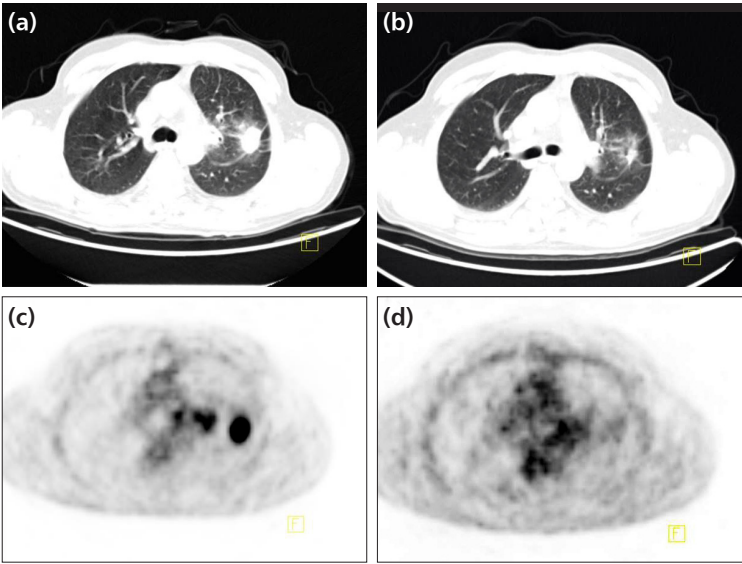
Beyinde fizyolojik FDG tutulumu nedeniyle FDG PET'in beyin metastazlarını saptamada duyarlılığı düşüktür. Beyin metastazlarının değerlendirilmesinde MR tercih edilmelidir (27). FDG PET/BT karaciğer metastazlarının tanısında yararlıdır, kontrastlı BT'ye benzer ya da daha iyi sonuçlar bildirilmiştir (28). Kemik metastazlarını saptamada PET'in doğruluk %96, duyarlılık (%90) ve özgüllüğü (%98) kemik sintigrafisinden yüksektir. Artritik veya travma sonrası değişiklikler, inflamasyon ve dejenerasyon alanlarında radyoaktivitenin birikmesi kemik sintigrafisinin özgüllüğünü azaltır (29). Kemik sintigrafisinden farklı olarak FDG PET kemik iliği metastazlarını saptamada oldukça başarılı bir yöntem olarak görülmektedir (30).

Tedavi Sonrası Değerlendirme

Tümör tipi, uygulanan tedavi ve görüntülemenin amacına göre FDG PET/BT tedavi başladıktan hemen sonra, tedavinin sırasında veya tedavi tamamlandıktan sonra yapılabilir. Radyoterapi sonrası ilk 6 ay geçici radyasyon pnömonisi, 6–12 ay arasında kronik radyasyon fibrozisi gelişir. Erken dönemde gelişen enflamatuvar reaksiyonlar PET görüntülerinde yalancı pozitif değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu nedenle radyoterapi tamamlandıktan en erken 3 ay sonra PET yapılması önerilmektedir. Kemoterapi uygulamalarında ise erken dönemde tümör hücrelerinin glikoz metabolizmasındaki değişikliklere bağlı yalancı negatiflikler veya FDG tutulumunda artışa bağlı yanlış pozitif sonuçlar görülebilecektir. Bu nedenle PET çalışmasının kemoterapiden 3 hafta sonra yapılması daha uygun olacaktır (31).

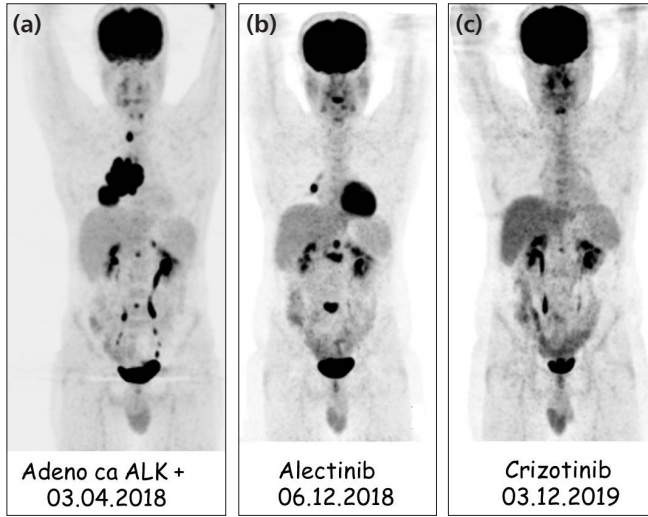
Erken evre hastalıkta cerrahi tercih edilen ve en etkin tedavi şeklidir. Ancak operasyon sonrası hastaların yaklaşık % 70'inden nüks gelişir. Küratif rezeksiyon sonrası cerrahiye bağlı değişikliklerden nüks hastalığın ayırıcı tanısında Toraks BT ve FDG PET/BT etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda PET/BT daha başarılı bir yöntem olarak görülmektedir. PET'in üstünlüğünün ekstratoraksik kitlelerin, uzak metastazın ve yeni hipermetabolik pulmoner nodüllerin tanımlanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32,33).

Hücrel metabolizmadaki değişiklikler tümör boyutundaki değişimlerden daha hızlı gerçekleşir. Bu nedenle hücrel metabolizmayı yansıtan PET kemoterapi yanıtını radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha erken belirler (**Şekil 2**). Radyolojik yöntemler boyuta dayalı değerlendirme yapar. Ancak düzensiz sınırlı tümörlerde değerlendiriciler arasında ölçüm farklılıkları mevcuttur. Ayrıca boyuta dayalı kriter-



Şekil 2: HPET kemoterapi yanıtını erken dönemde saptama yeteneğine sahiptir. Alt sıradaki tedavi sonrası görüntülerde PET imajlarında sol akciğerdeki primer kitle ile metastatik hilar lenf nodlarında tedaviye tam metabolik yanıt izlenmektedir **(d)**. Oysa BT kesitlerinde rezidü hastalığı düşündürecek nodüler dansiteler mevcuttur **(b)**.

ler canlı tümörü, tedavi sonrası gelişen kavitasyon, enflamasyon, konsolidasyon ve fibrozis gibi değişikliklerden doğru bir şekilde ayırt edememektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri, solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri (RECIST) gibi boyuta dayalı değerlendirmeler önemli oranda bir hasta grubunda progresyonu yanlış sınıflandırmaktadır. KHDAK'de neoadjuvan kemoterapi sonrası RECIST kategorizasyonu ile histopatolojik yanıt arasında %41 oranında uyumsuzluk saptanmıştır (34). FDG PET erken dönemde tedavi yanıtı tespit edebilir. SUVmax'daki değişim terapötik başarıyı öngörür. Bu sayede induksiyon tedavisinden faydalanmayan hastaların erken tanısı yapılabilir. Etkisiz tedavinin gereksiz yan etkilerinden kaçınılır ve cerrahiye aday hastalar erken dönemde belirlenebilir. FDG PET/BT tam yanıt ve sağkalımı daha iyi tahmin eder, prognostik bilgi sağlar. Yapılan çalışmalar metabolik görüntülemenin kemoterapiye yanıt değerlendirme de başarısının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (35). Yöntem rezidü tümörü fibrozisinden ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe (%90) sahiptir. Yeni gelişen metastazları saptanmada etkindir. FDG PET ile hesaplanan metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikozisi (TLG) gibi metabolik parametreler prognostik verir. Metabolik parametrelerin



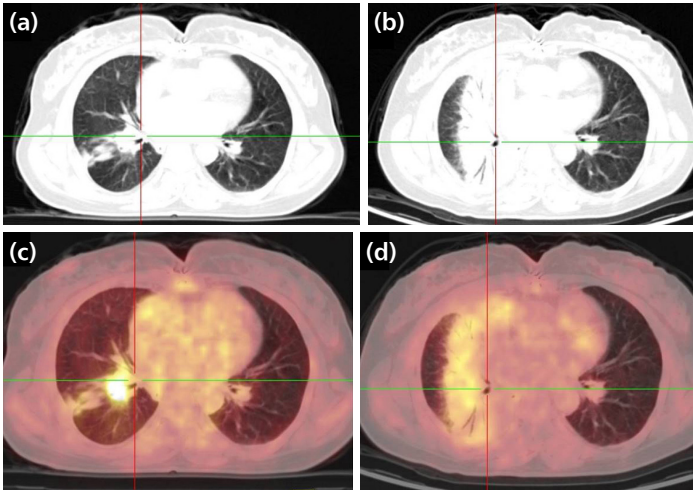
Şekil 3: Hedefe yönelik tedavilerde progresyon değerlendirilmesinde önemli katkıları vardır. Farklı zamanlarda yapılan PET görüntülemelerin izlendiği bu olguda ikinci çalışmada (b) primer lezyondaki iyi cevaba rağmen lomber vertebralarda progresyon görülmektedir. Bunun üzerine olguda tedavi değişikliğine gidilmiş ve son görüntülerde (c) izlendiği gibi kemik metastazlarının belirgin regresyon sağlanmıştır.

temel alındığı solid tümörlerde PET yanıt değerlendirme kriterleri (PERCIST) histopatolojik yanıtı anatomik yanıt kriterlerinden daha iyi tahmin eder (36).

Sitotoksik kemoterapiler dışında Evre 3 ve 4 hastalarda kullanılan hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi KHDAK tedavisinde büyük çığır açmıştır. Hedefe yönelik tedavi uygulanan olgularda kılavuzlar tedavi yanıtı takibinde toraks BT'yi önermektedir. Ancak progresyon düşünülen hastalarda PET nüks/metastatik hastalığı saptayarak tedavi direncini tanımlayabilir, hasta yönetimine yardımcı olur (Şekil 3). İmmünoterapiye yanıt, sitotoksik kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden farklılık gösterir. İmmünoterapi alan hastaların yaklaşık %4–10'unda tedavisi sırasında pseudoprogresyon gelişir, bunu gerçek progresyondan ayırmak görüntüleme yöntemleri açısından zordur. İmmünoterapi sonrasında erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, Nivolumab tedavisinden 1 ay sonra SUVmax ve metabolik parametrelerin tedavi yanıtını BT'den daha iyi öngörebildiği ve sağkalım ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Litratürde BT ile yanıt saptanmayan ya da immünoterapiye bağlı yan etkilerin görüldüğü hastalarda tedavinin 2–3 siklusu sonrasında PET/BT ile değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Radyoterapi Planlama Ve Tedavi Yanıtı

Erken evre medikal inoperabl ya da lokal ileri evre KHK'de radyoterapi tercih edilen bir tedavi şeklidir. Radyoterapide amaç tüm kanser hücrelerini yok etmek, tümöre mümkün olan en yüksek dozu vermek bunu yaparken çevre sağlıklı dokuyu korumaktır. Bu amaçla özellikle küratif tedavilerde tümör lokalizasyonu ve sınırları yüksek doğrulukla belirlenmelidir. Radyoterapi öncesi planlama BT'si ve PET/BT'nin füzyonu lezyon lokalizasyonu ve tümör sınırlarının belirlenmesini kolaylaştırır. PET/BT genel olarak olgularının önemli bir bölümünde tedavi planını ve tedavi volümünü değiştirir (38). Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile tümör hacminin (GTV) belirlenmesinde bireyler arasında farklılıklar mevcuttur. FDG PET/BT, GTV belirlenmesinde daha etkindir. Atelektazi, plevral efüzyon, skar ve normal anatomik bütünlüğün bozulması gibi durumlardan etkilenmez. PET/BT patolojik evreyi daha doğru tahmin ederek tümör ve lenf nodu tutulumunda kişiler arasındaki uyumu artırır. Beklenmeyen uzak metastazları ortaya koyar, metastaz olarak bilinen lezyonları ekarte eder. Tedavi yaklaşımını tamamen değiştirebilir. PET/BT'nin radyoterapi planlamasına dahil edilmesi her tümöre aynı tedavi uygulamak yerine bireyselleştirilmiş tedaviye imkan tanıyarak tedavi başarısını artırır. Radyoterapi sonrası tedavi



Şekil 4: FDG PET/BT radyoterapiye bağlı değişikliklerden tedaviye yanıtı daha iyi ayırt edebilir. Sağ hiler kitle nedeniyle kemoradyoterapi uygulanan bu olguda BT kesitlerinde tümör hakkında net değerlendirme yapılamamaktadır (b). Füzyon görüntülerinde ise primer tümördeki tutulumun tamamen gerilediği net olarak görülmektedir (d).

yanıtını değerlendirmede PET/BT'nin prediktif değeri kanıtlanmıştır ve sağkalım ile ilişkili güçlü verileri bulunmaktadır. Buzlu cam opasitesi, fibrozis, nodüller, kollaps ve konsolidasyonlar Toraks BT izlenen RT'ye bağlı gelişen değişikliklerdir. Bu alan içerisinde rezidü ya da nüks hastalığı saptamak oldukça zordur. FDG PET/BT radyoterapiye bağlı değişikliklerden nüks hastalığın ayırt edilmesinde başarılıdır (**Şekil 4**). RT öncesi ve sonrası SUVmax değerleri arasındaki değişim lokal kontrol ve sağkalımı öngörebilir. FDG tutulumu gösteren rezidü kitle varlığında sağkalım belirgin düşük olarak bulunmuştur (39). Pozitif sonuçların histopatolojik doğrulama ihtiyacı vardır.

Akciğerin Nöroendokrin Tümörleri

Karsinoid Tümörler

Akciğer nöroendokrin tümörleri (NET), Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre 4 alt gruba ayrılır: iyi diferansiyel-düşük evreli tipik karsinoidler (mitotik aktivitesi <2 ; 2 mm^2 başına), iyi diferansiyel-orta evreli atipik karsinoidler (mitotik aktivitesi : $2-10$; 2 mm^2 başına), kötü diferansiyel-yüksek evreli büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar (BHAK) ve kötü diferansiyel-yüksek evre küçük hücreli akciğer karsinomları (KHAK) (mitotik aktivitesi >10 ; 2 mm^2 başına). Karsinoid tümörler nöroendokrin sistemden köken alan, nadir, yavaş büyüyen, heterojen grupta tümörlerdir. Bu tümörler değişik oranlarda somatostatin reseptörü (SR) ekspresyon ederler. Bu özellikleri lezyonların görüntülenmesi, lokalize ve tedavi edilmesinde en önemli rol oynar. Beş farklı SR subtipi (SRs) bilinmektedir, bunlardan SRs-2 tanı ve tedavide kullanılan potansiyel hedef moleküldür. Günümüzde somatostatin reseptör görüntüleme PET/BT ile, Ga-68 ile işaretli SR analogları (Ga-68 DOTATATE/NOC/TOC) kullanılarak yapılmaktadır. Nöroendokrin tümörlerde Ga-68 işaretli SR analoglarıyla PET/BT görüntülemenin tanısal duyarlılık (%93) ve özgüllüğü (%91) diğer görüntüleme yöntemlerinden (BT, MR) yüksektir (40). Nöroendokrin tümörlerde grade arttıkça FDG tutulumunun da arttığı belirtilmektedir (41). Düşük gradeli tümörlerde Ga 68 tutulumunun FDG tutulumundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42). SUV yüksekliği reseptör yoğunluğu ile koreledir (43). Ga-68 ile işaretli somatostatin analoglarıyla PET/BT görüntüleme primer odak araştırılması, metastazların saptanması, yeniden evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme, radyonüklid tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemlidir. Akciğer karsinoidlerinde tam kür sağlayan seçkin tedavi erken dönemde cerrahidir. Metastatik ve ileri evre hastalarda ise mitotik ve Ki-67 indeksi, somatostatin reseptör yoğunluğuna, hastalığın hızlı progresyon veya indolen seyirli olmasına göre kemoterapi, uzun etkili somatostatin reseptör analogları ve peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) seçenekleri arasında yer almaktadır. Yüksek proliferasyon indeksine sahip tümörler kemoterapatlere daha iyi yanıt verirken, mitoz sayısı ve

Ki-67 indeksi düşük olan olgularda kemoterapiye yanıt yetersizdir. PRRT; tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinitesi bulunan radyoışaretli peptitlerin sistemik yol ile uygulanmasıdır. Burada somatostatin analogları hücre harabiyeti yapabilecek G partikülleri içeren radyoaktif maddeler (İtriyum-90 veya Lutetium-177) ile işaretlenir. PRRT tedavisi, standart tedavilere dirençli, inoperable ya da metastatik, somatostatin reseptörü içeren, düşük gradeli nöroendokrin tümörü olan hastalar için uygundur. PRRT etkili bir tedavi yöntemidir. Semptomları etkili bir şekilde kontrol edebilir ve yaşam kalitesini artırabilir (44).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK, akciğer kanserlerinin yaklaşık %15–20'sini oluşturur. Akciğerin yüksek grade'li nöroendokrin tümörleridir. Agresif tümörler olup erken dönemde metastatik yayılım görülür. KHAK'den farklı olarak sınırlı ve yaygın hastalık olarak evrenir. Sınırlı evre bir hemitoraksa ya da radyasyon alanı içine sınırlı KHAK'ni tanımlar. Tedavide kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Yağın hastalık ise bir radyoterapi alanı içine alınamayacak hastaları ifade eder. Tedavi şekli yalnızca kemoterapidir. FDG PET/BT, sınırlı ve yaygın hastalığın belirlenmesinde önemli role ve yüksek tanısal performans sahiptir. Sohn ve ark. FDG PET/BT'nin sınırlı evre hastalığı olduğu düşünülen hastaların %25'inde beklenmedik uzak metastaz tespit ettiğini ve hastaların %77'sinde tedavi değişikliğine neden olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar tümörlerdeki yüksek SUV max, MTV ve TLG gibi metabolik parametrelerin kötü prognoz ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar yaygın evre hastalığı olanlar için de kaydedilmiştir. FDG-PET, tedavi planlaması ve erken yanıt değerlendirmesi için faydalı olabileceği düşünülmektedir. Tedavi sonrası PET pozitif hastalarda sağ kalım süreleri negatif olan gruba oranla belirgin olarak kısadır (45).

Malign Plevral Mezotelyoma

En sık 50–70 yaşları arasında görülür. Asbest ve erionit liflere maruz kalma, malign plevral mezotelyoma (MPM) etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Dispne ve nonplöritik göğüs ağrısı, efüzyon sıklıkla karşılaşılan semptomlardır. Sağ taraf tutulumu daha sıktır (%60), %5 olguda bilateral hastalık görülür. Diffüz/nodüler plevral kalınlaşma, plevral kontraksiyon, interlober fissür tutulumu, mediasten, göğüs duvarı ve diyafram infiltrasyonu karşılaşılan radyolojik bulgulardır. Oldukça agresif tümörler olup ancak %5 hasta tanı anında küratif cerrahi şansına sahiptir. Multimodalite tedavi rejimlerine rağmen, prognoz olumsuzdur. Hastalığı erken tanımak, benign plevral değişikliklerden malign mezotelyomayı ayırt etmek ve plevral efüzyon

etiyojisinin açıklanması önemlidir. Torasentez ve ya kapalı pleval biyopsinin tanı başarısı düşüktür, mezotelyomayı ayırt etmek ve mezotelyomanın alt tiplerini tanımlamak için yeterli doku sağlamayabilir. Cerrahi müdahale (video yardımcı torakoskopik biyopsi veya açık torakotomi ile) daha yüksek tanısal verim elde edilir (%98). VATS'ın uygulanamadığı durumlarda görüntüleme eşliğinde biyopsi tercih edilmelidir (46).

FDG PET/BT benign pleval değişikliklerden malign mezotelyomayı ayırt etmede ve pleval effüzyon etiyojisinin belirlenmesinde başarılı bir yöntemdir (**Şekil 5**). Pleval patoloji nedeniyle 42 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada malign hastalarda ortalama SUV değerleri (7.8 ± 3.3) benign pleval hastalıktan (0.4 ± 0.8) anlamlı olarak yüksek bulunmuş, 18 malign hastanın 17'sinde malign pleval hastalık doğru olarak tanınmıştır. Yöntemin duyarlılık %94.4, özgüllük %91.7, doğruluk %92.3 oranında hesaplanmıştır (47). PET/BT'nin rezolüsyon sınırlarına ($\sim 6-7$ mm) bağlı ya da bazı mezotelyoma alt tiplerinde FDG afinitesinin düşük olmasından kaynaklanan limitasyonları da bulunduğu unutulmamalıdır. Pleval kalınlaşmanın az ve diffüz olduğu, epitelioid tip malign mezotelyomalarda yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Ayrıca aktif enfeksiyon (tüberküloz plörit, ampiyem) ve enflamasyonda (plöredrez) yanlış pozitif sonuçlara sebep olan yüksek FDG tutulumu izlenebilir. FDG PET/BT hastalığın en aktif alanını göstererek biyopsi yerinin belirlenmesine yardımcı olur, invaziv girişimlerin tanısal doğruluğunu artırır.

Agresif cerrahi prosedürler ve multimodalite tedavi için doğru hasta seçimi ve evreleme kritik öneme sahiptir. MPM'da evreleme radyolojik ve/veya cerrahi olarak yapılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin hastalığa katkısı, potansiyel olarak reze-



Şekil 5: PET/BT görüntülerinde sol akciğerde pleval yapraklarda izlenen yoğun FDG tutulumu malign pleval hastalığın tanısında yol gösterici olmuştur.

ke edilebilecek MPM'nin ayırt edilmesidir. FDG PET/BT evrelemede kullanılabilen iyi noninvaziv yöntem olarak değerlendirilmektedir. Hem nodal, hem de uzak metastatik hastalıkta BT'ye kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. PET/BT'nin T evrelemede başarısı erken hastalıkta daha yüksektir. T4 hastalığın belirlenmesinde komşu dokulara invazyonun gösterilmesi açısından bazı kısıtlılıkların olduğu görülmüştür (48). Bölgesel evrelemede PET/MR ve PET/BT ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda T evreleme PET/MR daha başarılı bulunmuş, N evrelemede belirgin farklılık saptanmamıştır. Her iki yöntemde konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha üstün olarak değerlendirilmiştir (49). Erken evre hastalıkta multimodalite (cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi) tedaviler tercih edilirken ileri evre hastalıkta kemoterapi uygulanmaktadır. BT tümör alanını ve tedavi yanıtını değerlendirmede, tümör viabilitesini belirlemede yetersiz kalır ayrıca değerlendiriciler arasında yüksek farklılıklar mevcuttur. Ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ve plörektomi / dekortikasyon (P/D) gibi radikal cerrahiler sonrasında nüksünün saptanmasında FDG PET/BT tanısız performansı yüksek bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda PET'in hasta bazı duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri ile doğruluk değerleri sırasıyla %90.0, %80.0, %94.7, %66.7, ve %88.0 bildirmişlerdir. Kontrastlı BT için değerler sırasıyla %75.0, %90.0, %96.8, %47.4 ve %78.0'dir. FDG PET/BT, 40 hastanın 14'ünde (%35) yeni tedaviye ihtiyaç olduğunu göstererek hasta yönetimi etkilemiştir (50).

Primer tümörün SUV değerleri sağkalım tahmini için bağımsız bir belirteçtir. MTV ve TLG gibi parametreler prognostik role sahiptir (51). Yüksek FDG tutulumu olan ve büyük MTV değerlerine sahip hastalarda genel sağ kalımın daha düşük olduğu söylenebilir. Yine tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametrelerde izlenen değişimlerin tedavi yanıtını öngörmeye yararlı olacağını bildiren yayınlar mevcuttur. Erken metabolik yanıtı tanımlamak için tedavi öncesi ve sonrası SUV ve TLG değerleri arasındaki farkın (Δ SUV) \geq %25 ve (Δ TLG) \geq %30'dan fazla olmasının tedavi yanıtını tahmin etmede yol gösterici olduğu belirtilmektedir (52).

Plevral effüzyonun kontrolü için talk plöredez tercih edilen bir yöntemdir. Plöredez sonrasında gelişen enflamatuvar süreç nedeniyle yıllar süren yüksek FDG tutulumu izlenmektedir. Bu nedenle plöredez yapılmış hastalarda tedavi yanıtını SUV ve SUV temelli volümetrik parametrelerle değerlendirme hatalı sonuçlara neden olabilir. Şu anda, mevcut kılavuzlar, FDG PET/BT'nin, MPM'li hastalarda talk plöredezdten önce cerrahi karar ve RT planlaması için kullanılmasını önermektedir. Sonuç olarak FDG PET/BT mezotelyomanın doğru olarak tanınmasını sağlar. Hastalığı doğru olarak evrelemede ek katkıları vardır. Hastalık nüksü ve sağkalımı doğru olarak öngörür. Tedavi yanıtını göstererek ya da ekstratorasik hastalığı olan hastalarda cerrahi hariç tutarak hastalık yönetimine rehberlik eder.

Mediastinal Kitlelerin Değerlendirilmesi

Mediasten anterior, orta ve posterior mediasten olarak üç bölüme ayrılır. Anterior mediastende paratiroid tümörleri, intratorasik guatrlar, germ hücreli tümörler ve timus tümörleri yer alır. Lenfomalar, metastatik ve granüloamatöz hastalıklar, bronkojenik ve perikardial kistler orta mediastende yerleşim gösterirler. Posterior mediastende ise nörojenik tümörler ve özefagus lezyonları yer alır. Timik, bronkojenik ve perikardial kistler gibi kistik lezyonlarda FDG PET/BT de tutulum izlenmediğinden lezyonları Toraks BT ile değerlendirmek yeterli olacaktır. Bu bölümde sık rastlanan mediastinal tümörlerden bahsedilecektir.

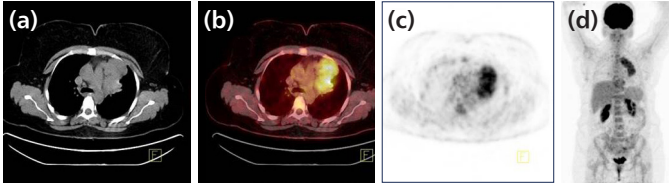
Timus Tümörleri

Timoma, timus karsinomu, timusun nöroendokrin tümörleri (Karsinoid tm), timik kistler ve reaktif timik hiperplaziler timus tümörleri oluşturur.

Timoma

En sık saptanan timus tümürüdür. Daha çok 4. dekatta, erkek ve kadında eşit oranlarda görülür. Malignensi veya dejenerasyon (%30) izlenebilir. Plöroperikardiyal bölgeye invazyon sıktır. Olguların %15'de myastenia graves ile birliktelik mevcuttur. Evreleme için WHO ve Masaoka evreleme sistemleri kullanılmaktadır. WHO sınıflamasına göre timik epitelyal neoplazmlar düşük risk (A, AB, B1) timoma, yüksek risk (B2, B3) timoma ve timik karsinomlar olarak sınıflandırılmaktadır. Masaoka sınıflaması ise kitlenin çevre dokular ile ilişkisini esas almaktadır. Timomalar benign ya da low grade tümörlerdir, noninvaziv ya da invaziv (lokal invazyon) olabilirler, uzak yayılım nadirdir, %7 hastada ekstratorasik metastaz mevcuttur. Timik karsinomlar ise agresif ve uzak yayılım eğilimli malign tümörlerdir. Paraneoplastik sendrom görülebilir. Timik epitelyal neoplazilerin standart tedavisi rezektabl tümörler için cerrahi; unrezektabl tümörler içinse cerrahi öncesi neo-adjuvan kemoradyoterapidir. Yüksek risk timomaların bir kısmında ve timik karsinomalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi uygulanabilir. Evre ve tam rezeksiyon en önemli prognostik faktörlerdir.

BT ve MR çevre yağlı doku, plevra, perikard, akciğer ve damar invazyonlarının değerlendirilmesi açısından değerlidir. Radyolojik yöntemler malign lezyonları ayırt etmede her zaman başarılı değildir. Kesin tanı invaziv biyopsiler ya da cerrahi ile konabilir. Biyopsi sonrası tanı başarısı da %57–82 arasında değişmektedir. Heterojen yapıdaki tümörlerde örnek alınacak yerin belirlenmesi ve tekrar biyopsilerin önlenmesi amacıyla PET/BT önerilmektedir. Timik epitelyal tümörlerde FDG PET/BT klinik



Şekil 6: Mediasten sol yarısını dolduran T1P B 2 timomada PET ve füzyon görüntülerinde yoğun FDG tutulumu (c, b).

değerini inceleyen çalışmalarda malignite tahmin etmede yararlı olduğu bildirilmiştir. Yüksek SUVmax değerinin tümör agresifliği ve kötü prognozu yansıttığı kabul edilmektedir (Şekil 6). Yüksek riskli timoma ve timik karsinomların düşük riskli gruba göre daha iyi FDG tutulumu gösterdiği ve SUVmax değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (53). Tümör subtipleri ve TNM evresine göre FDG tutulumunun değerlendirildiği (n=112) bir çalışmada tümördeki FDG tutulum derecesi ile histolojik alt tip arasında korelasyon gösterilmiştir. Tümördeki SUVmax ile tümör evresi arasında da ilişki bildirilmiştir. Ancak timoma alt tipleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bazı çalışmalar timomayı timik karsinomdan ayırt etmek için eşik değeri bildirmiş olsa da, bu sonuçlar tartışmalıdır. Son yıllarda PET görüntüleme ile ilgili daha düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri bildirilmektedir (54). Timik karsinomlarda terapötik yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET'in değeri tam olarak araştırılmamıştır. Rezeke edilemeyen evre III veya IV hastalarda tedavi etkinliğini izlemek için yararlı olduğunu bildirilmiştir. Erken metabolik yanıt ile genel yanıt arasında yakın bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (55). PET/MR anterior mediastinal lezyonların değerlendirilmesinde lokal invazyonu saptayarak daha başarılı sonuçlar ortaya koyabilir. Ancak bu konuda henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Nörojenik Tümörler

Nörojenik tümörler; periferik sinir kaynaklı, sempatik ve paraganglion kaynaklı olabilir. Periferik sinir kaynaklı tümörler: Schwannoma (benign/malign), nörofibromlardır. Sempatik ganglion kaynaklı tümörler ganglionöroma, gangliyoblastom, nöroblastomdur. Paraganglion kaynaklı tümörler paraganglioma (ekstraadrenal), komedektoma, feokromositomadır. Paraganlioma sempatik veya parasempatik paraganliyalardan gelişebilir, %10'u maligndir. %80–85 adrenal medulla (feokromositoma), %15–20 ekstraadrenal kromafin hücrelerden kaynaklanır ve çoğunlukla katekolamin salgırlar. %2'si mediasten yerleşimlidir. Nöroblastomalar sempatik zincir ve adrenal medulladaki ganglion hücrelerinden kaynaklanan invaziv tümörlerdir. %10–20 oranında mediastende yerleşim gösterirler. Serum ve idrarda ka-

tekolamin, vanilmandelikasit ve metanefrin bakılması tanıda yardımcı biyokimyasal parametrelerdir. Sekretuar lezyonlarda katekolaminlerin sentezi, depolanması ve salınması ile ilgili İyod-123 metaiodobenzil guanidin (MIBG), İyod 131 MIBG, 18F-florodopamin ve 18F-florofenilalanin gibi yöntemler tanıda yardımcıdır. Somatostatin reseptörleri pozitif olgularda Ga68 DOTA-TOC/NOC/TATE tercih edilen görüntüleme şeklidir. FDG PET/BT agresif tümörlerde ve süksinat dehidrogenaz mutasyonu bulunan (malignite ve kötü prognozla ilişkili) olgularda tanıda yardımcı nonspesifik ajandır. Mutasyon pozitif ise ve yoğun tutulum izlenir ve duyarlılığı yüksektir.

Germ Hücreli Tümörler

Embriyonel dönemde primitive germ hücrelerinin migrasyonundaki hatalar sonucu ortaya çıkarlar. Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin büyük bölümü mediyastende yerleşmiş gösterir. Üç grup halinde incelenirler: Teratom, seminom, non-seminomatöz germ hücreli tümörler.

Teratom

Teratomlar ön mediyasten kitlelerinin %11–17'sini oluşturur. Erkeklerde, 2 ve 4. dekatta daha sık görülür. Matür ya da immatür olarak iki grupta değerlendirilir. Matür teratomlar genelde benignidir. FDG PET/BT incelemelerinde iyi sınırlı düşük metabolik aktivite gösteren lezyonlar olarak görülürler. Teratomların %25'i maligndir, bunlarda farklı sarkom ya da karsinom türleri içeren malign dokular bulunur. Genel olarak benign teratomlardan daha yüksek FDG tutulumu gösterirler.

Seminom

Mediastinal tümörlerin %2–4, malign tümörlerin ise %25–50'sini oluşturur. Testiküller seminomlar gibi davranır. Seminomlar genel olarak iyi derecede FDG tutulumu gösteren tümörlerdir. PET/BT tümörlerin evrelemesinde lenf nodu ve uzak metastazların saptanmasında BT'ye üstün bulunmuştur. Tedavi yanıtını belirlemede nekrotik dokudan canlı tümörü ayırt etmede radyolojik yöntemlerden daha başarılıdır. Mevcut çalışmalar kemoterapi sonrası rezidü kitlesi olan hasta grubunda klinik karar için FDG PET/BT kullanımını desteklemektedir (56).

Nonseminomatöz Germ Hücreli Tümörler

Koriokarsinoma, embriyonel karsinoma, endodermal sinus tümörleri, teratokarsino-

ma gibi tümörlerden oluşur. Non-seminomatöz germ hücreli tümörler seminomlar gibi FDG tutulumu gösteren tümörlerdir. Çoğu testiküler seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler ile yapılan çalışmalarda FDG PET/BT'nin evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede radyolojik yöntemlerden daha duyarlı ve doğru bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Ancak nüks riski düşük olan hastaların yönetimine rehberlik etmek için yeterince duyarlı olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur (57,58).

Kemik Sintigrafisi

Tek seferde tüm vücudu görüntülediği, non-invaziv, erken tanı olanağı sağlayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Multiple lezyonların araştırılmasında yararlıdır. SPECT ya da PET görüntüleme cihazları ile farklı radyofarmasötikler seçilerek iskelet sistemi değerlendirilebilir. PET görüntüleme 18F-Sodium Fluoride (NaF) ile yapılır. PET rezolüsyonunun SPECT'ten daha iyi olmasından kaynaklanan küçük lezyonların değerlendirilebildiği iyi bir görüntü elde edilir. Ancak FDG PET'in kemik metastazlarını değerlendirmedeki yüksek duyarlılığı ve NaF görüntülemenin yüksek maliyeti nedeniyle bu yöntem rutin kullanımda fazla yer bulamamıştır. SPECT görüntülemede Tc-99m işaretli difosfonatlar bileşikleri kullanılmaktadır. Difosfonatlar kemikte hidroksiapatit kristallerine ve organik matrikse bağlanarak kemikteki osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Radyofarmasötik tutulumunu kemik metabolizması ve kan akımı etkiler. Osteoblastik kemik metastazları kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulum odakları şeklinde görülür. Kemik sintigrafisi sklerotik lezyonların, FDG PET/BT ise litik ve kemik iliği lezyonlarının değerlendirilmesinde daha duyarlıdır. NCCN kılavuzları akciğer kanserlerinde FDG PET yapılamayan hastalarda kemik sintigrafisini önermektedir.

Kantitatif Akciğer Sintigrafisi

Solunum fonksiyonları azalmış cerrahi şansı olan akciğer kanserli hastalarda operasyon sonrasındaki fonksiyonel akciğer kapasitesini tahmin etmek için kullanılan bir yöntemdir. Hesaplama akciğer perfüzyon sintigrafisi üzerinde yapılır. Akciğer perfüzyon sintigrafisinde, radyoaktif ajanla işaretli partiküller (Tc 99m-Macroagregat albumin) intravenöz yolla verilerek pulmoner arter kan akımına uygun akciğer perfüzyon görüntüleri elde edilir. Görüntüler üzerinde uygun yazılımlar kullanarak her bir akciğer üç zona ayrılır. Her bir zonun akciğer fonksiyonuna katılım oranları hesaplanır. Operasyon ile çıkarılacak alanın yüzdesi total değerden (%100) düşülür, elde edilen değer (kalan akciğer alanı) preop FEV₁ değeri ile çarpılır ve 100'e bölünür. Böylece tahmini postop FEV₁ değeri hesaplanır. Operasyon kararı için postop FEV₁ değerinin en az 700 ml olması istenir (59).

KAYNAKLAR

1. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. *Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. N Engl J Med* 2003; 348: 2535-42.
2. Alzahouri K, Velten M, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Guillemin F. *Management of SPN in France. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts. BMC Cancer* 2008; 8: 93.
3. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA* 2001; 285: 914-24.
4. Kubota K, Murakami K, Inoue T, Saga T, Shiomi S. *Additional effects of FDG-PET to thin-section CT for the differential diagnosis of lung nodules: a Japanese multicenter clinical study. Ann Nucl Med* 2011; 25: 787-95.
5. Feng M, Yang X, Ma Q, He Y. *Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7415.
6. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, Czernin J. *FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1166-73.
7. Vilstrup MH, Torigian DA. *18F Fluorodeoxyglucose PET in Thoracic Malignancies. PET Clin* 2014; 9: 391-420.
8. Barger RL, Nandalur KR. *Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. Acad Radiol* 2012; 19: 153-8.
9. Kawano T, Ohtake E, Inoue T. *Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. J Nucl Med* 2008; 49: 1223-31.
10. Chandarana H, Heacock L, Rakheja R et al. *Pulmonary nodules in patients with primary malignancy: comparison of hybrid PET/MR and PET/CT imaging. Radiology* 2013; 268: 874-81.
11. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2013; 143: e278S-e313S.
12. Billè A, Okiror L, Skanjeti A, Errico L, Arena V, Penna D, et al. *The Prognostic Significance of Maximum Standardized Uptake Value of Primary Tumor in Surgically Treated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Analysis of 413 Cases. Clin Lung Cancer* 2013; 14: 149-56.
13. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. *Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest* 2007; 132: 178S-201S.
14. Nguyen P, Bhatt M, Bashirzadeh F, Hundloe J, Ware R, Fielding D, et al. *Comparison of objective criteria and expert visual interpretation to classify benign and malignant hilar and mediastinal nodes on 18-F FDG PET/CT. Respiriology* 2015; 20: 129-37.
15. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. *Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med* 2003; 139: 879-92.
16. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. *Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. Int J Cancer* 2013; 132: E37-47.
17. Takahashi Y, Suzuki S, Matsutani N, Kawamura M. *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of clinically node-negative non-small cell lung cancer. Thorac Cancer* 2019; 10: 413-20.

18. Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim IJ, Lee DS, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2015; 29: 409-19.
19. Deterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, Part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8.
20. Kalf V, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, et al. Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 111-8.
21. Yu B, Zhu X, Liang Z, Sun Y, Zhao W, Chen K. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in patients with non-small cell lung cancer at initial staging: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 1859-64.
22. Zeliadt SB, Loggers ET, Slatore CG, Au DH, Hebert PL, Klein GJ, et al. Preoperative PET and the reduction of unnecessary surgery among newly diagnosed lung cancer patients in a community setting. *J Nucl Med* 2014; 55: 379-85.
23. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388-93.
24. Vansteenkiste JF. Imaging in lung cancer: positron emission tomography scan. *Eur Respir J Suppl* 2002; 35: 49s-60s.
25. Lu Y, Xie D, Huang W, Gong H, Yu J. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in lung cancer patients. *Neoplasma* 2010; 57: 129-34.
26. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 2058-62.
27. Lee HY, Lee KS, Kim BT, Cho YS, Lee EJ, Yi CA, et al. Diagnostic efficacy of PET/CT plus brain MR imaging for detection of extrathoracic metastases in patients with lung adenocarcinoma. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 1132-8.
28. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1906-14.
29. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44: 317-25.
30. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of ¹⁸F-FDG-PET-CT, ¹⁸F-FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1007-15.
31. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserinde pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanımı. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2007; 58: 133-140.
32. Choi SH, Kim YT, Kim SK, Kang KW, Goo JM, Kang CH, et al. Positron emission tomography-computed tomography for postoperative surveillance in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1826-32.
33. Dane B, Grechushkin V, Plank A, Moore W, Bilfinger T. PET/CT vs. non-contrast CT alone for surveillance 1-year post lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 3: 408-16.
34. Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208: 420-33.

35. Chaft JE, Dunphy M, Naidoo J, Travis WD, Hellmann M, Woo K, et al. Adaptive Neoadjuvant Chemotherapy Guided by (18)F-FDG PET in Resectable Non-Small Cell Lung Cancers: The NEOSCAN Trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 537-44.
36. He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2014; 55: 309-17.
37. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 56-66.
38. Nawara C, Rendl G, Wurstbauer K, Lackner B, Rettenbacher L, Datz L, et al. The impact of PET and PET/CT on treatment planning and prognosis of patients with NSCLC treated with radiation therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 191-201.
39. Bollineni VR, Widder J, Pruijm J, Langendijk JA, Wiegman EM. Residual ¹⁸F-FDG-PET uptake 12 weeks after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer predicts local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e551-5.
40. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012; 42: 80-7.
41. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978-85.
42. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 1927-32.
43. Miederer M, Seidl S, Buck A, Scheidhauer K, Wester HJ, Schwaiger M, et al. Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 48-52.
44. Naraev BG, Ramirez RA, Kendi AT, Halfdanarson TR. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Patients With Advanced Lung Carcinoids. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: e376-e92.
45. Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, Alagoz E, Budakoglu B, Ozet A, et al. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 406-13.
46. Kürkçüoğlu C, Karaoğlanoğlu N, Eroğlu A, Ünlü M. Plevral efüzyonlarda videotorakoskopi: 47 olgunun değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2000; 8: 712-4.
47. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1480-4.
48. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, Aschoff P, Zuna I, Pfannenbergl C, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008; 43: 737-44.
49. Ohno Y, Yui M, Aoyagi K, Kishida Y, Seki S, Koyama H, et al. Whole-Body MRI: Comparison of Its Capability for TNM Staging of Malignant Pleural Mesothelioma With That of Coregistered PET/MRI, Integrated FDG PET/CT, and Conventional Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 311-9.
50. Kitajima K, Hashimoto M, Katsuura T, Kondo N, Minami T, Kuribayashi K, et al. Clinical utility of FDG-PET/CT for post-surgery surveillance of malignant pleural mesothelioma - Comparison with

- contrast-enhanced CT. *Oncotarget* 2019; 10: 6816-28.
51. Ozmen O, Koyuncu A, Koksal D, Tatci E, Alagoz E, Demirag F, et al. The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Commun* 2016; 37: 43-9.
 52. Zucali PA, Lopci E, Ceresoli GL, Giordano L, Perrino M, Ciocia G, et al. Prognostic and predictive role of [18 F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) treated with up-front pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Med* 2017; 6: 2287-96.
 53. Tomita M, Ayabe T, Tsuchiya K, Nakamura K. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Can Provide Useful Information for Differentiating Thymic Epithelial Tumors. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 66: 345-9.
 54. Proli C, De Sousa P, Jordan S, Anikin V, Devaraj A, Love SM, et al. A diagnostic cohort study on the accuracy of 18-fluorodeoxyglucose (18FDG) positron emission tomography (PET)-CT for evaluation of malignancy in anterior mediastinal lesions: the DECiMaL study. *BMJ Open* 2018; 8: e019471.
 55. Thomas A, Mena E, Kurdziel K, Venzon D, Khozin S, Berman AW, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with thymic epithelial tumors. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1487-93.
 56. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in post-chemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034-9.
 57. Rioja J, Rodríguez-Fraile M, Lima-Favaretto R, Rincón-Mayans A, Peñuelas-Sánchez I, Zudaire-Bergera JJ, et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int* 2010; 106: 1578-93.
 58. Daglloz Gorur G. Mediastinal Kitlelerde Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi. *Nucl Med Semin* 2018; 4: 58-64.
 59. Sönmezoğlu K. Diagnostic Methods in Lung Cancer. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics* 2014; 7: 34-41.

Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Evreleme

Ülkü Yılmaz
Pınar Akın Kabalak

Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Dünyada her yıl 1.8 milyon hastaya akciğer kanseri tanısı konmakta, yine her yıl hastalığa bağlı olarak 1.6 milyon ölüm gerçekleşmektedir (1). Ülkemiz verilerine bakıldığında, akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100.000'de 52.5'dir. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %25.7'si akciğer kanseridir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100.000'de 8.1'dir. Tüm yaş grupları için kadınlarda görülen kanserlerin %4.8'i akciğer kanseridir (2). Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de akciğer kanseri artış göstermektedir. Akciğer kanserinde genel sağ kalım, büyük oranda ileri evrelerde tanı konmasına bağlı olarak %18'dir (1). Bu nedenle akciğer kanserinden korunma ve erken tanı akciğer kanserine bağlı mortaliteyi azaltmak için büyük önem taşımaktadır. Erken tanı yüksek riskli hastaların taranması veya semptomatik hastanın hızla değerlendirilmesi ile mümkün olabilir. Bir çok hastada tanısız değerlendirme hastanın mevcut semptomları veya herhangi bir nedenle istenen görüntüleme örneklerinde tesadüfen izlenen lezyonlar nedeniyle başlar.

Akciğer kanser şüpheli bir hastanın başlangıç değerlendirmesinde amaç; hastalığın yaygınlığı ve klinik evresini belirlerken, doku tanısına ulaşmak için en uygun yer ve örnekleme yöntemini belirlemek, seçilecek tedavi yönteminin planlanmasında çok önemli olan komorbid hastalık ve paraneoplastik sendromları değerlendirmektir (3).

Akciğer kanserli hastalarda semptomlar, kilo kaybı, halsizlik gibi yapısal, primer tümörün intratorasik yayımına bağlı, paraneoplastik veya uzak metastaza bağlı olarak ortaya çıkabilir (3). Primer tümör ile ilişkili semptomlar; öksürük, dispne, hemoptizi ve göğüste rahatsızlık hissidir. Endobronşiyal lezyon veya postobstrüktif pnömoniden kaynaklanan ısrarcı öksürük ve dispne akciğer malignitelerinin en sık semptomudur. Kimi zaman hışıltı ve stridorun da eşlik edebildiği bu semptomlar olguların %60–75'inde mevcuttur. Hemoptizi tabloya eşlik edebilir, nadiren abondan niteliklidir (4).

Hastaların %40'ında semptomlar tümörün kendisi veya lenfatik yayılımının intratorasik sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve/veya organlara invazyonu ile ilişkilidir (3,5). Rekürren laringeal sinir paralizisi sol yerleşimli tümörlerde siktir ve ses kısıklığına neden olur. Sağ yerleşimli rekürren sinir paralizisi sağda sinirin torasik kavitede seyri kısa olduğundan nadir görülür. Tümörün mediasten tutulumuna bağlı olarak frenik sinir paralizisi ortaya çıkabilir, tek taraflı diyafragma yüksekliği ile sonuçlanır (3).

Süperior sulkus tümörleri kimi zaman Pancoast sendromunun tüm klasik bulguları ile kimi zaman da birkaç semptomu ile ortaya çıkar. Pancoast sendromu: tümörün brakial pleksus, kot ve vertebra tutulumuna bağlı omuz, kol ve sırt ağrısı, horner sendromu (tek taraflı miyozis, ptozis, enoftalmus ve terleme kaybı) ve C8-T1 sinir kökü dağılımında sempatik zincir ve stellat ganglion tutulumuna bağlı kol ve elde kas zayıflığı, ağrı ve parestezinin oluşturduğu klinik tablodur (6).

Göğüs duvarı invazyonu, kosta destrüksiyonu veya ağırlı yumuşak doku kitlesine neden olabilir. Plevral efüzyon primer tümörün direk yayılımı ile ilgili olabildiği gibi tümörün indirek etkileri ile de paramalign sıvı olarak ortaya çıkabilir, dispne ve göğüs ağrısı bu nedenle gelişebilir (3–5).

Süperior vena kava obstrüksiyonu olan olguların %46–75'inde neden akciğer kanseridir ve en sık histolojik alt tip küçük hücreli akciğer kanseridir (KHAK). Bu sendrom kitlenin veya büyümüş sağ paratrakeal lenf bezinin süperior vena kavaya basısı ile ortaya çıkar. Klinik olarak nefes darlığı, baş ağrısı, görme bulanıklığı, baş dönmesi, dalgınlık yakınması ile gelen hastada kol, boyun, göğüs üst bölümünde ödem ve venöz distansiyon bulunabilir (4).

Akciğer kanserli hasta tanı döneminde klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi semptomatik hastada ekstrapulmoner metastaza bağlı semptom, belirti ve bulgular olabilir. Uzak metastaz yapmış akciğer kanseri sıklıkla iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluğa neden olur (**Tablo 1**) (7). Akciğer kanseri en sık lenf bezleri, karaciğer, adrenal bezler, kemik, beyin ve plevraya metastaz yapar. Karaciğer metastazında semptomlar sıklıkla halsizlik ve kilo kaybıdır, erken dönemde karaciğer fonksiyon

Tablo 1: Uzak metastaz yapmış akciğer kanserini düşündüren klinik bulgular (7)

	Bulgular
Öykü	Konstitüsyonel: anoreksi, yorgunluk, kilo kaybı
Fizik muayene bulguları	Supraklavikuler >1 cm lenf bezi Ses kısıklığı, Vena kava süperior sendromu, Kemik hassasiyeti, Hepatomegali, Fokal nörolojik bulgular, papilödem, Yumuşak doku kitlesi
Rutin laboratuvar testleri	Hematokrit erkeklerde <%40, kadınlarda <%35, Yüksek ALP, GGT, AST veya kalsiyum düzeyleri

testlerinde bozulma olmayabilir. Adrenal metastazı sık görülür, genellikle asemptomatiktir (3,5).

Kemik ağrısı metastatik akciğer kanserinde sıklıkla dile getirilen bir semptomdur. Tanı sırasında olguların %6–25’inde vardır. Vertebra korpusu akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı kemik olmasına rağmen tüm kemiklerde metastatik tutulum olabilir. Ağrı, hassasiyet, serum kalsiyum ve alkalin fosfataz yüksekliği iskelet metastazı şüphesi doğurur (3).

Sinir sistemi tutulumu en sık intrakranial metastaz ile ortaya çıkar ancak nörolojik semptomlar paraneoplastik sendromlar ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Semptomatik beyin metastazı ile baş vuran hastaların %70’inde primer odağın akciğer olduğu bildirilmiştir (8).

Akciğer kanserinde başlangıç semptomları kimi zaman paraneoplastik sendromlar ile ilişkili olabilir. Paraneoplastik sendromlar ilgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Tanısal Yaklaşımda Zamanlama

İlk semptomların ortaya çıkmasından tanının konmasına geçen sürecin uzaması farklı nedenlere bağlı olabilir. Hasta sıradan solunumsal semptomlar olduğu düşüncesiyle üzerinde durmayabilir, ilgili dal uzmanına yönlendirme ve görüntüleme tetkiklerinin tamamlanması zaman alabilir (9). Genel olarak akciğer kanserinde primer lezyonun iki katına çıkma süresi 90–180 gündür. Bazı olgularda süreç hızlı olmakta, değerlendirme sürecinde progresyon gelişmektedir. Bir olgu serisinde hastalar 4., 8. ve 16. haftalarda değerlendirilmiş, sırasıyla olguların %13, 31 ve 46’sında progresyon gelişmiş, %3, 13 ve 13’ünde yeni metastazların geliştiği bildirilmiştir (10).

Bu bilgiler doğrultusunda akciğer kanserine yönelik tanısal çalışmaların altı hafta içerisinde bitirilmesi, tetkiklerin üzerinden sekiz haftadan fazla zaman geçmesi durumunda tekrarlanması önerilmektedir (3).

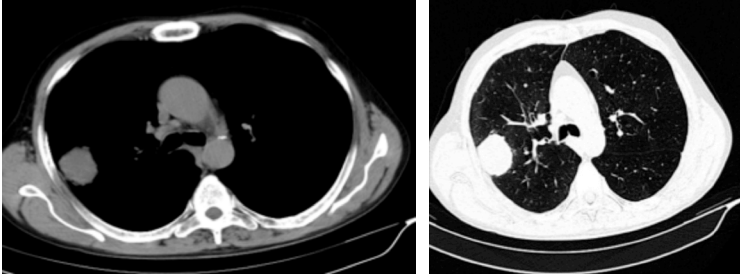
Akciğer Kanserinde Görüntüleme

Akciğer kanserinden şüphelenen hastada radyografi önemli rol oynar. Akciğer kanserli hastanın rutin görüntüleme yöntemleri arasında olmasa da başlangıç değerlendirmede, semptomlar doğrultusunda hastadan göğüs radyografisi istenmektedir. Radyolojik değerlendirmede lezyonlar sol akciğerden daha fazla sağda, üst loblarda ve santral lokalizasyonda yerleşme eğilimindedir. Olguların %40'undan fazlasında santral yerleşimli tümörün oluşturduğu atelektazi nedeniyle obstrüktif pnömoni gibi radyolojik bulgular izlenir (4,5). Normal bir akciğer grafisi akciğer kanser varlığını dışlamaz. Retrospektif bir çalışmada 247 akciğer kanser tanılı hastanın tanıdan üç ay önceki radyografik bulguları değerlendirilmiş, olguların %10'undan fazlasında normal olduğu saptanmıştır (11). Sonuçta akciğer kanser şüpheli bir hastada standart başlangıç görüntüleme yöntemi; toraks ve üst abdominal kontrastlı bilgisayarlı tomografidir (BT), ayrıca şüpheli metastatik alana yönelik görüntüleme yönteminin planlanması bir diğer başlangıç aşamasıdır (3,12). Kontrastlı BT primer tümör veya metastatik lenf bezlerinin vasküler yapılar ile ilişkisini, mediastinal invazyonu göstermek yönü ile tercih edilir. Olguların büyük bir bölümünde BT tümörün anatomik lokalizasyon ve boyutunu (T), lenf bezlerini (N), plevra, karaciğer ve adrenal bezler ile ilgili fikir verir. İleri tanısal çalışmalar ve evrelemeye rehberlik etmesi amacıyla akciğer kanserlerinin tomografik bulgularına yönelik başlıca dört kategori tanımlanmıştır (13).

Radyografik grup A: Mediastinal vasküler yapı ve hava yollarını infiltre eden, lenf bezlerinin kitleden ayıramadığı konglomere lezyonu tanımlar (**Şekil 1**).



Şekil 1: Grup A: Mediastinal infiltrasyon (Kliniğimiz arşivinden kullanılmıştır).



Şekil 2: Kategori B: Büyük mediastinal lenf bezleri; BT’de kısa aksı >1 cm büyük lenf bezleri.

Radyografik grup B: Primer kitleden ayırt edilebilen, >1 cm ayrı lenf bezi (**Şekil 2**).

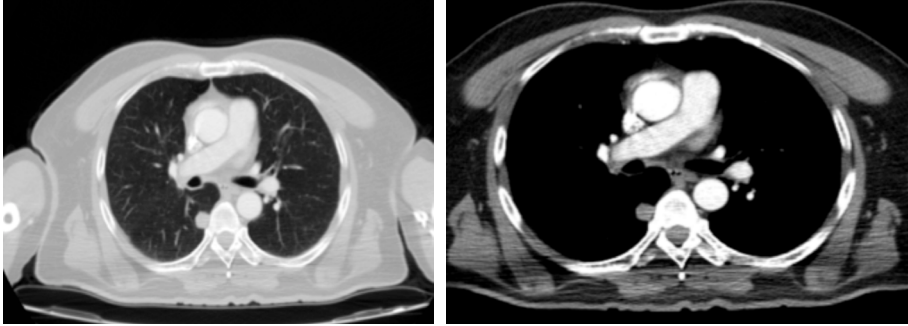
Radyografik grup C: Santral tümör veya şüpheli N1 hastalık, bu grupta N2-3 tutulum olasılığı mediastinal lenf bezi boyutları normal olsa bile %20–25 olarak bildirilmiştir (14) (**Şekil 3**).

Radyografik grup D: Periferik; hemitoraksın 2/3 dış bölümünde yerleşen tümöral lezyon, mediastinal lenf bezi yoktur ya da 1 cm nin altındadır (**Şekil 4**).

Radyolojik kategoriler klinisyene tanı ve evreleme için minimum işlem ile etkin yaklaşımın belirlenmesi için önemli bir yol göstericidir. Radyolojik kategorisi



Şekil 3: Grup C: Santral kitle lezyon (Kliniğimiz arşivinden kullanılmıştır).



Şekil 4: Periferik yerleşimli klinik evre 1 tümör (Kliniğimiz arşivinden kullanılmıştır).

grup A olan hastada doku tanısı için yeterli materyalin nereden ve hangi yöntem ile alınacağı önem kazanırken, grup C hastada invaziv mediastinal örnekleme, etkin bir evreleme için önem kazanmakta ve öne çıkmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin başlıca kısıtlılığı mediastinal lenf bezi tutulumunun belirlenmesinde düşük doğruluk oranıdır. Yapılan bir metaanalizde BT de mediastinal lenf bezi boyutu 1cm üzerindeki hastaların %30'unda metastaz saptanmıştır. Düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle toraks BT mediasten evrelenmesinde, güvenilir bir yöntem değildir (13,15).

Akciğer kanseri şüpheli hastada tanı ve evreleme amaçlı tüm vücut 18Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (18FDG PET) oldukça yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Bu teknik ile 1cm e kadar benign ve malign lezyonların ayrımı yapılabildiği gibi, uzak metastazların ayırımında da kullanılabilir. Bir santimetreden küçük lezyonlarda duyarlılık, olasılıkla metabolik aktivitenin de daha düşük olmasına bağlı olarak düşüktür, iyi diferansiyel, düşük gradeli malignitelere düşük metabolik aktivite saptanabilir, inflamasyonlarda ise yalancı pozitif değerler gözlemlenebilir. Tüm vücut PET okült hastalığın tanımlanmasında BT den daha duyarlı bir yöntem olmakla birlikte sağ kalım artışı sağladığı ve gereksiz torakotomileri azalttığı yönünde bilimsel kanıtlar sunulamamıştır (16,17).

Pozitif PET sonuçları için standart kriterler olmamakla birlikte, lenf bezlerinde FDG tutulumunun mediasten kan havuzundan yüksek olmasının metastatik hastalık için şüpheli olduğu bildirilmektedir (18). Mediasten lenf bezlerinin değerlendirilmesinde, BT ile karşılaştırıldığında PET'in daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmektedir (13,15).

Rutin uygulamada genellikle PET'e BT entegre edilmektedir. PET-BT de tek başına PET'e göre mediasten, vasküler, hiler ve endobronşiyal yerleşim-invazyon-komşuluk özelliklerine ilişkin daha ayrıntılı bilgi sağlanmaktadır (4).

Metastatik Hastalığın Görüntülenmesi

Metastatik hastalığa yönelik rutin görüntüleme yöntemleri konusunda farklı görüşler vardır (13,19). Multipl metastatik hastalığı düşündüren klinik ve laboratuvar bulgular dışında, kullanılan görüntüleme yöntemi ne olursa olsun metastatik lezyonun doku tanısı gerekir. Semptom ve bulguları metastatik hastalığı düşündüren olgularda şüpheli metastaz yerine göre biyopsi modeli belirlenir.

Klinik evresi III ve IV olan hastalarda intrakraniyal metastaz olma olasılığı yüksektir. Bu evredeki hastalardan rutin olarak, kimi rehberlere göre de Evre IA dışındaki tüm hastalardan kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme istenmelidir (13,19). Rutin beyin görüntülemenin temeli; kraniyal metastazların erken tanınması, olası nörolojik defisit veya nöbet ortaya çıkmadan müdahale edebilmektir (13). Şüpheli metastatik alan beyin, spinal kord veya sinir sistemi olduğunda gadolinium ile çekilen MR, kontrastsız MR a tercih edilir. MR çekilemeyen durumlarda BT önerilmektedir.

Akciğer kanserli hastaların %3–4'ünde başlangıç değerlendirmede adrenal nodül veya kitle tespit edilir, PET 1.5 cm üzerindeki adrenal metastazların tespitinde duyarlı bir yöntemdir (20,21). T1N0 olarak evrelenen KHDAK olgusunda tespit edilen adrenal lezyon büyük olasılıkla benign, büyük intratorasik lezyona eşlik eden adrenal lezyon ise sıklıkla maligndir ve diğer metastatik lezyonlar eşlik eder. Benign-malign adrenal lezyonların ayırımında önerilen yöntemler: ek yada seri kesitlerin incelenmesi, perkütan biyopsi veya adrenaektomidir (13). Adrenal bezlerin görüntülenmesinde, iyi sınırlı, düşük atenuasyonlu (yağlı doku), çevresinde düzgün halkası bulunması benign lezyon lehine bulgulardır (22). Tekrarlayan BT ler, seri ultrasonografik değerlendirme, MR (özellikle kontrastlı), 131- σ -betaiodom-ethylnorcholesterol görüntüleme veya PET adenom-metastaz ayırımında yararlıdır (13,22).

Karaciğer %3 oranında saptanan nadir bir tek metastaz bölgesidir. Saptanan tek lezyonlar sıklıkla adenom veya hemanjiyomdur. PET karaciğer metastazlarını %92–100 doğruluk oranı ile tespit edebilmektedir (23). Tek şüpheli metastaz bölgesi karaciğer ise ayrıntılı değerlendirme ve gerekirse biyopsi ile kesin tanıya ulaşılmalıdır.

Kemik lezyonları-metastazlarının değerlendirilmesinde PET, PET-BT'nin kemik sintigrafisine göre üstünlüğü olduğu bildirilmiştir (24). Kemik sintigrafisi PET ya da PET BT çekilemediğinde veya yapılan tetkikler ile sonuca ulaşamadığında kullanılabilir. Kemik sintigrafisinin majör limitasyonu; genel popülasyonda sık gözlenen dejeneratif ve travmatik lezyonlar nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar ile sık karşılaşılmasıdır (13,24). Kemik metastazlarının tanısında MR, kemik sintigrafisine benzer doğruluğa sahiptir. Genellikle tanıyı destekleyici amaçla kullanılır. Özellikle apikal lezyonlarda göğüs duvarı, omuz eklemi, brakial pleksus ve lezyon posterior me-

diyastene uzanıyorsa vertebra ve spinal kanal ilişkisinin gösterilmesinde yararlı bir yöntemdir (4,6,13).

Kesin Histopatoloji ve Evrelemeye Yönelik Tanısal İşlemler

Akciğer kanserinin histopatolojik tanısı için seçkin örnek, rezeksiyon materyalidir. Bununla birlikte olguların ancak %20 kadarı primer cerrahi ile tedaviye uygun olmakta, geri kalan %80'lik bölümünde tanının küçük biyopsi örneği ile konması gereklidir. Küçük biyopsi örneği; hastalığın tanı ve evrelemesi için minimum işlem ile alınan, immünohistokimya ve moleküler çalışma için yeterli, en az 1 mm³ dokudur (25–27). Genetik konusunda yaşanan baş döndürücü gelişmeler, her geçen gün yeni moleküler testleri gündeme getirmekte, evre III B ve IV hastalarda tedavi gruplarının belirlenmesi için gerekli olan 'yeterli doku' daha fazla önem kazanmaktadır (28,29). Alınan doku morfolojik değerlendirme, immünohistokimya ve genetik belirteçlerin değerlendirilmesi için yeterli olmalıdır. İleri evre hasta grubunda değerlendirilmesi gereken belirteçler; tüm non skuamoz akciğer kanserli olgularda EGFR, ALK, ROS 1, bu belirteçlerin negatif bulunması durumunda, BRAF, MET, RET, ERB B2 (HER2), KRAS mutasyonu bakılması önerilmektedir (30). Skuamoz hücreli karsinom varlığında, genetik değerlendirme klinisyen kararına bırakılmıştır. Sürücü mutasyonu olan hastada relaps gelişmesi durumunda EGFR mutant hastada T790M mutasyonu bakılması önerilmektedir.

Tanıya gitmek için seçilecek olan uygun yöntem; primer tümörün boyut ve lokalizasyonuna, mediastinal invazyonun radyolojik bulgularının olup olmamasına, klinik olarak şüphe edilen hücre alt tipine göre belirlenir (26).

Rehber önerilerine göre, radyografik ve klinik bulgular küçük hücreli akciğer kanserini (KHAK) düşündürüyorsa tanı için en kolay uygulanabilecek yöntem seçilmelidir. Söz konusu lezyon küçük hücreli dışı akciğer kanserini (KHAK) düşündürüyorsa yaklaşım olası evre doğrultusunda belirlenir:

Şüpheli lezyonun evresi; T1a-cN0M0 (Evre I): T1a(mi), T1aN0M0, T1bN0M0, T1cN0M0 olgularda uzak metastaz şüphesi düşük olması nedeniyle, periferik yerleşimli <30 mm, mediastinal lenf bezi tutulumu ve uzak metastaz şüphesi taşımayan olgularda önerilen yaklaşım cerrahidir (31).

N2/N3 Nodal Tutulum Riski Orta Olgular: Genel bir yaklaşım olarak, santral tümörlerde, N2 ve N3 tutulumu şüpheli hastalarda mediastinal evreleme önerilir. Klinik şüphe doğrultusunda mediastinal evreleme gereken lezyonlar; santral yerleşimli IA(T1aN0M0), Evre II (T2bN0M0, T3N0M0) veya T1N1M0, T2N1M0 olgulardır. Ayrıca küçük santral lezyon (<3 cm), genç yaş, adenokarsinom histolojisi orta risk

grubuna dahil edilmektedir (32). Klinik olarak N1 söz konusu olduğunda ya da santral tümör varlığında N1 tutulum olasılığı yüksek olduğundan PET veya PET-BT de şüpheli N aktivitesi net olarak ayırt edilemediğinden, yanlış negatiflik oranları %25 üzerindedir. T2 lezyonlar için preoperatif mediastinal evreleme tartışmalıdır ancak %10–15 okült metastaz riski taşımaktadır, bu nedenle pek çok merkezde uygulanmaktadır (33).

N2/N3 Nodal Tutulum Riski Yüksek Olgular: N2, N3 tutulum bölgelerinde boyutu 1 cm'nin üzerinde olan lenf bezleri, boyutuna bakılmaksızın PET-BT'de yüksek metabolik aktivite varsa veya lenf bezi tutulumu düşünülmesi de T4 (>7 cm) ve T3 (5–7 cm) olgularda N2/N3 tutulum riski yüksektir. Bu olgularda başlangıç biyopsi seçeneği bu lenf bezleri olmalıdır. Bu durumun iki istisnası vardır:

- Mediasteni infiltre eden, konglomere T4 lezyonlar; burada amaç sadece tanısal biyopsidir,
- Supraklavikuler veya skalen, aynı ya da karşı tarafta N3 düzeyinde tutulum varsa, biyopsi için mediasten yerine bu lenf bezleri tercih edilmelidir (26).

Tanı Yönteminin Seçimi: Santral Yerleşimli Lezyonlar

Son yıllarda endoskopik teknikler akciğer kanserinin tanı ve evrelemede en seçkin yöntemler olmuştur. Mediastinoskopiye göre mortalite, morbidite ve maliyet etkin olan bu yöntemler yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Fiberoptik Bronkoskopi

Nodal evreleme tedavi kararı ve seyrini etkilemeyecek ise santral lezyonu olan tüm hastaların fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile değerlendirilmesi gereklidir. Santral lezyon, ekzofitik endobronşiyal, submukozal yayım gösteren veya dıştan bası olarak izlenebilir. Akciğer kanseri şüpheli hastada endobronşiyal değerlendirme doku tanısına gitmenin yanı sıra, endobronşiyal girişimsel işlem gerekliliği konusunda da fikir verir. Santral lezyonları konu alan 35 çalışma ve 4507 hastanın değerlendirmesinde fiberoptik bronkoskopinin tanısal duyarlılığı %88 bulunmuştur. Gözlenen endobronşiyal lezyondan direk forseps biyopsi en sık kullanılan yöntem olmuş ve bu işlemin tanısal duyarlılığı da %74 olarak bildirilmiştir (26).

Bronkoskopinin tanısal verimliliğini artırmak, tümörün histopatolojik tanısını koymak ve genotipik değerlendirme için yeterli doku elde etmek için en az beş adet biyopsi alınması önerilmektedir. İşlem sırasında kriyobiyopsi planlanıyorsa tanı ve genetik değerlendirme için iki adet biyopsi alınması yeterlidir (29,34).

Bronkoskopik yaklaşımda görüntüleme yöntemleri ile sağ ve sol üst paratrakeal, subkarinal patolojik olarak görüntülenen lenf bezi varsa konvansiyonel transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi (TBİİAB) denenebilir. Bu amaçla deneyimli bronkoskopistler tarafından sıklıkla tercih edilen lenf bezleri; subkarinal ve sağ paratrakeal lenf bezleridir (36). Limitasyonları nedeniyle TBİİAB duyarlılığı %39 (%95 CI, %17–61) olarak bildirilmiştir.

Endobronşiyal Ultrasonografi Eşliğinde Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Konvansiyonel TBİİAB nin güçlükleri, EBUS-TBİİAB ile hedef lezyon real time USG ile görüntülenerek, büyük ölçüde aşılmıştır. Bu yöntem mediastinal evrelemede BT ve PET'e göre üstün bir yöntemdir (37). Olgu sayısı 2756 olan geniş bir sistematik derlemede yöntemin duyarlılığı %89, negatif öngörü değeri %91, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri %100 olarak bildirilmiştir (13,36,37). Hızlı hasta başı değerlendirme olanağı yok ise, EBUS-TBİİA ile tanı için üç, genetik değerlendirme de planlanacaksa dört biyopsi alınması önerilmektedir. Hızlı hasta başı değerlendirme işlem süresini kısaltmakta, aspirasyon sayısını azaltmakta ancak tanısız verimlilik üzerine etkinlik göstermemektedir (28,29,34).

Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Endoskopik ultrasonografi akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi için cerrahi dışı yöntemler ile ulaşılabilen lenf bezi istasyonu sayısını artırma olanağı sağlayan etkin bir yöntemdir. EBUS'da olduğu gibi gerçek zamanlı ultrasonografi ile uygulanmakta, inferior pulmoner ligament, paraözofagial, subkarinal, sol paratrakeal, kimi zaman aortikopulmoner lenf bezleri örneklenilmektedir (13). Micames tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında EUS duyarlılığı %89 olarak bulunmuştur (38). Tanımlanan lenf bezi istasyonlarına ek olarak EUS ile karaciğer sol sürrenal bez, karaciğer sol lobu, karaciğer sağ lobunun büyük bölümü yerleşimli lezyonların örneklenmesine olanak sağlamaktadır (13).

Periferik Yerleşimli Lezyonlar

Bronkoskopinin tanı başarısı, 2 cm'den küçük ve akciğerin proksimal üçte iki bölgesinde yer alan lezyonlarda %31, dış üçte bir bölgesindeki lezyonlarda %14'dür (39). Periferik akciğer lezyonları için yapılan konvansiyonel bronkoskopide temel sorunlar; bronkoskopun distale ilerletilememesi, bronkoskop ve biyopsi gereçlerinin

yönlendirilmesindeki zorluklar ve biyopsi gereçlerinin lezyona ulaşım ulaşımadığının doğrulanamamasıdır. Konvansiyonel fiberoptik bronkoskopi ile tanı konulamayan olgularda, daha invaziv girişimler kaçınılmaz olmaktadır. Periferik akciğer lezyonlarında konvansiyonel bronkoskopideki sorunların aşılması için floroskopi kılavuzluğunda bronkoskopi, ultrathin bronkoskopi, radyal endobronşiyal ultrasonografi ve navigasyonel bronkoskopi veya bu yöntemlerin kombinasyonu gibi yeni teknikler geliştirilmiştir (40).

Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) görüntüleme yöntemleri eşliğinde (sıklıkla tomografi, göğüs duvarına bitişik lezyonlarda ise ultrasonografi) hedef dokudan aspirasyon veya biyopsi yapılması esasına dayanır. Bu yöntem sıklıkla periferik yerleşimli lezyonların tanısı için, lezyona FOB ve EBUS ile ulaşamadığında kullanılır. İşlemin tanısallık duyarlılığı çeşitli serilerde %74–90 olarak bildirilmekle beraber, tanısallık duyarlılığı <3 cm lezyonlarda düşmektedir (13,26). İşlemin tanısallık verimliliği yüksek olmakla birlikte, komplikasyonları; kanama ve pnömotorakstır. Pnömotoraks %10–15 olarak bildirilmekte ve amfizem, büllöz hastalık, kronik solunum yetmezliği durumunda risk yüksektir (41).

İşlemin tanısallık verimliliğini artırmak, tümörün histopatolojik tanısını koymak ve genotipik değerlendirme için yeterli doku elde etmek için en az iki adet biyopsi alınması önerilmektedir (28,29,34).

Primer tümöre yönelik biyopsi prosedürleri tanısallık olmadığında tanı ve evreleme için ek cerrahi girişimler gerekebilir. Bu yöntemler; servikal mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (Video-assisted thoracoscopic surgery: VATS), anterior mediastinotomi, video yardımcı lenfadenektomi (video-assisted mediastinal lymphadenectomy: VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomidir. (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: TEMPLA). Bu yöntemler içerisinde VATS, lezyonun göğüs duvarı ve mediasten invazyonu (T), ipsilateral mediastinal lenf bezleri (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 14 nolu istasyonlar), plevral nodül veya efüzyonun değerlendirilmesine (M1a) yönelik bilgiler sağlar (13).

Akciğer kanserinin plevral tutulumu; plevral metastaz ve efüzyon, çok sayıda plevral ve/veya plevra tabanlı nodüller, primer tümörün plevraya ve göğüs duvarına yayılımı şeklinde olur. Primer tümörün visseral veya parietal plevraya yayılımı, plevral boşluğa metastatik yayımdan ayırt edilmelidir çünkü direkt yayım potansiyel olarak rezeksiyona uygundur. Plevral sıvıda malign hücrelerin gösterildiği plevral tutulum M1a olarak evrenir ve cerrahi yaklaşıma uygun değildir. Bu nedenle akciğer kanseri şüphesi bulunan olgularda plevral sıvı sitolojisi ve/veya plevral biyopsi gereklidir (13,26).

Akciğer kanseri şüpheli ve plevral efüzyonu olan hastalarda torasentez endikasyonu vardır. Torasentez mümkünse ultrasonografi rehberliğinde, 20-50 ml plevral sıvı alınmak üzere önerilmektedir. İlk incelemede sitoloji negatif ise biyopsi işleminin önce bir örnekleme daha yapılmalıdır. Torasentezler tanısal değilse doku tanısı için biyopsi gereklidir (42–44).

Akciğer Kanserlerinde Evreleme

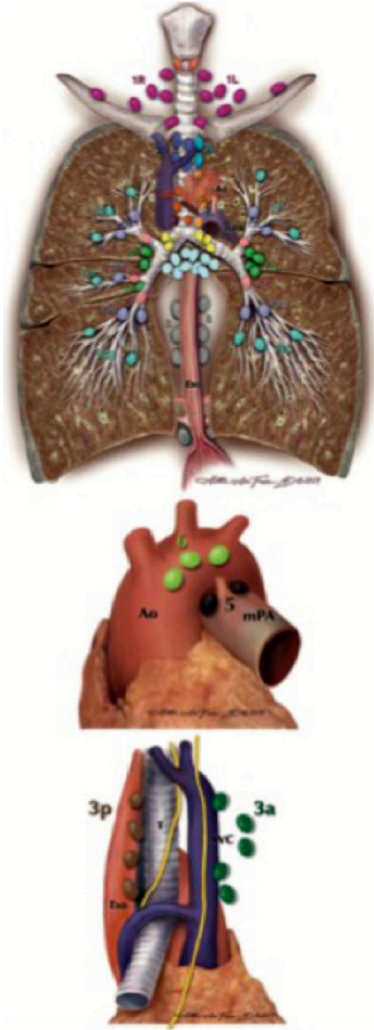
Akciğer kanserli hastada sağ kalımın başlıca göstergesi hastalığın tanı sırasındaki evresidir, bu nedenle doğru evreleme hasta yaklaşımının en önemli bileşenidir (45,46). Tümörün yaygınlığı tedavi kararını belirleyen en önemli faktörlerin başında gelir. Akciğer kanserli hastalarda temel yaklaşım; mediyastenin evrenmesini ve toraks dışı evreleme için evreleme yöntemlerini, öykü ve fizik muayene, görüntüleme, minimal invaziv teknikler ve invaziv cerrahi tekniklerini içermektedir (46). Sistemik tanı-evreleme yöntem ve endikasyonlarından yukarıda söz edildiğinden, bu bölümde sırasıyla küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada lenf bezi anatomisi, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (International Association for The Study of Lung Cancer: IASLC) mediyastinal lenf bezi haritası, mediyastinal evreleme endikasyonları ve tanımları, KHDAK 8. Evreleme sistemi ve son olarak da KHAK'de evrelemeden söz edilecektir.

Mediyasten Lenf Bezi Anatomisi ve IASLC Lenf Bezi Haritası

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği lenf bezi haritası 2009'da yayınlanmıştır (**Şekil 5**) (47). Lenf bezi haritası mediyasten ve akciğerlerin lenf bezi anatomisini göstermektedir. Evreleme komitesinin bu haritayı ortaya koymaktaki amacı; Japon ve Mountain Dresler lenf bezi haritaları arasındaki farklılıklar konusunda uzlaşmak ve lenf bezi istasyonlarının spesifik anatomik tanımlarını yapmaktır (47,48). Bu tanımlamada anahtar değişimler; Düzey 1 lenf bezlerinin supraklavikuler ve suprasternal lenf bezlerini içermesi, sağ ve sol lenf bezlerinin trakeanın sol sınırından ayrılması, subkarinal lenf bezlerinin düzey 7 olarak tanımlanması, lenf bezi düzeylerinin anatomik belirteçler ile net olarak ayırımının yapılmasıdır (**Tablo 2**) (47). Bu harita tüm lenf bezi istasyonlarına standart tanımlama getirmiştir. Mediyastinal lenf bezleri (N2 ve N3) 1–9 numaralı, hiler ve intrapulmoner lenf bezleri (N1) 10–14 numaralı lenf bezleridir (48).

Evreleme Tekniğinin Seçimi ve İnvaziv Mediyastinal Evreleme Endikasyonları

Standart mediyastinoskopi veya videomediyastinoskopi ile 1, 2R/L, 4R/L, 7 ve 10



Şekil 5: Pulmoner, hiler, mediasten lenf bezleri (IASLC Lenf nodu haritasından izinle kullanılmıştır).

numaralı lenf bezi istasyonlarına ulaşılabilir. Beş ve altı numaralı istasyonlara genişletilmiş mediastinoskopi, parasternal mediastinotomi (Chamberlain prosedürü), anterior mediastinotomi ve video yardımcı torasik cerrahi (Video-assisted thoracic surgery: VATS) ile ulaşılabilir. Prevasküler lenf bezleri (3a) parasternal mediastinotomi veya anterior mediastinoskopi ve VATS ile ulaşılabilir, VATS ile, ipsilateral nodal istasyonlara, hiler lenf bezlerine ve interlobar lenf bezlerine ulaşılabilir (13).

İğne tekniklerinden EBUS TBNA ile mediastinoskopi ile ulaşılabilen tüm istasyonlara ek olarak bilateral 11 ve 12 numaralı lenf bezi istasyonlarından örnekleme yapı-

Tablo 2: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (International Association for the Study of Lung Cancer: IASLC) tarafından önerilen lenf bezi istasyonları haritası ve anatomik tanımlaması (47)

Lenf bezi istasyonu	Anatomik sınırları
Supraklavikuler zon	
#1: Alt servikal, supraklavikuler, sternal çentik lenf bezleri	Üst sınır: krikoid kartilajın alt sınırı Alt sınır: Bilateral klavikula, orta hatta; manibriumun üst sınırı Bu istasyon için orta hat; trakeanın ortası
Üst zon	
#2: Üst paratrakeal lenf bezleri	2R: <i>Üst sınır:</i> sağ akciğer apeksi ve pleural boşluk, orta hatta manibriumun üst sınırı <i>Alt sınır:</i> Trakeayı çarpazlayan innominate venin kaudal sınırı 2L: <i>Üst sınır:</i> Sol akciğer apeksi ve pleural boşluk, orta hatta manibriumun üst sınırı <i>Alt sınır:</i> Arkus aortanın üst sınırı 2R ve 4R için orta hat trakenin sol lateral sınırındır
#3: Prevasküler ve retrotrakeal lenf bezleri	3a: Prevasküler Sağda: <i>Üst sınır:</i> Akciğer apeksi <i>Alt sınır:</i> Karina düzeyi <i>Anterior sınır:</i> Sternum arka sınırı <i>Posterior sınır:</i> Süperior vena kavanın anterior sınırı Solda <i>Üst sınır:</i> Akciğer apeksi <i>Alt sınır:</i> Karina düzeyi <i>Anterior sınır:</i> Sternum arka sınırı <i>Posterior sınır:</i> Sol karotid arter 3a: Retrotrakeal <i>Üst sınır:</i> Akciğer apeksi <i>Alt sınır:</i> Karina düzeyi
#4: Alt paratrakeal lenf bezleri (sağ/sol)	4R: Sağ paratrakeal ve trakeanın sol lateral sınırına kadar uzanan pretrakeal lenf bezleri <i>Üst sınır:</i> Trakeayı çarpazlayan innominate venin kaudal sınırı <i>Alt sınır:</i> Azigos ven alt sınırı 4L: Trakea sol sınırının solunda kalan, ligamentum arteriosumun medialinde kalan alan <i>Üst sınır:</i> Arkus aorta üst sınırı <i>Alt sınır:</i> Sol ana pulmoner arter üst sınırı 2R ve 4R için orta hat trakenin sol lateral sınırındır

Tablo 2: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (International Association for the Study of Lung Cancer: IASLC) tarafından önerilen lenf bezi istasyonları haritası ve anatomik tanımlaması (47)

Aortiko-pulmoner zon	
#5: Subaortik (Aortikopulmoner pencere)	Ligamentum arteriosum lateralinde <i>Üst sınır:</i> Arkus aorta alt sınırı <i>Alt sınır:</i> Sol ana pulmoner arter üst sınırı
#6: Para-aortik lenf bezleri	Çıkan ve arkus aortanın anterior ve lateralinde yer alan lenf bezleri <i>Üst sınır:</i> Aortanın üst sınırından çekilen tanjansiyel çizgi <i>Alt sınır:</i> Arkus aortanın alt sınırı
Subkarinal zon	
#7:	<i>Üst sınır:</i> Ana karina <i>Alt sınır:</i> Solda; sol alt lob bronşunun üst sınırı, sağda intermediyer bronşun alt sınırı
Alt zon	
#8: Paraözofajial lenf bezleri	Subkarinal alan hariç özofagus sağında ve solunda yer alan lenf bezleri <i>Üst sınır:</i> Solda; sol alt lob bronşunun üst sınırı, sağda intermediyer bronşun alt sınırı <i>Alt sınır:</i> Diyafragma
#9: Pulmoner ligament lenf bezleri	Pulmoner ligament boyunca yer alan lenf bezleri <i>Üst sınır:</i> Inferior pulmoner ven <i>Alt sınır:</i> Diyafragma
#10: Hiler lenf bezleri	Ana bronş ve pulmoner ven ile pulmoner arteri içeren proksimal damarlara komşu lenf bezleri <i>Üst sınır:</i> Sağda azigos venin alt sınırı, solda pulmoner arterin üst sınırı <i>Alt sınır:</i> bilateral interlober alan
#11: İnterlobar lenf bezleri	Lobar bronşların arası #11s: Sağda üst lob bronşu ile intermediyer bronş arası #11i: Sağda orta ve alt lob arası
Periferik zon	
#12: Lobar lenf bezleri	Lobar bronşa komşu lenf bezleri
#13: Segmental lenf bezleri	Segmental bronşa komşu lenf bezleri
#14: Subsegmental lenf bezleri	Subsegmental bronşlara komşu lenf bezleri

Tablo 3: İnvaziv mediastinal evreleme endikasyonları (13,48,49,50)

American Collage of Chest Physicians (ACCP) Rehberi

Metastatik hastalık yok ve aşağıdaki özelliklerden biri var ise:

- PET de metabolik aktivitesi yüksek olsun veya olmasın ayrı bir lenf bezi varsa
- Tomografide anormal lenf bezleri veya PET pozitif lenf bezleri
- N2 veya N3 tutulum şüphesi yüksek lenf bezleri
- Santral lenf bezi olan, N2 veya N3 tutulum şüphesi orta lenf bezleri

European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Rehberi

Aşağıdaki özelliklerden bir tanesi varsa:

- Bilgisayarlı tomografide anormal lenf bezleri
- PET pozitif lenf bezleri
- Santral tümörler
- Şüpheli N1
- PET de primer tümörün metabolik aktivitesi düşük ise

Cancer Care Ontario (CCO)

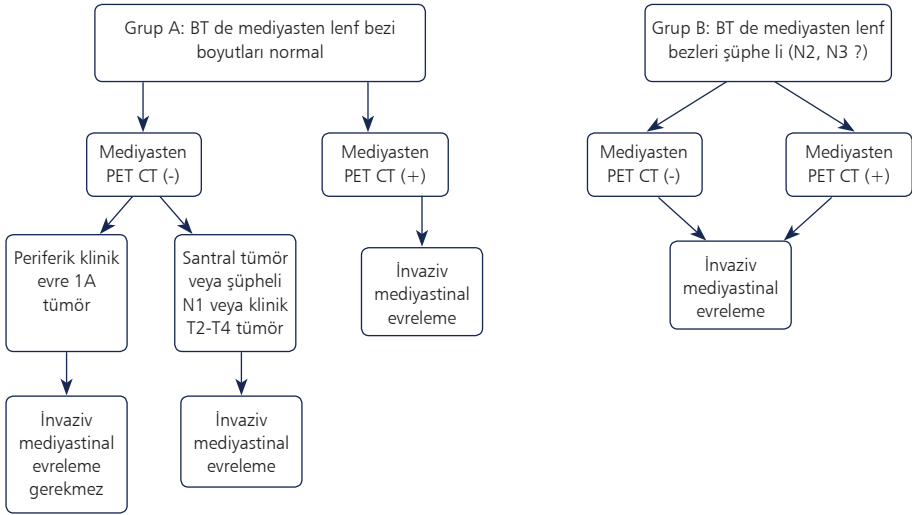
Aşağıdaki özelliklerden bir tanesi varsa:

- Santral tümörler
- Şüpheli N1
- Bilgisayarlı tomografide büyük lenf bezleri
- PET pozitif lenf bezleri
- T2-T4 tümör

labilir. EUS ile hilar lenf bezleri hariç mediastinoskopi ile ulaşılabilen lenf bezlerine ek olarak 8 ve 9 numaralı lenf bezi istasyonlarına ulaşılabilir (13,26,27).

Rehberlere göre invaziv mediastinal evreleme endikasyonları **Tablo 3**'de belirtilmiştir (13,49,50). Uygun olgularda iğne tekniği ile invaziv evreleme önerilmektedir ancak cerrahi biyopsiler iğne teknikleri negatif olduğunda, iğne tekniklerinin negatif öngörü değeri düşük olduğundan önerilir (49). Kanada grubu tarafından önerilen invaziv mediastinal evreleme algoritması **Şekil 6**'da gösterilmiştir (50).

Mediastinal lenf bezi değerlendirme tanımları (örnekleme, sistematik örnekleme, mediastinal lenf bezi diseksiyonu, genişletilmiş mediastinal lenf bezi diseksiyonu ve lob spesifik sistematik lenf bezi diseksiyonu) literatürde kimi zaman karışıklığa neden olabilmektedir, bu değerlendirmelere ait tanımlamalar **Tablo 4**'de belirtilmiştir (51). Mediastinal örnekleme evreleme amaçlı yeterli bir yaklaşım değildir. Tümörün lokalizasyonuna göre ve bilinen lenfatik direnaja göre önceden belirlenen lenf bezlerinden biyopsi alınması veya çıkarılması anlamına gelen sistematik örnekleme kabul edilebilir minimum yaklaşımdır. Mediastinal lenf bezi diseksiyonu; paratrakeal, subkarinal alan, inferior mediasten ve solda subaortik ve



Şekil 6: İnvaziv mediastinal evreleme için akış şeması (50).

paraaortik alana yöneliktir ancak tüm bu lenf bezi içeren dokunun çıkarılması yerine anatomik yerleşim doğrultusunda daha önce belirtilen lenf bezlerine yönelik olarak yapılır (48,51).

TNM Evrelemesi ve Akciğer Kanserinde 8. Evreleme

Bugün bilinen hali ile tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme kavramı ilk kez 1943’de öne sürülmüş ardından 1953’de Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control: UICC) tarafından anatomik evreleme olarak kabul edilmiştir (52). Daha sonra uluslararası verilerin gelecek TNM sürümleri için geçerlik ve güvenilirliğini gerekliliği doğmuştur. Akciğer kanseri ile ilgili tüm disiplinleri içeren global bir organizasyon olan IASLC bu projeyi üstlenmiş, kanser veri ve analizi ve sonrasında yeni TNM önerilerinin öne sürülmesi rolünü üstlenmiştir. Bu projede Kanser Araştırma ve Biyoistatistik (Cancer Research and Biostatistics: CRAB) biyoistatistik için partner kuruluş olarak yer almıştır (45). Uluslararası evreleme komitesinin 1997’de oluşumundan sonra 7. TNM 2009’da 81 496 olgunun veri analizi ile yayınlandı (53). Sekizinci evreleme için veri girişi 1999–2010 tarihleri arasında 35 merkezi içeren 16 ülke katılımı ile tamamlandı, 94 708 olgu değerlendirildi ve 77 156 olgu değerlendirmeye alındı. Veriler 2016 yılında yayınlandı ve 8. Evreleme 2017 yılı başından itibaren kullanılmaya başlandı (54). Yeni evrelemede başlıca değişiklik tümör boyutu ve diğer bazı T belirleyicilerinde ve ekstratorasik metastaz alt grubunda olmuştur (55,56).

T tanımlayıcısı

T faktörü; tümöre ilişkin özellikleri ifade eder. Bu kapsamda tümör boyutu, tümörün lokal invazyonu, tümör ve ilişkili nodüller değerlendirilir.

Tümör boyutu: Primer tümörün nasıl ölçüleceğine dair net bir öneri sunulmamıştır. Ancak, klinik evreleme için genel uygulama, inspirasyonda elde edilen aksiyel

Tablo 4: Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre "T" tanımları (46,55)

T (Primer tümör)

Tx: Primer tümörün saptanamaması veya

Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör

T₀ Primer tümör bulgusu yok

Tis Karsinoma *in situ*

T₁ : En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin: ana bronşta olmayan)

T_{1a}mi Minimal invaziv (mi) adenokarsinoma

T_{1a} En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör

T_{1b} En geniş çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör

T_{1c} En geniş çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör

T₂: T₂ > 3 cm fakat ≤ 5 cm veya

Aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör

- Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok
- Visseral plevra invazyonu var
- Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör

T_{2a} En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör

T_{2b} En geniş çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör

T₃: En geniş çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya

göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya

Aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör

T₄: T₄ > 7 cm tümör veya

Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

toraks bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinin parankim penceresinde, tümörün en uzun boyutunun ölçülmesidir. Patolojik evreleme için ise fikse edilmemiş örneklerde direkt, fikse edilmiş örneklerde ise inflasyon sonrası ölçüm yapılarak en uzun tümör boyutu temel alınır (46,55). T tanımlayıcısının değerlendirilmesinde tümör boyutunda her 1 cm'lik artışın daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiş, tümör 7 cm'i aştığında prognozun diğer T4 tanımlayıcıları ile benzer olduğu gösterilmiştir. Yeni evreleme sistemine göre T tanımları **Tablo 4'**de verilmiştir (46,56).

T Tanımlayıcısına Ait Özel Durumlar (52):

- *Visseral plevra invazyonu*: Visseral plevra elastik membranını aşan tümörü ifade eder ve T2 olarak tanımlanır.
- *Frenik sinir invazyonu*: T3 olarak tanımlanır.
- Vagusun rekürren dalının invazyonu sonucu ortaya çıkan vokal kord paralizisi, süperior vena kava obstrüksiyonu, trakea veya özofagus invazyonu (primer tümör veya metastatik lenf bezi invazyonu sonucu) T4 olarak tanımlanır.
- Büyük damar invazyonu ile T4 kapsamında; aorta, süperior vena kava, inferior vena kava, ana pulmoner arter (turunkus), sağ veya sol pulmoner arterin intraperikardiyal bölümü, süperior ve inferior pulmoner venlerin intraperikardiyal bölümü vardır. Pulmoner arter ve venlerin daha distaldeki invazyonu T4 olarak tanımlanmaz.
- *Süperior sulkus tümörlerinde*; tümör spinal kanal, subklavian damarlar, vertebra korpusu, brakial pleksusun C8 ve üzerinde invazyonu söz konusu ise T4, bu kriterleri taşııyorsa T3 olarak sınıflandırılır.
- Parietal perikard tutulumu T3, visseral perikard tutulumu T4 olarak sınıflandırılır
- Kosta tutulumu T3 lezyondur
- Santral yerleşimli bir tümörde, nadiren tümör bronş duvarını aşmadan yüzeysel dağılım gösterirse T1a olarak tanımlanır
- *Ek tümör nodülleri*: Primer tümör ile aynı lob içerisinde; T3, aynı akciğer farklı lob yerleşimli ise T4, karşı akciğer yerleşimli ise M1a olarak tanımlanır. Multipl primer akciğer kanseri varlığında ise en yüksek T kategorisindeki tümör belirtilir, parantez içerisinde ek nodül sayısı belirtilir, çok sayıda ise m olarak ifade edilir. Örneğin T2(m) gibi...
- *Diyafragma invazyonu*; T4 olarak tanımlanmaktadır
- *Subsolid nodüller*: Akciğer adenokarsinomu yeni sınıflaması 2011 yılında Dünya Akciğer Kanseri Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği tarafından yapılmış, yeni evrelemede de bu sınıflamanın patolojik-

radyolojik korelasyonu yapılarak birlikte ele alınmış ve evreleme özellikleri bildirilmiştir (**Tablo 5**) (46,57,58). Subsolid nodüllerin radyolojik değerlendirilmesinde üzerinde durulan önemli özellikler; tüm ölçümlerin parankim penceresinde yapılması, kısmi solid nodüllerde buzlu cam bileşiminin de ölçülerek kayıt altına alınması ancak evreleme için solid bileşiminin kullanılması gerekliliğidir (58).

Tablo 5: Subsolid nodüllerin 8. evrelemeye göre T tanımları (46,58)

- T_{is} (AIS):

Klinik T_{is}: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır.

Patolojik T_{is}: Bu tümörler 3 cm veya altında olup saf lepidik büyüme gösterirler, invazyon yoktur.

Eğer BT'de saf buzlu cam nodül veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmi baskın olan nodül 3 cm'den büyük ise lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T_{1a} olarak sınıflandırılır.

- T_{1mi}:

Klinik T_{1mi}: MIA 0.5 cm veya altında solid bileşeni olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir.

Patolojik T_{1mi}: MIA histolojik olarak invaziv bileşeni 0.5 cm veya altında olan, 3 cm veya altındaki lepidik bileşeni baskın adenokarsinomu gösterir.

Aynı şekilde, eğer buzlu cam bileşeni baskın kısmi solid nodül 0.5 cm veya altında solid bileşene sahip ise veya tümör MIA için patolojik kriterleri taşıyor fakat toplam büyüklüğü 3 cm'den fazla ise bu tümörler de cT_{1a} veya pT_{1a} olarak sınıflandırılır.

- T_{1a}:

Klinik T_{1a}: Solid bileşeni 0.6–1 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam kısmi baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T_{1a}: İnvaziv bileşeni 0.6–1 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük lepidik kısmi baskın adenokarsinom

- T_{1b}:

Klinik T_{1b}: Solid bileşeni 1.1–2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam baskın nodülleri gösterir. Patolojik T_{1b}: İnvaziv bileşeni 1.1–2 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük lepidik kısmi baskın adenokarsinom.

- T_{1c}:

Klinik T_{1c}: Solid bileşeni 2.1–3 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük buzlu cam kısmi baskın nodülleri gösterir.

Patolojik T_{1c}: İnvaziv bileşeni 2.1–3 cm arasında olan, 3 cm çaplı veya daha küçük lepidik kısmi baskın adenokarsinom.

N Tanımlayıcısı:

Lenf bezi metastaz tanımları 8. Evreleme tablosunda belirtilmiştir (**Tablo 6**) Sekizinci evrelemede kullanılan N tanımlayıcı özellikleri değişiklik olmaksızın sekizinci evrele-

Tablo 6: Akciğer kanseri 8. TNM evreleme sistemi			
	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	M0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo 7: Patolojik lenf bezi tutulumu için sekizinci evrelemede önerilen değişiklikler

N1a- tek istasyon N1

N1b- birden fazla istasyonda N1

N2a1- N1 metastazı olmadan tek istasyonda N2

N2a2- N1 tutulumu ile birlikte tek istasyonda

N2b- birden fazla istasyonda N2

meye taşınmıştır. Patolojik lenf bezi sayısı, yerleşim yeri, skip metastazın olup olmasının prognozu belirlemede önemli olduğu ortaya konmuştur. Patolojik lenf bezi metastazları için daha detaylı bir tanımlama önerilmektedir (59) (**Tablo 7**).

M Tanımlayıcısı

M tanımlayıcısı, bölgesel lenf bezlerinin dışında metastatik hastalığı tanımlar. Sekizinci evreleme için olgular değerlendirildiğinde toraks dışında tek metastazı bulunan olgularda prognozun çok sayıda metastaza göre daha iyi olduğu gösterilmiş, bu nedenle oligometastatik hastalık M1b olarak evrelenmiştir (**Tablo 8**) (56). Bu tanımlamada amaç; sistemik tedaviye ek olarak yoğun lokal tedavi uygulanması gereken hasta grubunu belirlemektir. M1a ve M1b tümörlerde prognoz benzer olmakla birlikte M1a hastalarda farklı tanısal ve tedavi yaklaşımı gerektiğinden ayırım yapılmıştır. Toraks içinde karşı taraf diyafragma lezyonu ekstratorasik metastaz olarak kabul edilmektedir (56).

Tablo 8: Akciğer kanseri tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin sekizinci versiyonuna göre "M" tanımları (46,56)

M: Uzak metastaz

M1 Uzak metastaz yok

1. M1a Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri); tümörle birlikte pleval ya da perikardiyal nodül(ler) ya da malign pleval ya da perikardiyal efüzyon*
2. M1b Ekstratorasik tek metastaz**
3. M1c Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz

* Akciğer kanseri ile birlikte olan pleval (perikardiyal) efüzyonlar en sık olarak tümöre bağlı olur. Çok az hastada multipl mikroskopik incelemelerde pleval (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik değildir ve eksüda değildir. Bu bulgular var ise ve klinik karar efüzyonun tümörle ilgili olmadığını düşündürüyorsa, efüzyon evreleme kararından çıkarılmalıdır.

** Bu evreleme uzak tek (nonregional: bölgesel olmayan) lenf nodu metastazını da kapsar.

Multipl Akciğer Tümörleri

Akciğer kanserlerinin etiolojisinde en önemli risk faktörlerini oluşturan başta sigara olmak üzere kanserojenlere maruziyet ve altta yatan bireysel genetik yatkınlıktır. Özellikle sigara başta olmak üzere karsinojenik etkenler akciğerde "alan etkisi" yaratmakta ve akciğerde a birden çok alanda tümör gelişimine neden olabilmektedirler (60).

Geçmiş yıllarda ayrı bir alt grup olarak tanımlanan bronkoalveoler karsinomalar (BAK), son patolojik sınıflamada akciğer adeno kanser sınıflamasında dahil edilmiştir. Sınıflamada adeno kanserler, adeno karsinoma insitu (AIS)'dan minimal invaziv karsinomaya (MIA) kadar uzanan "preinvaziv lezyonlar" ve lepidik predominant formdan musinöz forma "invaziv adeno kanserler" geniş bir yelpazeyi oluşturmaktadır (57). Bu sınıflamaya göre raporlanan patolojik incelemelerde, diğer histolojik tiplere göre adeno kanserde %50 daha sık multipl akciğer tümör odağı izlendiği rapor edilmiştir. Bu veriler günümüzde multipl primer akciğer tümörü saptanan olgularda öncelikle adeno kanser tanısının akla gelmesine neden olmaktadır (57,61).

Multipl akciğer kanserli olguların doğru tanımlanması, evrenmesi ve tedavinin planlanması hastalığın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

Kanser tanı aşamasında aynı anda akciğerde birden çok odakta kanser ortaya çıkabilir (senkron akciğer kanseri) yada ilk lezyonun tedavisinden sonraki zaman içinde akciğerde ikincil primer tümörler (metakron akciğer kanseri) ortaya çıkabilir (61).

"Senkron" ya da "metakron" kanser ayrımı yıllardır üzerinde tartışılan bir konudur. İlk kez Martini ve Melamed 1975 yılında bu konuda tanı kriterlerini oluşturmuştur (62). Daha sonrada Antaklı ve ark. (63) tarafından 1995 de revize edilmiş ve bu kriterler zaman içinde gelişen yeni patoloji, radyolojik yöntemlerle zenginleştirilerek 8.evreleme için Detterbeck ve arkadaşları tarafından öneriler oluşturulmuştur (60).

Multipl Akciğer Tümörlerinde Diagnostik Kriterler

Senkron Multipl Primer Akciğer Kanseri (Senkron Kanseri)

Akciğerde aynı anda birden çok nodül saptanan ve aşağıdaki kriterleri sağlayan olgular "senkron akciğer kanseri" olarak tanımlanır (60).

- Tüm nodüller lezyonların malign olmalı (benign, enfeksiyöz, ekstrapulmoner tümör metastaz olasılıkları ekarte edilmeli), lezyonlar birbirleriyle ilişki olmamalı (devamlılık göstermemeli) ve akciğerin farklı alanlarından kaynaklanmalıdır.

- b) Multipl lezyonların birbirinin (primer kabul edilen lezyonun) metastazı olmadığı kanıtlanmalıdır. Bunun için ikincil nodülün;
- Farklı histolojide olduğu veya farklı bir odakta karsinoma insitudan geliştiği gösterilmelidir.
 - Aynı histolojide ancak farklı anatomik yerleşimli olan, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan (N2-N3 negatif) ve uzak metastazı olmayan tümörler senkron olarak tanımlanabilirler.
 - Aynı histolojik grupta olan ancak karşılaştırmalı patolojik bakıda farklılıkları açık olarak gösterilen tümörler;
 - Baskın alt tipin saptanması,
 - Her histolojik alt tipin oranının rölatif olarak belirlenmesi,
 - Grade, nekroz, enflamasyon gibi sitolojik özelliklerin değerlendirilmesiyle birbirinden farklı olduğu gösterilen tümörler.
 - Patolojik örneklerde biyobelirteç paternlerinin farklı olduğunun gösterildiği tümörler senkron olarak değerlendirilir(*).

(*) DNA parmakizi (İng;'fingerprint') gibi ileri moleküler test yöntemleri ile iki tümörün ayrı primer ya da metastaz olduğu kolayca ayırt edilebilmektedir. Ancak bu yöntem oldukça pahalı ve rutinde kullanımı sınırlıdır. Özellikle adenokarsinom olan olgularda artık neredeyse günlük rutimize giren EGFR, ALK, ROS-1, PDL-1, Met amplifikasyonu vb. analizleri ile mutasyonal profil ile senkron/ metakron / metastatik kanser ayırımında yararlı olabilir ancak tek başına kullanılmaması diğer patolojik değerlendirmeler ile birlikte kullanılması önerilmektedir (57,61).

İlk Tanıda İki Yada Daha Çok Primer Tümör Odağı Saptanan Olguların Değerlendirilmesi

Bu olgularda primer metastaz ayırımı yapılması için mutlaka multidisipliner konseyler tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (57,61).

Bu olguların sistemik evrelemeleri ayrıntılı ve titizlikle yapılmalı, evrelemede Beyin MR görüntüleme ve PET-CT özellikle cerrahi tedavi planlanan olgularda rutin kullanımı önerilmektedir. PET-CT de mediastinal lenf nodu tutulumu (N2,N3) ve uzak metastaz taraması açısından önerilmektedir. BT ve PET-CT'de mediastinal lenf nodu tutulumu kuşkusuz olan olgularda invaziv mediastinal değerlendirme (EBUS, mediastinoskopi..) yapılması önerilmektedir (60).

Evre I KHDAK'de tedavi klavuzları BT ya da PET-CT şüpheli lenf nodu tutulumu yoksa rutin invaziv mediastinal evreleme önermemektedir. Ancak senkron tümörler-

de mediastinal lenf nodu tutulumu ile ilgili yeterli veri yoktur. Özellikle cerrahi uygulanacak evre 1 olgularda mediastinal inceleme kararı tümör konseylerinin kararına göre planlanabilir (60).

Aynı histolojiye sahip senkron tümörlerde tanı için patolojik örneklerde ileri moleküler tetkikler / genetik incelemeler kullanılabilir (60,61).

Evrelemede senkron tümörlerin her biri ayrı ayrı evrelenmeli ve en yüksek evreye sahip tümöre göre tedavi stratejisi multidisipliner konseylerce belirlenmelidir (60).

Metakron Multipl Primer Akciğer Kanseri (Metakron Kanseri)

Daha önceden primer akciğer kanseri tanısı ile tedavi gören olgularda, ikinci primer akciğer kanseri gelişme oranı artmıştır. Bu olguların özellikle metastatik kanser olgularından ayırımı önemlidir (58,59).

Komplet cerrahi rezeksiyon sonrası yıllık nüks KHDAK'de %1–2 iken, bu oran başarılı tedavi olmuş KHAK'i sonrası %6 civarındadır. Toplumun yaşlanması, kanserojen maruziyetinin artışı metakron tümör gelişme sıklığını arttırmaktadır (60,61).

- a) Öncelikle yeni gelişen lezyonun; benign nodül, enfeksiyöz yada ekstrapulmoner tümör metastazı olmadığı gösterilmelidir.
- b) Tümörler farklı histolojide ise metakron olarak değerlendirilir. Aynı histolojiye sahip kanserde iki tanı arasında ≥ 4 yıl ve daha fazla süre geçmişse, eşlik eden sistemik metastaz yoksa metakron olarak kabul edilebilir (60,63).

8. Evrelemede Senkron ve Metastatik Tümör Ayırımında Klinik Kriter Önerileri

Senkron tümörler için:

- Kesin farklı tümör histolojisi (squamöz ve adeno ca vb),
- Farklı radyolojik patern yada metabolik uptake
- Farklı büyüme paterni
- Nodal ve sistemik metastaz yokluğu

Metastatik tümörler için:

- Benzer radyolojik görünüm, büyüme paterni,
- Aynı histoloji ve biomarker paterni
- Nodal ve sistemik metastaz

8. Evrelemede Senkron ve Metastatik Tümör Ayırımında Patolojik Kriter Önerileri

Senkron tümörler için:

- Kesin farklı tümör histolojisi
- Karşılaştırmalı histolojik değerlendirmede net farklılık saptanması
- Karsinoma insitudan gelişen squamöz hücreli kanser tespiti
- Farklı biomarker paterni (klinik bulgular eşliğinde) senkron tümör tanısı konulabilir.

Metastatik tümörler için:

- Karşılaştırmalı genetik hibridizasyonda net eşleşen yapı
- Karşılaştırmalı histolojik değerlendirmede eşleşme
- Aynı biyobelirteç paterni
- Sistemik ve nodal metastaz varlığı ile metastatik tümör tanısı konulabilir.

8.TNM Evrelemesinde Multipl Tümöral Nodüller için 4 Farklı Patern Tanımlanmıştır (4);

- 1) İkinci primer akciğer kanseri: Dermografik, karakteristik özellikleri, sonuçları ve rekürrens paternleri; aynı evre histolojik tipte benzer olan "tipik akciğer kanserleri"dir. Her bir nodül için ayrı bir T, N, M tanımlanmalıdır.
- 2) Ayrı tümör nodülleri: Bazı hastalarda ise tek bir primer kanser ve etrafında aynı histolojide bir yada birden çok solid nodül vardır (patologlar tarafından intrapulmoner metastaz olarak tanımlanırlar). Bu tümör nodüllerinin davranışı da primer tümöre benzerdir ancak prognozları primer tümörden biraz daha kötüdür.

Nodüller aynı lobdaysa T3, aynı taraf farklı lobdaysa T4, farklı akciğerde ise M1a olarak tanımlanır, hepsi için ortak N ve M belirtilir.

- 3) Multipl buzlu cam yada lepidik nodüller: Predominat lezyonların buzlu cam yada lepidik formda nodüllerden oluştuğu olgulardır. Evrelemede T en yüksek lezyona göre T tanımlanır, ortak N, M belirlenir (# /m) ile multipl lezyon olduğu belirtilir. (Ancak çok küçük (<5 mm) lezyonlar dikkate alınamamalı, radyolojik olarak belirgin gross lezyonlar ve patolojik preparatlarda rapor edilen lezyonlar evrelemede dikkate alınmalıdır.)
- 4) Difüz pnömonik tip: Pnömoniye benzer radyolojiyle seyreden "pnömonik tip akciğer kanser" nadir ekstrapulmoner metastazlarla seyretmesine rağmen prognozu buzlu cam/lepidik formdan kötüdür.

Nodüller aynı lobdaysa T3, aynı taraf farklı lobdaysa T4, farklı akciğerde ise M1a olarak tanımlanır, hepsi için ortak N ve M belirtilir.

8. TNM Evrelemesinde Multipl Primer Akciğer Kanseri Evrelenmesi Önerileri

- Her ikinci primer akciğer kanseri için ayrı TNM tanımlanmalıdır

- Aynı histolojide (kanıtlanmış yada kuşkulu) nodüller aynı lobdaysa T3, aynı akciğer farklı lobdaysa T4, karşı akciğerdeyse M1a olarak tanımlanır.
- Buzlu cam / lepidik formda akciğer nodüllerinde en büyük lezyonun boyutuna göre T(#/m) ve ortak N, M belirtilir. Nodüller aynı lobda, farklı lobda yada karşı akciğerde olsada T(#/m) tanımı değişmez.
- Diffüz pnömonik tipte tutulumun boyutuna göre bir lobda ise T3, aynı taraf farklı loblarda T4 ve her iki akciğerde ise de M1a olarak raporlanır.
- Belirtilen kriterlere göre senkron olarak tanımlanan tümörlerin her biri ayrı ayrı evrelenmeli ve en yüksek evreye sahip tümöre göre tedavi stratejisi multidisipliner konseylece belirlenmelidir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evreleme

Küçük hücreli akciğer kanserinde de (KHAK) TNM evrelemesinin kullanılması önerilmektedir. Klinik pratik uygulamada kullanılmakta olan 'sınırlı' ve 'yaygın' tanımlama-ları özellikle klinik araştırma sürecine dahil edilen hastalar için uygun değildir (52).

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara: 2017.
3. Ost DE, Yeung SD, Tanoue LT, Gould K. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e1215-415.
4. Pastis N, Bonifazi M, Gasparini S, Silvestri G. Diagnostic workup for suspected lung cancer confined to the chest. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, editors. *Thoracic Oncology*. Colorado: IASLC; 2014. p. 335-44.
5. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patients with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 975-1045.
6. Arcasoy SM, Jett JR. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1370-6.
7. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 1-33.
8. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1076-80.
9. Bauman K, Arenberg D. Multidisciplinary evaluation of patients with suspected lung cancer. *Clin Pulm Med* 2010; 17: 35-41.
10. Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, Battu M, Fitch DL, Wong CY, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:

- 466-72.
11. Stapley S, Sharp D, Hamilton W. Negative chest X-Rays in primary care patients with lung cancer. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 570-3.
 12. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 357-61.
 13. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e211S-50S.
 14. Serra M, Cirera L. Routine positron tomography (PET) and selective mediastinoscopy is as good as routine mediastinoscopy to rule out N2 disease in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 371S.
 15. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of Positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-92.
 16. De Wever W. Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. *JBR-BTR* 2009; 92: 124-6.
 17. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361: 32-9.
 18. Paesmans M, Garcia C, Wong CY, Patz EF Jr, Komaki R, Eschmann S, et al. Primary tumour standardized uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *Eur Respir J* 2015; 46: 1751-61.
 19. Riba MB, Donovan KA, Andersan B, Braun I, Breitbart WS, Brewer BW, et al. Distress Management, version 3.2019. *JNCCN: Practice guidelines in oncology* 2019; 17: 1229-49.
 20. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 298.
 21. Stroobants SG, D'Hoore I, Dooms C. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 242-47.
 22. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222: 629-33.
 23. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, Ohtsuka M, Sekizawa K. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. *Med Oncol* 2003; 20: 25-8.
 24. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-6.
 25. Travis WD, Brambilla E, Naguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 668-84.
 26. Rivera P, Mehta A, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2013; 143: e142S-165S.
 27. Lung cancer: diagnosis and management. *Nice Guideline. Available at: nice.org.uk/guidance/ng122. Accessed Feb 7, 2020.*

28. Roemen G, Hausen A, Speel EJM. Adequate tissue for adequate diagnosis: what do we really need? In: Dingemans AMC, Reck M, Westeel V, editors. *Lung Cancer, ERS monograph*, Wakefield: Charlesworth Press; 2015. p. 119-35.
29. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AC, Dooms E, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax* 2016; 71: 177-84.
30. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 321-46.
31. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009519.
32. O'Connell OJ, Almeida FA, Simoff MJ, Yarmus L, Lazarus R, Young B, et al. A Prediction Model to Help with the Assessment of Adenopathy in Lung Cancer (HAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 195: 1651-60.
33. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, Eloubeidi M. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1207-13.
34. van der Heijden EHF, Casal RF, Trisolini R, Steinfors D, Hwang B, Nakajima T et al. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. *Respiration* 2014; 88: 500-17.
35. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 816-35.
36. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systemic review and meta-analysis. *Thorax* 2009; 60:949-55.
37. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2016; 130: 710-18.
38. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for non small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 539-48.
39. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117: 1049-54.
40. Çiledağ A, Karnak D. Navigasyon bronkoskopileri. In: Dalar L, Yılmaz A, editors. *Tanısal ve terapötik bronkoskopi uzlaşısı raporu*. İstanbul: TÜSAD, CB Matbaacılık; 2017. p. 89-97.
41. Takeshita J, Masago K, Kato R, Hata A, Kaji R, Fujita S, Katakami N. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 29-34.
42. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010; 137: 68-73.
43. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: ii4-17.

44. Metintaş M. Tanıda invaziv işlemler. In: Metintaş M Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. Ankara: TTD, TÜSAD Yayını, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2016. p. 10-2.
45. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASCL Lung Cancer Staging Project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1618-24.
46. Turna A, Ak G, Eren Kömürçüoğlu B, Yurt S, Yılmaz Ü. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017; 25: 484-98.
47. Rush VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-77.
48. Darling GE, Rami-Porta R, Yasufuku K. Preoperative and intraoperative invasive staging of the mediastinum. In: Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, editors. *Thoracic Oncology*. Colorado: IASLC; 2014. p. 345-59.
49. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non small lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 787-98.
50. Darling G, Dickie J, Malthaner R, Kennedy E, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small cell lung cancer. Available at: <http://www.cancer-care.on.ca/toolbox/qualityguidelines/clin-program/surgery-ebst/>. Accessed Feb 10, 2020.
51. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-92.
52. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 138-55.
53. Goldstraw P, Crowley J. IASLC International Staging Project. The IASLC International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-6.
54. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
55. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003.
56. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1515-22.
57. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-85.
58. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1204-23.
69. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The IASLC

- Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 1675-84.*
60. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 651-65.
 61. Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2015; 87: 303.
 62. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-12.
 63. Antakli T, Schaefer RF, Rutherford JE, Read RC. Second primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 863-6.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Deniz Köksal

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), akciğerin nöroendokrin tümörleri içinde yer alır ve tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur (1). Olguların hemen tamamında sigara içme öyküsü vardır (2). Genellikle hızlı büyüyen agresif bir tümördür ve erken dönemde metastaz yapar. Bu nedenle tarama programları KHAK ile ilişkili mortaliteyi azaltmamaktadır (3). Başlangıçta kemoterapi ve radyoterapi yanıtı oldukça iyi iken, hastaların büyük çoğunluğu birkaç aydan bir yıla kadar olan süreçte nüks eder (4).

Tanı ve Klinik Bulgular

KHAK, tipik olarak santral yerleşimlidir. Bronkoskopik değerlendirmede, submukozal infiltrasyon, bronş lümeninde dıştan basıyla daralma veya endobronşiyal yayılım görülür. Bronkoskopik biyopsiler, doku tanısı elde etmek için sıklıkla yeterli olur. Ancak alternatif olarak, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), mediastinoskopi, transtorasik biyopsi veya kolay ulaşılabilir uzak metastaz bölgelerinden (lenf nodu, cilt, karaciğer vs...) biyopsi alınabilir (5). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), hiler kitle ve eşlik eden çok sayıda büyümüş mediastinal lenfadenopatiler saptanır. Hastalar sıklıkla öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı ve halsizlik gibi semptomlarla başvurur. Hastaların üçte ikisinden fazlasında aşikar metastatik hastalık vardır. En sık metastaz olan bölgeler karaciğer, adrenaller, kemik, kemik iliği ve beyindir. KHAK'ne bağlı olarak paraneoplastik sendromlar görülebilir. KHAK, endokrinolojik (Ör: uygunsuz ADH sendromu) ve nörolojik paraneoplastik sendromlarla (Lambert Eaton Myastenik Sendrom) en ilişkili kanserlerdir (6).

Evreleme

KHAK'ini evrelemede kullanılan Veterans evreleme sistemi (**Tablo 1**) halen geçerliliğini koruyan, basit ama fonksiyonel bir evreleme sistemidir. KHAK'li hastaların %90'ının ileri evrede (%35–40 lokal ileri evre, %60–65 metastatik evre) tanı alıyor olması ve cerrahi tedaviye uygun olmamaları, bu ikili evreleme sistemini hem tedavi seçeneklerini belirlemede, hem de prognozu öngörmeye TNM evreleme sistemi kadar yeterli kılmaktadır. TNM evreleme sistemi, ancak çok erken evrede (T1-2 N0) tanı alan, cerrahi tedavi adayı sınırlı oranda hastada (<%5) kullanılmaktadır. Ancak kanser kayıt sistemlerinde ve yürütülen araştırmalarda TNM evreleme sisteminin kullanılması önerilmektedir (7). AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) KHAK evrelemede TNM evreleme sisteminin kullanılmasını önermektedir. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) önerilerini her iki evreleme sistemini birlikte kullanarak oluşturmuştur (8).

KHAK'inde tedavinin temeli sistemik tedavidir ve doku tanısı konduktan sonra en hızlı şekilde tedaviye başlanmalıdır. Evreleme tetkikleri tedaviyi bir haftadan daha fazla geciktirmemelidir. Hastalığın agresif doğası nedeniyle evreleme sürecinde hastanın performansı düşebilir (8). Evrelemenin en önemli adımı ayrıntılı öykü alınması ve fizik muayene yapılmasıdır. Ayrıca tüm hastalar için tam kan sayımı, biyokimyasal testler, toraks ve abdomen BT, beyin magnetik rezonans (MR) veya BT incelemesi yapılmalıdır (6). Tanı anında hastaların %15'inde kranial metastaz saptanmaktadır (9). Beyin metastazların erken tanı ve tedavisi önemlidir. Kemik metastazları için yapılan sintigrafik incelemelerin yerini pozitron emisyon tomografisi ile birlikte BT (PET/BT) almıştır (10). Kemik iliği biyopsisi pansitopenik hastalarda yapılmalıdır (11).

18F-2-fluoro-deoksi-D-glukoz (FDG) ile yapılan PET/BT, torasik hastalığın değerlendirilmesinde %100 duyarlılığa sahiptir (12). Mediyasten ve uzak metastazların

Tablo 1: KHAK'de kullanılan Veterans Evreleme Sistemi

Sınırlı evre	Lokal yayım olsa da bir hemitoraksa sınırlı hastalık İpsilateral supraklavikular lenf nodu dışında ekstratorasik tutulum olmaması Primer tümör ve rejonel lenf nodlarının güvenli bir radyoterapi portalına giriyor olması
Yaygın evre	Sınırlı evre olarak sınıflanamayan hastalık varlığı Malign plevral ve perikardiyal efüzyon Kontralateral hiler veya supraklavikuler lenf nodları olması Hematojen metastaz varlığı

değerlendirilmesinde, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) yaygın olarak araştırılmış ve kullanılmıştır, ancak KHAK'de veriler sınırlıdır. Çoğu çalışma retrospektiftir ve olgu sayısı azdır. Çok az sayıda çalışmada PET/BT'nin evreyi değiştirerek tedaviyi değiştirdiği patolojik verilerle gösterilmiştir. Uzak metastazların değerlendirilmesinde PET/BT'yi BT ile karşılaştıran bir çalışmada, PET/BT, BT ile sınırlı evre olarak evrelenen %11 hastayı ileri evre olarak evrelerken, BT ile yaygın evre olarak evrelenen %18 hastayı sınırlı evre olarak evrelemiştir (12). PET/BT radyoterapi alanının belirlenmesinde de yararlıdır. BT ile kıyaslandığında hastaların yaklaşık olarak %30'unda radyasyon alanının genişletilmesine veya daraltılmasına neden olmuştur (13). Primer tümörün SUVmaks değerleri prognozla ilişkili bulunmuştur (14). Radyoterapi sonrası tedavi cevabının değerlendirilmesinde KHDAK'de olduğu gibi radyasyon hasarını nüks tümörden ayırt etmede yararlıdır (15).

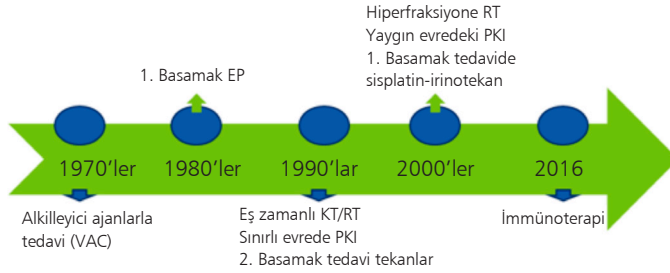
Prognostik Faktörler

Sistemik kombinasyon kemoterapilerinin uygulanmadığı dönemlerde KHAK'de sağkalım haftalarla sınırlı iken; tedavi verilen hastalarda sınırlı ve yaygın evrede medyan sağkalım sırasıyla 15–20 ay ile 8–13 ay, beş yıllık sağkalım %10–13 ile %1–2'dir (16–18). Sınırlı evredeki hastaların %20-40'ı, yaygın evredeki hastaların %5'inden azı 2 yıllık sağkalıma sahiptir (19,20).

Kötü performans durum, yaygın hastalık varlığı, kilo kaybı ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği kötü prognostik faktörlerdir (21). Yaygın evre hastalık varlığında, tutulan organ sayısının fazla olması da prognozu olumsuz etkiler (16). Santral sinir sistemi, kemik iliği ve karaciğer metastazı varlığı daha kötü prognozla ilişkilidir.

KHAK Tedavisi

KHDAK ile karşılaştırıldığında KHAK tedavisi oldukça yavaş adımlarla gelişme gösteren bir tümör türüdür. **Şekil 1**'de KHAK tedavisinde tarihsel süreçte olan gelişmeler özetlenmiştir. KHAK'de tedavinin temelini sistemik kemoterapi oluşturur. 1970'li yıllarda standart olarak kullanılan VAC (Vincristin, adriamisin, siklofosfomid) kemoterapisinin yerini, etoposid ve sisplatin (EP) almıştır. Sonraki süreçte kemoterapiye erken dönemde radyoterapinin eklenmesi, proflaktik kranial ışınlama, ikinci basamak tedavide tekanların (irinotekan, topotekan) kullanımı, son dönemde de immünoterapi ajanlarının kullanımı gündeme gelmiştir. Anti-anjiojenik ajanların etkinliği kanıtlanmadığı için henüz kullanılmaları önerilmemektedir (8). Sınırlı evre KHAK'li hastalarda kemoterapi ile birlikte uygulanan bevacizumab trake-ösofageal fistül ris-



Şekil 1: KHAK tedavisinin tarihsel gelişimi. VAC (vincristin, adriamisin, siklofosfamid), EP (etoposid, sisplatin), KT (kemoterapi), RT (radyoterapi), PKI (Proflaktik kranial ışınlama).

ini artırmaktadır (22). Sağkalım avantajı sağladığını gösteren çalışma da bulunmaktadır.

Sınırlı Evre (T1-2N0M0) KHAK

Sınırlı evre KHAK tedavisinde kemoterapiye eklenen radyoterapi sağkalımı artırmaktadır. Ancak lokal rekürrens oranları yine de yüksektir ve %35–50 oranında görülmektedir (23). Bu yüksek lokal rekürrens, cerrahi tedaviyi gündeme getirmiştir. Cerrahi tedavi çok sınırlı sayıdaki klinik olarak evre I (T1-2N0) hastalarda yapılabilmektedir. Literatürde sınırlı evre KHAK'de cerrahi tedaviyi içeren multimodal tedaviyi, kemoradyoterapiyle karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ancak 8000'in üzerinde KHAK hastasını içeren IASLC veri tabanında, olguların 349 tanesine (%4) cerrahi yapılarak evreleme yapılmıştır. Bu olgularda beş yıllık sağkalım hızları evre I, II ve III olgular için sırasıyla %48, %39 ve %15 olarak bulunmuştur (24). Cerrahi tedavi yapılmayan kemoradyoterapi yapılan olgularda 5 yıllık sağkalım hızları %10–15'tir (16–18).

Primer cerrahi rezeksiyon yapılması planlanan olgularda, hem mediyasten hem de uzak metastazlar açısından ayrıntılı bir evreleme gereklidir. Olgulara mutlaka PET/BT ve beyin MR görüntülemesi yapılmalıdır. Mediasten için EBUS veya mediastinoskopi ile invazif mediastinal evreleme yapılmalıdır. Cerrahi için kontrendikasyon taşımayan, invazif mediastinal lenf nodu evrelemesi negatif olan, uzak metastazı olmayan ve primer tümörün lobektomi ile çıkarılacağı hastalarda cerrahi yapılabilir. Medikal inoperabl olgularda KHDAK'li olgularda olduğu gibi sterotaktik beden radyoterapisi (SBRT) yapılabilir (8).

Cerrahi tedavi sonrası tüm olgulara adjuvan kemoterapi (4 kür sisplatin bazlı kemoterapi) önerilmektedir. EP en sık tercih edilen rejimdir. Postoperatif radyoterapi ise N2 lenf nodu pozitif olması halinde kemoterapi ile ardışık veya eş zamanlı olarak önerilmektedir (8). Sınırlı evre KHAK'li 3017 olguyu içeren retrospektif bir araştır-

mada, patolojik N2'si olan hastalarda postoperatif radyoterapi beş yıllık sağkalıma katkı sağlarken (%29'a %19), daha düşük lenf nodu tutulumda yararı görülmüştür (25). N2 olmaksızın N1 lenf nodu pozitifliğinde ancak yeterli mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılamadı ise radyoterapi düşünülebilir. Yeterli nodal değerlendirme yapıldı ise adjuvan radyoterapinin rolü sınırlıdır (26). Cerrahi yapılan hastalarda profilaktik kranial ışınlamanın yeri tartışmalıdır. Bu alanda yapılmış çalışma yoktur.

Sınırlı Evre (T3-4N0M0, T1-4N1-3M0) KHAK

Bu hasta grubunda sistemik kemoterapiyle birlikte radyoterapi uygulanmalıdır. Torasik radyoterapi lokal rekürrensi anlamlı ölçüde azaltarak sağkalımı artırmaktadır (23,27). Vena cava superior bulguları ile gelen hastalarda kemoterapi yanıtı iyi olması nedeniyle, öncelikle kemoterapi verilmelidir. Radyoterapi kemoterapi yanıtı iyi olmayan hastalarda düşünülmelidir.

Yaygın Evre KHAK

Yaygın evre hastalıkta tedavinin temelini sistemik kemoterapi oluşturur. Başlangıç kemoterapisine iyi yanıt veren hastalarda torasik radyoterapi tedaviye eklenebilir. Yine sınırlı sayıdaki kontralateral supraklavikular ve/veya hiler lenf nodu tutulumu nedeniyle yaygın evre hastalığı olan hastalarda, tümör ve lenf nodları güvenli radyoterapi portalına giriyorsa ardışık veya eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir. Yaygın evre KHAK olan 206 hastayı içeren bir çalışmada, üç kür EP kemoterapisi sonrası uzak metastazlarında tam yanıt, intratorasik hastalıkta en azından parsiyel yanıt olan 109 hasta, günlük düşük doz kemoterapi ile birlikte torasik radyoterapi ve radyoterapi uygulanmaksızın ek 4 kür EP kemoterapisi kolu-na randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda torasik radyoterapi hastalarda genel sağkalım (17 aya 11ay) ve 5 yıllık sağkalım (%9'a %4) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (28).

Kemoterapi

KHAK'de standart kemoterapi rejimi EP'dir. Karboplatin, sisplatin tolerans edemeyen hastalarda, bulantı, kusma, ototoksisite, nöropati ve nefropati gibi nonhematolojik toksisiteyi azaltmak amaçlı kullanılabilir. Sisplatin ve karboplatinin etkinliğini karşılaştıran ve 663 KHAK'li hastayı içeren bir metaanalizde, tedavi yanıt oranları, hastalısız ve genel sağkalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Sisplatin daha çok nonhematolojik, karboplatin ise hematolojik toksisiteye neden olurken, etkinlikleri benzer bulunmuştur (29). Etoposidin alternatifleri irinotekan, topotekan veya epirubisin olabilir.

Atezolizumab, anti PD-L1 (programmed death ligand 1) monoklonal antikoru olup, yakın zamanda yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada etoposid ve karboplatin ile kombine edildiğinde hastalısız ve genel sağkalımı artırdığı görülmüştür. Daha önce hiç tedavi almamış 403 yaygın evre KHAK'li olgu etoposid karboplatine ek olarak atezolizumab veya plasebo almıştır. Medyan takip süresi 13.9 ay olan çalışmada, atezolizumab kolunda medyan genel sağkalım (12.3 aya 10.3 ay) ve hastalısız sağkalım (5.2 aya 4.3 ay) artmış bulunmuştur. Toksikite profilleri her iki kolda benzerdir (30).

Standart platin bazlı kemoterapi 4–6 kür uygulanmaktadır. Atezolizumab ile kombine tedavide 4–6 kür kemoterapi sonrası atezolizumab tedavisi progresyon veya toksisite gelişene kadar kullanılmaya devam edilir.

KHAK tanısı alan hastaların yaklaşık 1/3'ü 70 yaş üzerinde hastalardır. Performans durumu iyi, kapsamlı geriatrik değerlendirmesi uygun olan hastalarda genç hastalar gibi standart EP kemoterapisi verilebilir. Toksikite profili göz önüne alınarak doz azaltımı veya karboplatin uygulaması tercih edilebilir. Performansı düşük olan hastalarda eğer performans düşüklüğü hastalığa bağlı düşünülüyorsa standart kemoterapi uygulanabilir (8).

Radyoterapi

KHAK'de radyoterapi kemoterapiyle eş zamanlı uygulanmalıdır. Radyoterapi, kemoterapinin birinci veya ikinci kürü ile başlanmalıdır (8). Radyoterapi alanları, planlamanın yapıldığı andaki kemoterapi sonrası hastalık alanını ve kemoterapi öncesi tüm lenf nodu alanlarını içermelidir. Radyoterapi eğer uygulanabiliyorsa hiperfraksiyone şema ile günde 2 kez, 3 hafta süresince 45 Gy olacak şekilde uygulanabilir (4). Alternatif olarak günde tek doz 1.8–2 Gy/gün, haftada 5 gün, 6 hafta, toplam 60–70 Gy olacak şekilde uygulanabilir.

Proflaktik Kranial Işınlama (PKI)

Beyin metastazları KHAK'de önemli bir problemdir. Asemptomatik beyin metastazları sıkça görülür (31). Hem sınırlı hem yaygın evre KHAK'li hastalarda evreleme amaçlı beyin MR çekilmelidir. Beyin metastazı olmayan ve uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye parsiyel veya tam yanıt veren sınırlı evre KHAK'li hastalarda PKI önerilmektedir (24). Böylece intrakranial relapslar önlenmekte ve genel sağkalım artmaktadır (32). PKI yaygın evre hastalıkta da intrakranial relapsları önlemektedir, ancak mortaliteye olan katkısı net değildir. Bu nedenle yaygın evre KHAK'de, sistemik kemoterapiye tam veya çok iyi parsiyel yanıt veren performans durumu iyi olan hastalarda PKI yapılabilir. Kar zarar dengesi de gözetilerek, PKI yerine MR

görüntüleme takibi tercih edilebilir. MR görüntüleme 2 yıl süresince 3-4 aylık periyodlarla yapılabilir (8). PKI için uygulanan dozlar 2.5 Gy fraksiyonlarla 25 Gy veya 2 Gy fraksiyonla 30 Gy olabilir. Lökoensefalopati riski nedeniyle PKI kemoterapi ile birlikte yapılmamalıdır (33). PKI, kısa ve uzun dönem toksisiteye neden olabilmektedir. Halsizlik ve saçlarda dökülme en sık görülen kısa dönem toksisitelere (33). Uzun dönem toksisite bulgusu nörokognitif değişikliklerdir (34). Modern radyoterapi teknikleriyle PKI yan etkileri daha az sorun olmaktadır.

Nüks ve Refrakter Hastalık Tedavisi

KHAK, kemoterapi ve radyoterapi yanıtı iyi olan bir tümördür. Ancak sınırlı evre olgularda 14–15 ayda, yaygın evre olgularda 5-6 ayda relapslar görülür. Bu hastalara ikinci basamak tedavi gerekir. Relapstan sonra medyan sağkalım 2–6 aydır. Prognozu etkileyen en önemli faktörler ise hastanın performans durumu, tümörün yaygınlığı ve ilk basamak tedaviden relapsa kadar geçen süredir (16). Geç relaps eden tümörlerde (6 aydan uzun süre sonra) ilk basamakta uygulanan platin bazlı kemoterapinin uygulanması önerilmektedir. Yaygın evre KHAK'li olgularda erken relapslarda immünoterapi bir seçenek olabilir. Nivolumab tek başına veya ipilimumab ile kombine uygulanabilir (35,36). İmmünoterapi verilemeyen hastalarda kemoterapi düşünülmelidir. İkinci basamakta sıklıkla tek ajan kemoterapi tercih edilir. Dirençli relaps varlığında, yani birinci basamak tedavinin başlangıcından sonraki üç ay içinde relaps oldu ise, ikinci basamak kemoterapi yanıtı %10'un altındadır. Duyarlı relaps varlığında, yani birinci basamak tedavinin başlangıcından üç aydan uzun süre geçtikten sonra relaps oldu ise, kemoterapi yanıtı %25 olmaktadır (8). Tek ajan irinotekan veya topotekan kullanılabilir (37,38). Yaşam kalitesini artırmaya yönelik olarak semptom palyasyonu ve destek tedavi yapılmalıdır. Performans düşük hastalarda palyatif radyoterapi uygulanabilir. Topotekan veya irinotekan kullanamayan hastalarda alternatif olarak, taksanlar, vinorelbin, gemsitabin, temozolamid kullanılabilir (8).

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Accessed Mar 9, 2020.
2. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4526-7.
3. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, Roberts H, Jett J, Shepherd FA. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 818-22.
4. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based

- clinical practice guidelines. Chest* 2013; 143: e400S-e19S.
5. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi99-105.
 6. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741-55.
 7. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 300-11.
 8. NCCN Guidelines, Small cell lung cancer, Version 1.2019-October 10, 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed Mar 9, 2020.
 9. Hardy J, Smith I, Cherryman G, Vincent M, Judson I, Perren T, et al. The value of computed tomographic (CT) scan surveillance in the detection and management of brain metastases in patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 684-6.
 10. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhlmann S, Staelen E, Digel W, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1614-20.
 11. Tritz DB, Doll DC, Ringenberg QS, Anderson S, Madsen R, Perry MC, et al. Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Clinical significance and correlation with routine laboratory variables. *Cancer* 1989; 63: 763-6.
 12. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3248-54.
 13. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 329-36.
 14. Zhu D, Wang Y, Wang L, Chen J, Byanju S, Zhang H, et al. Prognostic value of the maximum standardized uptake value of pre-treatment primary lesions in small-cell lung cancer on 18F-FDG PET/CT: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2018; 59: 1082-90.
 15. Ghaye B, Wanet M, El Hajjam M. Imaging after radiation therapy of thoracic tumors. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1037-52.
 16. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1991; 99: 1425-32.
 17. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years-an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1215-20.
 18. Tai P, Tonita J, Yu E, Skarsgard D. Twenty-year follow-up study of long-term survival of limited-stage small-cell lung cancer and overview of prognostic and treatment factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 626-33.
 19. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; 15: 278-99.
 20. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P, Andersen PK. Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1307-13.
 21. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89: 523-33.
 22. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J*

- Clin Oncol* 2010; 28: 43-8.
23. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
 24. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1049-59.
 25. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 215-9.
 26. Wong AT, Rineer J, Schwartz D, Schreiber D. Assessing the impact of postoperative radiation therapy for completely resected limited-stage small cell lung cancer using the national cancer database. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 242-8.
 27. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
 28. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2092-9.
 29. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1692-8.
 30. Horn L, Mansfield AS, Szczegsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-9.
 31. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, Wouters EF, ten Velde GP. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol* 2000; 48: 243-8.
 32. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
 33. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, Faivre-Finn C, Kramer GW, Rankin EM, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27: 78-84.
 34. Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J 2nd, Maurer LH, Kornblith AB, Aisner J, et al. Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1954-60.
 35. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883-95.
 36. Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, Ready NE, Hann CL, De Braud FG, et al. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. *J Clin Oncol* 2018; 35S: ASCO#8503.
 37. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2086-92.
 38. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1225-9.

Küratif Tedavi Adayı Hastalarda Preoperatif Fonksiyonel Değerlendirme

Figen Atalay

Akciğer kanserli hastaların her ne kadar ancak %25 kadarı cerrahi rezeksiyona uygun, erken evre olgulardan oluşmakta ise de, bu grupta sağkalım oranları diğerlerine göre anlamlı derecede yüksektir. Akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda yapılan rezeksiyonun genişliği ile orantılı solunum fonksiyon kayıpları ortaya çıkmaktadır (1,2).

Her cerrahi girişimin, hastaya yararı ile birlikte değişik riskleri de meydana getirebileceği unutulmamalıdır. Elektif cerrahi uygulanan olguların yaklaşık %17'sinde komplikasyon gelişmekte ve %0.5'i cerrahi sırasında ölmektedir (3). Günümüzde anatomik rezeksiyon (lobektomi, bilobektomi ya da pnömonektomi) uygulanan hastalarda kaydedilen 30 günlük mortalite %1 ile %6 arasında, morbidite ise %15 ile %35 arasındadır (4). Preoperatif dönemde, hastada oluşabilecek cerrahi risklerin belirlenmesi ve düzeltilmesi, postoperatif dönemde bu gibi sorunlarla karşılaşmamızı engelleyecektir

Akciğer kanserli bir hastada preoperatif değerlendirmede yanıtlanması gereken üç soru (5):

1. Tümör rezektabl mı? (anatomik rezektabilite)
2. Hasta pulmoner rezeksiyonu tolere edebilecek pulmoner rezerve sahip mi?
3. Planlanan cerrahi için herhangi bir önemli tıbbi kontrendikasyon var mı?

Yeterli evreleme sonrası anatomik olarak rezektable bulunan olgularda sonraki adım fizyolojik rezektabilitenin belirlenmesidir. Toraks cerrahisi uygulanan hastalarda akciğer volumün, komplians ve pulmoner kan akımında bazı fizyolojik etkiler görülür (5,6). Solunum fonksiyonlarının kenar (wedge) rezeksiyon yapılan hastalar-

da %10, lobektomi yapılanlarda %5–15, pnömonektomi uygulanan hastalarda da %20-40 oranında azaldığı gösterilmiştir (7).

Vital kapasite erken postoperatif dönemde akciğer rezeksiyonu olmasa da yaklaşık % 25 azalır ve birkaç haftada başlangıç seviyesine döner. Akciğer cerrahisi sonrasında atelektazi ve oksijenizasyon bozukluğu yaygındır. Akciğer rezeksiyonu sonrasında birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC) değerlerinde erken postoperatif dönemde %30'luk bir kayıp gözlenebilmektedir. Altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda torasik cerrahi sonrası vital kapasitedeki azalma akut ve kronik solunum yetmezliği ile ölümlü sonuçlanabilir (6).

Cerrahinin ilk gününde tidal volüm %20 azalırken, solunum hızında ise %26 artış izlenir. Sonuç olarak, dakika ventilasyonunda değişiklik izlenmez. Esas önemli değişiklikler ventilasyon ritminde ortaya çıkar. Cerrahi sonrası hastalarda, ritmik hiperinflasyonların ortadan kalkması ile akciğer kompliansı %33 oranında azalır (5,6). Göğüs duvarı kompliansı da yaklaşık %50 azalır, solunum işi preoperatif seviyenin %140'ından fazla artar. Öksürük basıncı preoperatif değerinden %30 daha azdır (5,7).

Pulmoner parankimin çıkarılması pulmoner kapiller yatakta azalmayla sonuçlanır. Pulmoner kapiller yataktaki azalma normal akciğerlerde iyi tolere edilir fakat pulmoner disfonksiyonu olan hastalarda postoperatif pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanabilir (5).

Postoperatif komplikasyonlarla en az düzeyde karşılaşılması ve sorunların tahmin edilebilmesi iyi bir preoperatif değerlendirmeye dayanmaktadır. Gelişecek olan fizyolojik ve fizyopatolojik mekanizmaların bilinmesi preoperatif, peroperatif ve postoperatif gerekli önlemlerin alınmasını kolaylaştıracaktır (5).

Klinik Değerlendirme

Toraks cerrahisinde, hastanın preoperatif değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayenenin önemi oldukça fazladır. Çünkü bu şekilde altta yatan KOAH, restriktif akciğer hastalığı, sigara içme, yaş, obezite, kardiovasküler sistem, karaciğer ve böbrek ile ilgili hastalıklar ve metabolik durum hakkında da değerlendirme yapılabilir.

Akciğer rezeksiyonunun genişliği mortalite ile ilişkilidir. Lobektomi ile karşılaştırıldığında pnömonektominin mortalitesi 2–3 kat daha fazladır (8,9). National lung cancer audit (NLCA) 2004–2010(10,991 hasta) verilerine göre, otuz günlük mortalite lobektomi için %2.3 iken pnömonektomi yapılanlarda %7 bulunmuş (10). Akciğer kanser rezeksiyonu uygulanan 18,800 olgudan oluşan bir veri tabanında da mortalite ilişkili önemli prognostik faktörler: pnömonektomi, bilobektomi, ASA(A-

merican Society of Anesthesiologist), Zubrob performans durum skoru, renal disfonksiyon, indüksiyon kemoradyoterapisi, steroid kullanımı, ileri yaş, acil operasyon, FEV₁ ve beden kitle indeksi bulunmuştur (11).

Yaş bugünlerde tek başına kontrendikasyon değildir. Akciğer kanserinde cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların yaklaşık üçte biri 70 yaşından büyük. Ancak tüm kılavuzlar 75–85 yaşından büyüklerde rezeksiyon için dikkatli seçim yapılması öneriliyor (12). Yaşlı hastalar da preoperatif değerlendirme genel olarak genç hastalara uygulananlardan pek farklı değildir. Bununla birlikte yaşlı hastaların daha ayrıntılı preoperatif değerlendirmeye gereksinimleri vardır (13). Performans durumu iyi, yeterli kardiyak ve pulmoner kapasitesi olan yaşlılarda standart cerrahi tedavi ilkeleri uygulanmalıdır (14). Akciğer rezeksiyonu için standart yöntem, yaşlılarda lobektomidir. Pnömenektominin mortalitesi yüksektir ve iyi seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır (15). Sınırlı akciğer rezeksiyonunun mortalitesi ve morbiditesi düşüktür. Bu nedenle, komorbiditesi olan komplikasyon olasılığı yüksek olan yaşlı hastalarda alternatif olabilir (16).

Havayolu kısıtlanması ve akciğer parankim hasarına neden olan KOAH'ın eşlik ettiği akciğer kanserli hastalarda, cerrahi sonrası komplikasyon ve solunum yetersizliği riski yüksektir (17). Akciğer rezeksiyonu yapılacak KOAH'lı hastalarda postoperatif dönemde pulmoner komplikasyon gelişimini öngörebilmek için, ayrıntılı bir preoperatif değerlendirme gereklidir (18).

Kardiyovasküler Risk Değerlendirilmesi

Akciğer kanseri ve KOAH için risk sahibi olan olgular genellikle preoperatif değerlendirmeyi gerektirebilecek koroner kalp hastalığı ile ilgili risk taşırlar. Bu nedenle akciğer kanseri nedeni ile opere olacak olgularda ayrıntılı kardiyak inceleme yapılmalıdır (18). Kılavuzlar kardiyovasküler değerlendirmenin ilk basamakta yapılmasını öneriyor (19,20). Özellikle yaşlılarda pnömonektomi sonrası en sık postoperatif komplikasyon supraventriküler aritmilerdir. Daha az sıklıkla miyokard infarktüs, kalp yetmezliği ve ventriküler fibrilasyon solunum yetmezliğinden sonra ikinci ölüm nedenidir (21).

Anamnez, fizik muayene, EKG koroner arter hastalığı için noninvaziv yöntemlerdir, EKO ve kardiyopulmoner egzersiz testi de yapılabilir. Son 30 gün içinde MI rezeksiyon için kontrendikasyondur. Hastanın önceden kullandığı ilaçlara (β -blokerler, antiplatelet ajanlar, statinler) devam edilmelidir. Koroner arter stenti olan hastalarda klopidoğrelin kesilmesine gerek yoktur, perioperatif dönemde kanamayı artırmadığı gösterilmiştir (22).

Brunelli ve ark. majör akciğer rezeksiyonu uygulanan 1696 hastadan oluşturdukları homojen grup ile yeni risk skoru önerdiler torasik revize kardiyak riski indeksi (ThRCI) (23).

1. Koroner arter hastalığı, 1.5 puan
2. Serebrovasküler hastalık, 1.5
3. Serum kreatinin seviyesinin 2 mg/dl den yüksek olması, 1 puan
4. Pnömonektomi, 1.5 puan

A: 0 puan. Kardiyak komplikasyon riski: %1.5

B: 1–1.5 puan. Kardiyak komplikasyon riski: %5.8

C: 2–2.5 puan. Kardiyak komplikasyon riski: %19

D: >2.5 puan. Kardiyak komplikasyon riski %23

Torasik revize kardiyak riski indeksi 2011 yılında, 2621 ve 1255 olgudan oluşan 2 grupta değerlendirildi ve skorun geçerliliği doğrulandı (24,25).

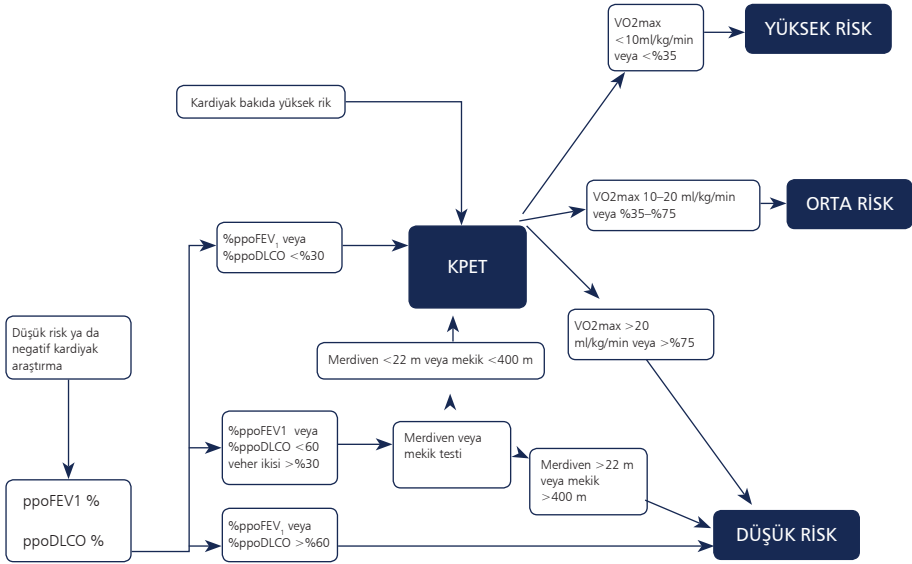
ThRCRI <2 pulmoner fonksiyonel değerlendirme ile toraks cerrahisi uygulanabilir.

ThRCI \geq 2 toraks cerrahisi planlanmadan önce kardiyak fonksiyonların optimize edilmesi gereklidir (26).

Bundan sonraki aşama ise, preoperatif solunum fonksiyon testleri, öngörülen postoperatif (Ppo) solunum fonksiyon testlerinin hesaplanması, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) egzersiz testleri, arter kan gazları ve akciğer grafisi preoperatif değerlendirmenin basamaklarını oluşturmaktadır. Bu aşamada solunum fonksiyonları; solunum mekanikleri (basit spirometri), pulmoner parankimal fonksiyonlar (DLCO) ve kardiyopulmoner fonksiyon açısından değerlendirilir (27) (Şekil 1).

Preoperatif Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometik incelemede preoperatif değerlendirme amacıyla en sık kullanılan parametre zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye (FEV₁) dir. FEV₁ ilk tanımlanan ve günümüzde halen kullanılan solunum fonksiyon testidir (28–32). American College of Chest Physicians (ACCP) ve BTS (British Thoracic Society)'nin önerisine göre preoperatif olarak bakılması önerilen akciğer fonksiyonları; FEV₁ ve DLCO'dir (19,33). Avrupa Göğüs Hastalıkları (ERS) ve Avrupa Göğüs Cerrahları (ESTS) derneklerinin ortaklaşa bir çalışmayla yayınladıkları kılavuzda da, herhangi bir akciğer rezeksiyonu için ameliyat edilecek bütün hastalara, ameliyat öncesi, akciğerlerin gaz alışveriş fonksiyonunu gösteren "karbonmonoksit difüzyon testi" (DLCO) uygulanmalı ve onunla birlikte solunum fonksiyonu ölçülmelidir. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratu-



Şekil 1: Toraks Cerrahisi planlanan hastanın preoperatif değerlendirilme algoritması (ACCP).

var hacim (FEV_1) ya da DLCO değerlerinden herhangi biri beklenenin %80'inin altında ise, hastalara ventilasyon/perfüzyon testinden önce maksimum oksijen tüketimi ölçümü yapılması önerilmektedir (20).

Berry ve arkadaşları FEV_1 'in solunumsal komplikasyonların belirleyicisi olarak bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Preoperatif $FEV_1 < \%30$ olan hastaların solunumsal morbiditesi %43 kadar yüksek iken, $FEV_1 > \%60$ olan hastaların morbidite hızı %12 bulunmuş (34). Licker ve arkadaşları da en iyi cutoff değerinin %60 olduğunu doğruladılar (35). FEV_1 preoperatif değerlendirmede öncelikli spirometrik ölçüm haline gelmiştir (19).

Güncel rehberler, FEV_1 düzeyi pnömonektomi için 2L (veya $> \%80$ beklenenin) ve lobektomi için 1.5L olan olguların işlemleri tolere edebileceğini bildirmektedir (19,20,33).

Ancak bunlara rağmen kılavuzlar seçili hastalarda FEV_1 'in önemli rollerini sorguluyor. KOAH da lobar volüm küçültme etkisi nedeniyle tahmini komplikasyonları öngörmeye kısıtlı rolü olduğunu göstermiştir. Akciğer kanseri olan ve orta-ağır KOAH hastalarında en fazla etkilenmiş parankimin rezeksiyonu ile solunum mekanikleri ve elastik recoil de düzelme sağlayabilir. Birkaç çalışmada minimal kayıp veya lobektomi sonrası 3-6 ayda solunum fonksiyonlarında düzelebilecek bozulma olabileceğini bildirmişlerdir. ACCP bu birleşik operasyonu tümörün amfizemli üst lobda yerleşik

olduğu ve postoperatif tahmini FEV₁ ve DLCO düzeylerinin her ikisi beklenenene göre >%20 olan olgularda düşünülmesini önermektedir (19).

Arteriyel kan gazları genellikle DLCO ölçümü ya da kardiyopulmoner egzersiz testleri sırasında analiz edilir. Hiperkapni herhangi bir nedenle solunum yetmezliğinin indikatörüdür. Bu hastalar da majör akciğer rezeksiyonu düşünülmemeli (21).

Postoperatif Tahmini Akciğer Fonksiyonları

Preoperatif akciğer fonksiyonlarının ölçümleri sonucu düşük risk grubuna girmeyen (FEV₁ ve DLCO <%80) olgulara postoperatif tahmini akciğer fonksiyonlarının hesaplanması için ileri testler yapılmalıdır (19,36).

Tahmini postoperatif (PPO) FEV₁ değeri anahtar parametredir. FEV₁ değeri normal olan operasyon öncesi hastaların %40'ında DLCO sonuçları bozuk bulunmuştur. Bu nedenle mutlaka PPO FEV₁ ve PPO DLCO değerlendirilmelidir. Pnömonektomi ve lobektomide farklı formüller uygulanır (19).

Lobektomide anatomik metod kullanılıyor.

Bu oran rezeke edilecek segment sayısı üzerinden hesaplanabilir.

$$PPO\ FEV_1 = \text{Preoperatif } FEV_1 \times (1 - y/z)$$

$$PPO\ DLCO = \text{Preoperatif } DLCO \times (1 - y/z)$$

Bu formülde post-bronkodilatör FEV₁ dikkate alınmalıdır.

z: total fonksiyonel segment sayısı

y: rezeke edilmesi planlanan fonksiyonel segment (veya obstrükte olmayan segment) sayısını ifade etmektedir.

Pnömonektomi; Kantitatif radyonüklid perfüzyon sintigrafisi ile perfüzyon metodu kullanılır.

$$PPOFEV_1 = \text{Preoperatif } FEV_1 \times (1 - \text{rezeke akciğerin total perfüzyona oranı})$$

$$PPODLCO = \text{Preoperatif } DLCO \times (1 - \text{rezeke akciğerin total perfüzyona oranı})$$

*Preoperatif FEV₁ için ölçülen en iyi postbronkodilatör değer alınır.

$$PPO\ FEV_1\ PPO\ DLCO\ \text{yüzdesi } (\%PPO)$$

$$\%PPO\ FEV_1 = (\text{Hesaplanan } PPOFEV_1 / \text{tahmini normal } FEV_1) \times 100$$

$$\%PPO\ DLCO = (\text{Hesaplanan } PPO\ DLCO / \text{tahmini normal } DLCO) \times 100$$

PPO FEV₁ ve PPO DLCO >%60 olan hastalar için operatif risk kabul edilebilir. Bu kriterleri karşılamayan hastalarda egzersiz kapasitesi gibi ek değerlendirmeler önerilir (19).

PPO FEV₁ ve PPO DLCO <%60 ancak her ikisi de %30'dan büyük ise, düşük teknolojili egzersiz testleri önerilir (merdiven çıkma veya shuttle walk)

PPO FEV₁ veya PPO DLCO <%30 Klasik KPET ile V02 max önerilir (19).

Örnek: Akciğer sol üst lob tümörü olan olgumuzun SFT ve DLCO değerleri aşağıdaki gibidir.

	Ref	Pre	Pre%Ref	Post	Post%Ref	%Değişiklik
FEV ₁ (L)	3.44	1.25	36	1.25	36	0
DLCO	9.81	5.05	51			

Hastanın 5mCi Tc99m-MAA IV bolus enjeksiyonundan sonra anterior, posterior perfüzyon sintigrafisinde sağ ve sol posterior oblik pozisyonlarda alınan statik görüntülerin değerlendirilmesinde geometrik ortalama sağ akciğer %85.2, sol akciğer %14.3 bulunmuş

PPOFEV₁ = Preoperatif FEV₁ *x (1-rezeke akciğerin total perfüzyona oranı)

PPOFEV₁ = 1.25 x (1-0.143) = 1.075

%PPOFEV₁ = (1.075/3.44) x 100 = % 31.25

PPODLCO = 5.05 x (1-0.143) = 4.3

%PPDLCO = (4.3/9.81) x 100 = %44.27

Egzersiz Testleri

Bu testler genellikle pnömonektominin preoperatif değerlendirilmesinde uygulanır. Test sırasında dispne oluşması, pulmoner vasküler rezistansta artış ve maksimal oksijen uptake'inde azalma gibi durumlara göre değerlendirme yapılır. Egzersiz testlerinde merdiven çıkmaktan, anaerobik eşik, oksijen tüketimi ve başarılabilen iş düzeyi ölçümlerini içeren kompleks kardiy pulmoner egzersiz testine kadar birçok şekilde olabilir (19). **Tablo 1**'de egzersiz testlerine göre perioperatif riskler görülmektedir (**Tablo 1**) (21).

Merdiven tırmanma testi hastaların değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılan geleneksel bir testtir. Klinik egzersiz testlerinin en basit ve ekonomik olanıdır. Operasyon sonrası komplikasyon olasılığını değerlendirmek amacıyla pratik olması nedeniyle kullanılmaktadır (37). Standardizasyonu kötü olmasına rağmen akciğer rezeksiyonu için yüksek riskli olguları belirleyebilmektedir. Merdiven çıkma testinin standart bir uygulaması yoktur. Hastada baş dönmesi, yorgunluk, göğüs ağrısı veya nefes almada güçlük oluşuncaya kadar merdiven çıkması istenir. Yapılan çalışmalarda iki kat merdiven çıkamayan olgularda operasyon sonrası komplikasyon gelişme riski çıkabilenlere göre belirgin fazladır. KOAH'lı hastalarda merdiven çıkma testi sonuçları ile bisiklet ergometresinde ölçülen maksimal oksijen tüketimi arasında

Tablo 1: Aerobik fiziksel kapasite ve perioperatif risk

KPET pik VO2	Merdiven	Mekik	MET	%Kalp hızı *rezervi	Borg skalası	Perioperatif risk
>20 ml/kg/min	22 m (6 kat)	>600 m	>6	>85	18–20	Düşük
15–20	8–20 m (3–4 kat)	400 m	3–6	60–85	14–17	Orta
10–15			3	40–60	6–13	Yüksek
<10	3–5 m (1 kat)		<3	<40	<6	Çok yüksek

*Kalp hızı rezervi = (KH egzersiz- KH istirahat) (Maksimum kalp hızı-istirahat kalp hızı) Max kalp hızı = 220-yaş.

yüksek korelasyon ($r=0.7$) olduğu bildirilmiştir (40). Olgularda test süresince ortaya çıkan iş gücü ve VO2 max değerleri aşağıdaki formüller ile hesaplanır (38,39).

$$\text{İş (W)} = \text{Basamak yüksekliği (cm)} \times \text{Basamak sayısı/dk} \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times 0.1635$$

$$\text{VO2 max (ml/dk)} = (5.8 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}) + 151 + (10.1 \times \text{W})$$

Hastalar 22 metreden fazla rahatsızlık hissetmeden merdiven çıkabiliyorlarsa pulmoner rezeksiyon uygulanabilir (19).

Mekik testi (Shuttle walk test) Progresif olarak yürüme hızının artırıldığı bir koridor testidir ve iki tipi vardır. Bu test, tepe oksijen tüketimi (Pik VO2) tayini için kullanılabilir ve korelasyonu 6DYT'ye göre daha iyidir (40). Eğer hasta 400 metreyi sorunsuz tamamlıyor ise cerrahi uygulanabilir. 25 shuttle (250 metre) tamamlıyor ise $\text{VO}_2\text{max} < 10\text{ml/kg/min}$ olabilir ileri test KPET ile VO_2max değerlendirmesi gerekir (19).

Kardiopulmoner egzersiz testi(KPET) egzersiz toleransının mekanizmalarını ve intoleransın nedenlerini araştırmada günümüzde altın standart olarak kullanılır (41). KPET rehabilitasyon ve egzersiz programlarının hazırlanmasında, cerrahi öncesi ve sonrası değerlendirmede kullanılır. KPET'in amacı egzersize katılan organlara belirli bir miktar stres uygulamaktır. Bu nedenle test sırasında büyük kas gruplarının, özellikle alt ekstremitte kaslarının kullanıldığı egzersizler tercih edilir. KPET ile maksimal oksijen tüketimi (VO_2max) ölçümü; postoperatif morbidite ve mortalitenin belirlenmesinde en yararlı testtir (42).

KPET ile

1. Maksimum aerobik kapasite (VO_2max); iş oranına rağmen en yüksek oksijen alımı, egzersize cevap olarak radyorespiratuar limit (43).

VO_{2max} erkek = Boy (cm) - yaş (yıl) \times 20

VO_{2max} kadınlar = yükseklik (cm) -age (yıl) \times 14

$VO_{2max} > 20$ mL/kg/dk (veya $> \%75$) düzeyine ulaşabilen tüm olgular kabul edilebilir bir postoperatif komplikasyon oranına sahip olacaktır.

$VO_{2max} < 10$ mL/kg/dk olan (veya $< \%35$ beklenenin) olgular için en iyi yöntem cerrahi dışı tedavilerdir.

VO_{2max} düzeyi 10–20 mL/kg/dk arasında olan olgularda tahmini postoperatif VO_{2max} hesaplanmalıdır.

Eğer postoperatif tahmini $VO_{2max} < 10$ mL/kg/dk (veya $\%35$ beklenenin) olan olgular için cerrahi dışı tedavilerin uygulanması önerilir. Bununla birlikte postoperatif tahmini VO_{2max} düzeyi > 10 mL/kg/dk olan (veya $\%35$ beklenenin) olgularda cerrahi bütünüyle kontrendike değildir. Bu olgularda postoperatif tahmini FEV_1 veya DLCO'nun herhangi birisi beklenen değere göre $< \%30$ olduğunda gelişebilecek yüksek komplikasyon riskini tam olarak anladıktan sonra bu karar verilmelidir (43,44).

2. Anaerobik eşik (AT): Anaerobik yolun kullanılmaya başlandığı nokta anaerobik threshold (AT) noktası ya da laktat eşığı olarak tanımlanmaktadır. Test sırasında alınan oksijen miktarı ile verilen karbondioksit miktarı eşitlenip VCO_2 'nin artmaya başladığı noktayı ifade etmektedir. AT burada alınan ya da tüketilen oksijen miktarı ile ifade edilmektedir ($ATVO_2$) ve noninvaziv olarak V- slope yöntemiyle ölçülebilmektedir. AT'yi belirlemek için VE/VCO_2 , VE/VO_2 , VCO_2/VO_2 , $PETCO_2$, $PETO_2$ kullanılabilirse de en uygun olanın VE/VO_2 olduğu belirtilmektedir. Pik VO_2 değeri yaş, boy, cinsiyet, kilo, kondüsyon, beden kitle indeksi, yapılan egzersizin türü, motivasyon ve çeşitli hastalıklar ile etkilenmektedir (45). AT 11 ml/kg/min ve 8 ml/kg/min dan düşük olması postoperatif kötü prognoz göstergesidir (46,47).

3. Solunum değişim oranı - VCO_2 ve VO_2 arasındaki oran solunum değişim oranı (RER) olarak bilinir. Hasta eforunu doğru şekilde gösteren parametredir. Pik değeri ≥ 1.10 hasta eforunun mükemmel olduğunu gösterir (45).

4. Oksijen sunumu; kalbin her atımda pulmoner kan akımına atılan ve periferik dokulara verilen oksijen miktarı. VO_{2max} 'ın kalp hızına oranı (VO_{2max}/HR) (45), Bu oranın $\%80$ 'den yüksek değerleri normaldir. Düşük değerler sol ventrikül fonksiyonunun iyi olmadığını gösterir (27).

5. VE/VCO_2 ; Anaerobik eşik de (≥ 34) yüksek değerler gaz değişim anormalliğini gösterir (51).

6. Oksijen desatürasyonu; Egzersiz sırasında $\%4$ 'den fazla düşme postoperatif komplikasyon oranının yüksek olduğunu gösterir.

KPET ameliyat sonrası beklenen sonuçlar hakkında adil bilgi verir (49).

Testlerin kombine değerlendirmesi **Şekil 1**'de görülmektedir (48). Rehberler de öncelikle kardiyak değerlendirmenin yapılması önerilir. Sonraki basamak solunum fonksiyon testleri ve DLCO değerlerinin saptanmasıdır. Preoperatif FEV₁ değeri >%80 olan akciğer fonksiyonları korunmuş ve eşlik eden başka hastalığı olmayan olgular pnömonektomi işlemini tolere edebilir. FEV₁ ve DLCO değerinden herhangi biri <%80 ERS/ESTS rehberinde KPET yapılması önerilir. Zirve VO₂ değeri <%35 olan hastalarda cerrahi tedavinin dışlanması, >%75 üzerinde ise pnömonektomiye kadar rezeksiyonun yapılabileceği, %35–75 arasında ppoFEV₁ ve ppoDLCO bakılması önerilir. Diğer rehberlerde ise tüm hastalarda Ppo FEV₁ ve PPO DLCO ölçümlerinin algoritma başında yapılması, VO₂ max'ın bu parametrelerden birisinin %60'ın altında olduğunda yapılması önerilir.

Rezektabl akciğer kanseri olguları cerrahi olarak tedavi edilmediğinde tedavinin tam yapılmadığı düşünülürse, cerrahi işlemi tolere edebilecek olguları belirlemek için her türlü çaba harcanmalıdır. Güncel önerilere uyulması olgular için gereksiz risklerden kaçınılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Damhuis RA, Schütte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 7-10.
2. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2051-6.
3. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016; 117: 601-9.
4. Haithcock BE, Feins RH. Complications of pulmonary resection. In: Shields TW, Locicero J, Reed CE, Feins RH, editors. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2009. p. 551-9.
5. Rasheed SA, Govindan R. Preoperative evaluation of patients for thoracic surgery. *Open Access peer-reviewed chapter* 2012.
6. O'Donohue W. Postoperative pulmonary complications. *Postgrad Med* 1992; 91: 167-75.
7. Miserocchi G, Beretta E, Rivolta I. Respiratory mechanics and fluid dynamics after lung resection surgery. *Thorac Surg Clin* 2010; 20: 345-57.
8. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax* 2007; 62: 991-7.
9. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 70-3.
10. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Stanley RA, Khakwani A, Hubbard RB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* 2013; 68: 826-34.

11. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 875-81.
12. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 325-32.
13. Spyrtos D, Zarogoulidis P, Porpodis K, Angelis N, Papaiwannou A, Kioumis I, et al. Preoperative evaluation for lung cancer resection. *J Thorac Dis* 2014; 6: S162-S6.
14. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi Ek - Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi* 2006; 7; 2.
15. Gonzalez-Aragoneses F, Moreno-Mata N, Simon-Adiego C, Peñalver-Pascual R, Gonzalez-Casaurran G, Perea LA. Lung cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 266-71.
16. Jaklitsch MT, Mery CM, Audisio RA. The use of surgery to treat lung cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2003; 4: 463-71.
17. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340: 937-44.
18. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2011; 32: 773-82.
19. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e166S-90S.
20. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemoradiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
21. Licker M, Triponez F, Diaper J, Karenovics W, Bridevaux PO. Preoperative evaluation of lung cancer patients. *Curr Anesthesiol Rep* 2014; 4: 124-34.
22. Cerfolio RJ, Minnich DJ, Bryant AS. General thoracic surgery is safe in patients taking clopidogrel (Plavix). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 970-6.
23. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 199-203.
24. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, Halgren LA, Wigle DA, Allen MS, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 445-8.
25. Ferguson MK, Celauro AD, Vigneswaran WT. Validation of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 598-602.
26. Salati M, Brunelli A. Risk stratification in lung resection. *Curr Surg Rep* 2016; 4: 37.
27. Roy MP. Preoperative pulmonary evaluation for lung resection. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018; 34: 296-300.
28. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003; 123: 2096-103.
28. Boushy SF, Billig DM, North LB, Helgason AH. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971; 59: 383-91.
29. Colman NC, Schraufnagel DE, Rivington RN, Pardy RL. Exercise testing in evaluation of patients for lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 604-6.
30. Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, Murray GF, Lucas CL, Wilcox BR. Elective pulmonary lobectomy:

- factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 349-52.
31. Boysen PG, Block AJ, Moulder PV. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 813-5.
 32. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, Castle JR, Wynne JW. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 379-87.
 33. British Thoracic Society; Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. *BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with cancer for surgery*. *Thorax* 2001; 56: 89.
 34. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR Jr, Harpole DH, D'Amico TA, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1044-51.
 35. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, Spiliopoulos A, Ellenberger C, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1830-7.
 36. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM; American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123: 105S.
 37. Girish M, Trayner E Jr, Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptomlimited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complication after high-risk surgery. *Chest* 2001; 120: 1147-50.
 38. Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing: A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1993; 104: 1378-83.
 39. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774-9.
 40. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
 41. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009; 77: 3-17.
 42. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J* 2007; 83: 675-82.
 43. Agnew N. Preoperative cardiopulmonary exercise testing. *Continuing Educ Anaesth Crit Care Pain* 2010; 10: 33-7.
 44. Loewen GM, Watson D, Kohman L, Herndon JE 2nd, Shennib H, Kernstine K, et al. Cancer and Leukemia Group B. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 619-2.
 45. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 191-225.
 46. Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, Roberts DR, Randles D, Renton M, et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg* 2010; 251: 535-41.
 47. Wilson RJ, Davies S, Yates D, Redman J, Stone M. Impaired functional capacity is associated with all cause mortality after major elective intra abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2010; 105: 297-303.
 48. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
 49. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, Weyant RJ, Tobias J, Luketich JD, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 328-32.

Erken Evre Akciğer Kanseri Yaklaşımı: Cerrahi Bakış Açısı

Çağatay Tezel
İlker Kolbaş

Dünya genelinde kanser görülme oranları ve kansere bağlı ölümler gün geçtikçe artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci sırada kansere bağlı ölümler görülmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı son verilere göre akciğer kanseri her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde dünya genelinde en sık görülen kanserdir. Dünyada kansere bağlı ölümler, her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde en sık ölüme neden olan kanser tipi yine akciğer kanseridir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde, akciğer kanserinin yılda yaklaşık 234.000 kişide teşhis edildiği tahmin edilmektedir ve yaklaşık 154.000 ölüme neden olmaktadır (3), benzer şekilde Avrupa Birliği'nde verilerine yaklaşık 310.000 yeni akciğer kanseri olgusu ve akciğer kanserine bağlı yaklaşık 265.000 ölüm vakası tespit edilmiştir (2). ABD'de yetişkin hastalarda tedavi edilen kanser vakaları nüfusun yüzde 4'ünü oluşturur, yaklaşık 384.000 akciğer kanseri olgusu vardır ve bu sayı giderek artmaktadır (4). Akciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (5). International Agency for Research on Cancer (IARC) verilerine göre erkeklerde Türkiye'de de akciğer kanseri insidansı 21.170 (%24.7) ile ilk sırada görülmektedir. Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen malignite iken, kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (2).

Akciğer kanserli hastaların büyük kısmı tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak iki gruba ayrılır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2015 yılında yayınlanan sınıflamasına göre akciğer tümörlerinin %90–95'ini karsinomlar oluştururken, %5'ini bronşiyal karsinoidler, %2–5'ini ise mezenkimal tümörler ve diğerleri oluşturur (6). Karsinomlar içinde en sık görülenleri skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom

ve küçük hücreli karsinomdur (7). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde genel sağ kalımın %53.2'ye, yaygın hastalıkta da sağ kalımın %38.5'e ulaştığı bildirilmiştir (8).

Evre I ve II küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahidir (9,10). Cerrahiye bağlı hastalarda pulmoner ve vasküler rezervde azalma olacağından evreleme yapıldıktan sonra cerrahiye uygun hastalar kardiyak ve pulmoner kapasite açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Pulmoner kapasitenin değerlendirilmesi, zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nin ölçümüyle yapılır. Akciğer fonksiyonu açısından sınırdan geçen hastalara maksimal oksijen tüketim hızı (VO2maks) testi yapılabilir. Kantitatif akciğer sintigrafisi, 6 dakika yürüme testi, merdiven çıkma testi gibi diğer yardımcı testler mevcuttur (11,12).

Hastalığın evrelemesinde karaciğer ve adrenal bezleri de içerecek şekilde toraks ve üst batin BT (bilgisayarlı tomografi) çekilmelidir (10). Evreleme için daha yaygın kullanılan ve duyarlı olan ve PET/BT preoperatif metastatik hastalık hakkında daha doğru bilgi verir (10). Cerrahi değerlendirme için yapılan PET/BT veya BT operasyondan önceki 60 gün içinde çekilmiş olmalıdır (9). Beyin metastazı değerlendirmesinde MRG (manyetik rezonans görüntüleme) daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve unutulmamalıdır ki Evre I-II olgularda %4 oranında beyin metastazı tespit edilebilmektedir (10). Sürrenal metastaz düşünülen olgularda üst abdomen MR metastaz taraması için önerilmektedir (9,10).

Evre I, II, seçilen Evre III ve oligometastatik Evre 4 olgularda tedavi cerrahi rezeksiyondur (9,10). Rezeksiyona uygun olmayan hastalar için SABR, radyofrekans ablasyon, kriyoterapi gibi lokal tedavi yöntemleri uygulanabilir. Yüksek riskli hastalarda radyoterapiyi de içeren multidisipliner yaklaşım uygulanabilir (9). Klinik evreleme ve operasyon öncesi değerlendirmeden sonra uygun olan hastalarda en uygun tedavi cerrahidir (10). Akciğer kanseri cerrahi tedavisinde amaç komplet anatomik rezeksiyondur. Bütün hastalara preoperatif dönemde bronkoskopi yapılması önerilir (9). Tümör dokusunun tamamen rezeke edilememesi, hastanın yaşam kalitesini bozar ve onkolojik açıdan yarar sağlamaz. Tanısı olmayan hastalarda rezeksiyon öncesi tanı wedge veya iğne biyopsisi ile yapılmalıdır (9). Akciğer kanseri operasyonunda gerekiyorsa intraoperatif tanı ve evreleme yapılarak, rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilebilir. Preoperatif tanısı olmayan ve nonpalpabl nodüller ve buzlu cam lezyonlarda, preoperatif tel yerleştirme, boya veya nükleer izotop enjeksiyonu veya intraoperatif ultrasonografik görüntüleme ile nodül lokalizasyonu başarılı bir şekilde yapılabilir (13,14). Bu sayede tanısız lezyonlar için gereksiz parankim kaybından kaçınmak mümkün olmaktadır.

Bütün karsinomların primer tümörden başlayarak lokal invazyon; lenfatik ve hematogen yolla da metastaz yaptıkları bilinmektedir. Lenfatik dolaşım bronşlardan

hilusa, oradan da mediastinal lenf nodlarına doğru tek yönlü akım şeklinde izlenmektedir, ancak %25 hastada skip metastaz izlenebilir (11). Bu nedenle rezeksiyon öncesi mediastinal lenf nodu evrelemesi rutin olarak uygulanmalıdır (15). Mediastinal lenf nodu örnekleme endikasyonları; santral tümör, göğüs duvarı invazyonu yapmış periferik tümör, pnömonektomi gereksinimi, multipl genişlemiş N1 lenf nodu, 1 cm'den büyük mediastinal lenf nodu veya PET pozitif mediastinal lenf nodu olarak sayılabilir (16). Santral tümör veya N1 düzeyinde patolojik lenf nodu olan olgularda N2/N3 hastalık olasılığı arttığından pre-operatif evreleme önerilir. Mediastinal lenf nodu evrelemesi mediastinoskopi, mediastinotomi, EBUS, EUS ve BT eşliğinde iğne biyopsisi ile yapılabilir (9).

Akciğer kanseri nedeniyle ilk başarılı pnömonektomi operasyonu Graham tarafından 1933 yılında gerçekleştirildi (17). Sonraki dönemlerde kanser cerrahisinde lobektominin ve pnömonektominin sağkalıma etkisi benzer bulundu ve parankim koruyucu cerrahi popülerlik kazanmıştır (18). Pnömonektomi oranları her geçen yıl azalırken lobektomiyle kıyaslanıldığında sublobar rezeksiyon oranları da artış göstermektedir (8), bununla birlikte halâ küçük hücreli dışı akciğer kanserinde altın standart tedavi lobektomidir (19). Sleeve lobektomiler cerrahi sınır negatif kalmak şartıyla pnömonektomiye tercih edilir (9). Erken evre (Evre I ve II) KHDAK'de cerrahi tedavi kür sağlamaktadır (20–22). Cerrahi rezeksiyon ven, arter ve bronşun sırasıyla divize edilerek kitlenin lobla birlikte anblok çıkartılır. Operasyon esnasında en az üç N2 lenf nodu istasyonu olmak üzere N1-N2 lenf nodları rutin olarak örneklenmeli ve/veya diseke edilmelidir (9). Sağ taraf lezyonlarda 4, 7, 10 no'lu ve sol taraf lezyonlarda 5, 6, 7 no'lu lenf nodlarının örnekleme/diseksiyonu önerilmektedir (23). Lenf nodu diseksiyonunun evre I olgularda sağkalıma etkisi yokken evre II olgularda lenf nodu örneklemesine göre sağkalıma katkı sağlamaktadır (24).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla akciğer kanseri cerrahisinde sublobar rezeksiyonlar T1 tümörlerde lobektomiye alternatif olarak görülmeye başlanmıştır. Sublobar rezeksiyon uygulanacak olgularda anatomik rezeksiyon olduğundan segmentektomi birinci tercihtir. Endikasyonlar saf adenokarsinom in situ patoloji, nodülün %50'sinden fazla buzlu cam görünümde olması ve radyolojik olarak doubling time'in 400 günden uzun olması olarak sayılabilir (9). Sublobar rezeksiyon (wedge veya segmentektomi) yapılacaksa cerrahi marjin 2 cm'den fazla veya tm çapından fazla olmalıdır (9). Sublobar rezeksiyonlarda da N1-N2 lenf nodları örneklenmelidir (9). Segmentektomi, 1995 lung cancer study çalışmasında 3cm den küçük olan KHDAK tümörlerinde lobektomi yerine sınırlı akciğer rezeksiyonu yapılan olgularda lokal nüks oranının 3 kat, kansere bağlı ölüm oranlarının %50 arttığı izlenmiştir ancak bu çalışmada hem wedge rezeksiyonlar hem de segmentektomi yapılan olgular çalışmaya dahil edilmiştir (25). Fan ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analiz de ve

tümör boyutu 2 cm'den küçük olan hastalarda lobektomi ve segmentektominin sağkalım üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (26). Kodama ve ark.nın çalışmasında, cT1aN0M0 küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda segmentektomi ve lobektomi yapılan vakalarda lokorejyonel nüksüz sağkalım arasında fark bulunmamıştır (27). Bu bulgularla cerrahi uygun olgularda, nodal tutulumu olmayan 2 cm'den küçük tümörler için segmentektomi, daha büyük çaplı tümörler için lobektomi tercih edilmelidir (28).

Akciğer rezeksiyonları geleneksel torakotomi veya minimal invaziv cerrahi yöntemle uygulanabilir. Cerrahi veya anatomik kontrendikasyon yok ise VATS ve minimal invaziv cerrahi tercih edilmektedir (9). 1992'de Lewis ve ark.nın bildirdiği VATS lobektomi serisiyle (29) gündeme gelen torakoskopik lobektominin güvenilirliği ve etkinliği geniş retrospektif çalışmalarla desteklenince hızla popülerlik kazanmaya başladı (30). Torakoskopik yaklaşımda torakotomiye kıyasla azalmış kan kaybı, pulmoner komplikasyonlar, hastanede yatış süresi, postoperatif dönemde daha az ağrı ve narkotik ihtiyacı ve torakotomi ile lobektomide benzer onkolojik sonuçlarla uygulanan bir yaklaşımdır (11,31). Minimal invaziv cerrahi yöntemleri daha az travmatik olmaları sayesinde morbid, pulmoner fonksiyonları bozulmuş hastalarda cerrahiye olanak sağlamıştır (11). Kanser ve Lösemi Grubu B (CALGB) 39802 çalışmasında, VATS lobektomi tekniği: kot ekartörü kullanılmaması; yapılan yardımcı torakotominin 8cm'den küçük olması; lob için ven, arterler ve bronşun ayrı ayrı diseksiyonunun yapılması; standart lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu yapılması olarak tanımlanmıştır (32). Geleneksel torakotomi ile yapılan sublobar rezeksiyonların olumlu sonuçlarının yanına torakoskopik rezeksiyonun artıları da eklenmiş (30) ve artan deneyimlerle başarılı göğüs duvarı rezeksiyonu, bronkoplastik sleeve rezeksiyon ve pulmoner arteriyoplasti yapılabilir hale gelmiştir (33–36). Robotik cerrahi minimal invaziv toraks cerrahisinde daha iyi manevra, üç boyutlu görüntü vermesine rağmen, yüksek maliyet ve dokusal geribildirim olmaması nedeniyle yaygın kullanıma geçememiştir (37).

Bütün akciğer kanserli vakaların yarısından fazlası 65 yaş üstüdür ve yaş arttıkça eşlik eden komorbid hastalıklarda da artış izlenmektedir bu nedenle bu nedenle ileri yaş grubunda minimal invaziv cerrahi teknikler tercih edilmelidir (11).

Küçük hücreli akciğer kanseli olguların %5'inden azı evre 1 de yakalanır (4). T1-2 N0 olgular yanı sınırlı evre hastalıkta, standart evrelemeden sonra lobektomi ve lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Hastalar operasyon sonrası adjuvan tedavi için değerlendirilmelidir. Evresi T1-2/N0'ı aşan küçük hücreli akciğer kanserinde cerrahi tedavinin faydası gösterilememiştir.

Rezeksiyon yapılan küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda patolojik evre Ib ve daha ileri evrelerde adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır (9,10). Güncel

literatürlerde tedavi alamayan hastalarla kıyaslandığında cerrahi veya radyoterapi alan hastalarda sağkalım anlamlı olarak fazla iken Evre I hastalıkta cerrahi ve radyoterapi alan hastalarda sağkalım arasında fark olmadığı bildirilmiştir, ancak bu çalışmada bildirilen radyoterapi gruptaki hastaların patolojik tanılarının olmadığından hastaları cerrahi sonrası patolojik tanı alan küçük hücreli akciğer kanserli hastalarla kıyaslanması tam olarak tedaviye bağlı doğru sağkalım net olarak vermemektedir (8). Elimizdeki verilerle hâlâ erken evre akciğer kanserinde küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavide tartışılması gereken hastalarda vasküler ve respiratuvar volümde en az kayıpla yapılabilecek rezeksiyon sınırını tercih etmektir. Günümüzdeki gelişmeler ve artan tecrübeyle azalan operasyon mortaliteleri lobektomi için %1'e, pnömonektomi için %3'e kadar gerilemiştir, minimal invaziv cerrahi seçenekleri uygun hastalarda postoperatif düşük morbidite oranları ile cerrahi tedavide öncelikle tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Köksel O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve karsinogenez. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. *Göğüs Cerrahisi*. 2nd ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 1029-44.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359-86.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7.
4. Pozo CL, Morgan MA, Gray JE. Survivorship issues for patients with lung cancer. *Cancer Control* 2014; 21: 40.
5. Cruz CSD, Tanoue L, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605-44.
6. Zeren EH, Gumurdulu D. Akciğer kanseri patolojisi. In: Yüksel M, Balcı AE, editors. *Göğüs Cerrahisi "Kırmızı Kitap"*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. p. 389-98.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60.
8. Boyer MJ, Williams CD, Harpole HD, Onaitis MW, Kelley MJ, Salama JK. Improved survival of stage I non-small cell lung cancer: A VA central cancer registry analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1814-23.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical practice guidelines in oncology*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed Feb 10, 2020.
10. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: 278-313.
11. McNamee CJ, Strauss GM, Sugarbaker DJ. Akciğer kanseri genel bakış. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, editors. *Erişkin Göğüs Cerrahisi*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011; 60: 508-22.

12. Ergönül AGÇ. Küçük hücre dışı akciğer kanserinin cerrahi tedavisi. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. *Göğüs Cerrahisi*. 2nd ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013; 76: 1093-101.
13. Bellomi M, Veronesi G, Trifirò G, Brambilla S, Bonello L, Preda L, et al. Computed tomography-guided preoperative radiotracer localization of nonpalpable lung nodules. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1759-64.
14. Kondo R, Yoshida K, Hamanaka K, Hashizume M, Ushiyama T, Hyogotani A, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of pulmonary ground-glass opacities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 837-42.
15. Mentzer S. Mediastinal staging prior to surgical resection. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 6: 152-65.
16. Abbott DE, Varghese TK, Liptay MJ. Mediyastinoskopi ve yeniden evreleme. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L, editors. *Erişkin Göğüs Cerrahisi*. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p. 523-9.
17. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 1933; 101: 1371-4.
18. Kittle CF. The history of lobectomy and segmentectomy including sleeve resection. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10: 105-30.
19. McCloskey P, Baldury B, Van Schil PE, Faivre-Finn C, O'Brein M. Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1555-64.
20. Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with Stage IIIA non-small cell lung cancer from N2 disease: Who returns to the surgical arena and who survives. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 912-20.
21. Selek U, Chang JY. Evolution of modern-era radio therapy strategies for unresectable advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer management* 2013; 2: 213-5.
22. Kozower BD, Larner LM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer, 3rd ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: 369-99.
23. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004699.
24. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 662-70.
25. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trail of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
26. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 661-8.
27. Kodama K, Higashiyama M, Okami J, Tokunaga T, Imamura F, Nakayama T, et al. Oncologic Outcomes of Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical T1a N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 504-11.
28. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
29. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 421-6.
30. Tuminello S, Liu B, Wolf A, Alpert N, Taioli E, Flores RM. Comparison of in-hospital and long-

- term outcomes of sublobar lung cancer surgery by vats and open techniques. Am J Clin Oncol* 2018; 41: 1149-53.
31. Ghaly G, Kamel M, Nasar A, Paul S, Lee PC, Port JL, et al. Video-assisted thorascopic surgery is a safe and effective alternative to thoracotomy for anatomical segmentectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 465-72.
 32. Swanson SJ, Herndon JE II, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ Jr, Green MR, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802—a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4993-7.
 33. Hennon MW, Dexter EU, Huang M, Kane J, Nwogu C, Picone A, et al. Does thorascopic surgery decrease the morbidity of combined lung and chest wall resection? *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1929-35.
 34. Berry MF, Onaitis MW, Tong BC, Balderson SS, Harpole DH, D'Amico TA. Feasibility of hybrid thorascopic lobectomy and en-bloc chest wall resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 888-92.
 35. Li Y, Wang J. Video-assisted thorascopic surgery sleeve lobectomy with bronchoplasty. *World J Surg* 2013; 37: 1661-5.
 36. Yu DP, Han Y, Zhao QY, Liu ZD. Pulmonary lobectomy combined with pulmonary arterioplasty by complete video-assisted thoracic surgery in patients with lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6061-4.
 37. Sihoe ADL. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thorascopic surgery. *J Thorac Dis* 2014; 6: 604-17.

Erken Evre Akciğer Kanseri Yaklaşımı: Radyasyon Onkolojisi Bakış Açısı

Şükran Ülger

Akciğer kanseri dünyada görülen kanser ölümlerinde üst sıralarda yer almaktadır (1). Akciğer kanserlerinin %15'ini küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK), %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır (1). Erken evre KHDAK'inde cerrahi ve gelişen radyoterapi teknikleri ile yüksek kür sağlanabiliyorken, erken evre (toraksa sınırlı) KHAK'nde gelişen kemoterapi (KT) ve RT uygulamalarına rağmen kür oranları biraz daha düşük olmaktadır.

Erken Evre (Sınırlı Hastalık) Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Radyoterapi

Torakal Radyoterapi

Küçük hücreli akciğer kanseri çok hızlı proliferasyon ve erken yayılım ile karakterize, KT ve RT ye erken dönemde çok iyi yanıt vermesine rağmen ne yazık ki yüksek kür oranları elde edemediğimiz kanser grubudur. Tanıda ancak %30'u sınırlı hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişen teknoloji ile paralel olarak hem RT hem KT hem de immünoterapideki gelişmeler çok umut verici niteliktedir (2).

Sınırlı-hastalık küçük hücreli akciğer kanseri (SH-KHAK) olarak tanımlanan hasta grubu bir hemitoraksa sınırlı olan, pratik anlamda 'güvenli şekilde bir radyasyon port alanı içerisine dahil edilebilen hastalık olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar sınırlı ve yaygın olarak sınıflandırma yapmak pratik olsa da artık hem American Joint Committee on Cancer (AJCC) hem de International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), KHAK'ninde aynı KHDAK gibi artık Tümör, Nod, Metastaz

(TNM) ile evrenmesini önermektedirler. Sınırlı hastalık grubunu evre 1, 2 ve 3 oluşturmaktadır. Çok erken evre (T1-2N0M0) grubunda cerrahi ya da stereotaktik beden radyoterapisi de etkin tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Genel anlamda SH-KHAK'inde sistemik KT'ye torakal RT eklenmesi ile elde edilen yüksek sağkalım oranları bu hasta grubunda definitif torakal RT'nin rolünü netleştirmiştir (3).

Pignon ve Warde tarafından 1992 yılında yayınlanan, toplam 27 çalışma analizini içeren iki meta-analizde definitif torakal RT'nin ilk kez %5.4'lük mutlak sağkalım katkısı sağladığı gösterilmiştir (4,5). Dahil edilen çalışmalar, tanımlanan RT dozu, hedef hacimler ve KT ile zamanlama yönlerinden oldukça farklılık göstermektedir. Günümüze değin yapılan yüzlerce çalışma sonuçlarında da bu iki meta-analizdeki yorum değişmemiş ve definitif torakal RT SH-KHAK tedavisinde standart tedavi olarak yerini korumuştur. Ancak toplam doz, fraksinasyon, hedef hacim ve zamanlama ile ilgili olarak ortak bir kanı halen oluşmamıştır (4,5).

2005 yılında yayınlanan National Cancer Data Base'den alınan 6752 hasta verilerine göre sistemik KT'ye torakal RT eklenmesi ile 5 yıllık sağkalımda anlamlı artış gösterilmiştir (%13.3–%5.4) (3).

Yapılan çalışmalarda torakal RT, KT ile eş zamanlı, ardışık ve alterne olarak kullanılmıştır. Pignon ve arkadaşları tarafından yayınlanan meta-analizde KT ve RT zamanlaması açısından gruplar arası fark görülmemesine rağmen sonraki çalışmalarda eşzamanlı KRT kullanımı ile sağkalımın daha iyi olduğu gözlenmiş ve bir miktar akut toksisite artışı ile birlikte eşzamanlı KRT standart tedavi olarak kabul edilmiştir (6).

Torakal RT'nin ardışık ve eş zamanlı olarak karşılaştırıldığı prospektif randomize, 231 hasta içeren Japanese Clinical Oncology Group Study 9104 çalışmasında her iki kola 1.5 Gy günlük dozdan günde iki kez (hiperfraksiyone) olmak üzere toplam 45 Gy RT uygulanmıştır. Eş zamanlı grupta RT, KT'nin ilk günü başlanmış, ardışık grupta ise iki kür KT sonrasında RT uygulanmıştır. Her iki grupta da KT toplam 4 kür olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda eş zamanlı KRT grubu anlamlı sağkalım avantajı göstermiştir (7).

Küçük hasta grupları içeren farklı çalışmalarda da eş zamanlı KRT ile SH-KHAK'inde yüksek sağkalım oranları tespit edilmiştir. Turisssi ve arkadaşları yayınladıkları çalışmada eşzamanlı KRT ile 4-yıllık sağkalım oranının %36 olduğunu belirtmişlerdir. Eşzamanlı KRT çalışmalarında akut toksisitede (özefajit) artış izlenmiş ancak hem anlamlı sağkalım kazancı hem de toksisitenin tolere edilebilir düzeylerde olması eş zamanlı KRT'yi SH-KHAK'de standart tedavi haline getirmiştir (6).

Sınırlı hastalık KHAK'inde eş zamanlı KRT standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiş olmasına rağmen torakal RT'nin zamanlaması konusunda halen farklı görüşler bulunmaktadır. Bu konunun irdelendiği 1993 yılında yayınlanan National Cancer

Institute çalışmasında tedavinin ilk 3 haftasında dahil edilen torakal RT ile (erken RT grubu), geç RT grubuna göre hem hastalüksız sağkalımda hem da genel sağkalımda anlamlı fark bulunmuştur. Bu konuyu inceleyen çalışmaların dahil edildiği 2006 yılında yayınlanan meta-analizde de KT'nin ilk günü ile RT'nin son günü arasındaki zaman kısalıkça sağkalımda anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Yine 2006 yılında yayınlanan bir başka meta-analizde de erken uygulanan torakal RT'nin hem hastalık kontrolünde hem de sağkalımda önemli katkısı vurgulanmıştır (8). Yakın dönemde (2017) Cancer Care Ontario tarafından kaleme alınan, KHAK'inde tedavi yönetimi konusunda rehber olarak sunulan ve bu konuda pek çok çalışmayı inceleyen yayında da torakal RT'nin mümkün olabilen en erken dönemde tedaviye dahil edilmesi önemle vurgulanmaktadır (6).

Torakal RT ve zamanlama net olmakla birlikte fraksiyon dozu, şema ve toplam doz ile ilgili çok farklı çalışmalar bulunmaktadır. Küçük bir hasta grubunu içeren (26 hasta) çalışmada 60 Gy RT dozu ile gösterilen %96 toraks içi kontrol, etkin hastalık kontrolü için konvansiyonel dozun 60 Gy civarında olması gerektiğini vurgulamıştır (9). Cancer and Leukemia Group B (CALGB) tarafından sunulan faz I çalışmada konvansiyonel olarak 2Gy/gün tedavi ile >70 Gy torakal dozun tolere edilebildiği görülmüştür (10). Bu çalışmanın devamında oluşturulan faz II çalışmada KT ile eş zamanlı olarak uygulanan konvansiyonel 70 Gy RT'nin SH-KHAK'de güvenilir ve etkin olduğu belirtilmiştir. Turissi ve arkadaşları, 1.5 Gy hiperfraksiyondan toplam 45 Gy ile 1.8Gy konvansiyonel fraksiyondan toplam 45 Gy torakal RT dozunu karşılaştırmışlar ve sağkalımın anlamlı olarak hiperfraksiyone kolda yüksek olduğunu görmüşlerdir (11). Tabii ki bu çalışmada kullanılan konvansiyonel doz gerçek anlamda kıyas yapmak için çok yetersiz bir doz olarak gözükmemtedir. Benzer hiperfraksiyon çalışmalarında görülen etkin sonuçlar sonrasında, SH-KHAK'de hiperfraksiyone tedavide (1.5Gy fraksiyondan günde 2 kez tedavi) toplam 45Gy Cancer and Leukemia Group B (CALGB) tarafından, incelenmiş, tolere edilebilen ve etkin olduğu kanıtlanan en yüksek doz olarak belirlenmiştir (12).

Tüm bu çalışmalar, meta-analizler ve tedavi rehberleri ışığında SH-KHAK'de güvenilir ve etkinliği gösterilmiş torakal RT şemaları; konvansiyonel tedavide (2Gy/gün, tek fraksiyon) toplam 60–70Gy, hiperfraksiyone tedavide (1.5 Gy/fraksiyon, günde 2 kez) toplam 45Gy olarak kabul edilmektedir (6). Her ne kadar çalışmalar ve öneriler ışığında hiperfraksiyone tedavi daha önde gözükmemekte ise de hasta uyumu ve toksisite yönlerinden konvansiyonel şema eşdeğer olarak pek çok klinikte uygulanmaktadır.

Erken torakal RT SH-KHAK'inde standart tedavi yaklaşımı olarak önerile de hastaların önemli bir kısmı, bazen tümör büyüklüğu bazen de RT kliniklerine ulaşım zorluğu gibi nedenlerle indüksiyon KT sonrasında RT için yönlendirilmektedir. Bu hastalarda RT hedef alanı eski çalışmalarda pre-KT hacim olarak planlanırken, 191 hastanın

dahil edildiği randomize SWOG çalışmasını da içeren çalışma sonuçlarına göre pre-KT ve post-KT hasta grupları arasında lokal kontrol ve sağkalım farkı görülmemesi, pre-KT geniş hacim tedavisinin ek toksisite dışında bir getirisi olmadığını göstermiştir (13).

Diğer prospektif randomize, faz II ve retrospektif serilerde de post-KT tümör işinlmasının güvenilir olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu hastalarda Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile evrelemenin yapılması ve nodal kontürlemenin de pre-KT PET klavuzluğunda yapılmasının lokal rejyonel kontrolde çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (14–17).

İndüksiyon KT sonrası torakal RT planlanan SH-KHAK hastalarda KT öncesi nodal alan ve KT sonrası tümör hacmi RT için hedef hacim olarak uygulanmaktadır.

Çok erken evre olarak tanımlanan tam evreleme ve mediastinal nodal evreleme sonrasında T1-2N0M0 olarak belirlenen hastalarda cerrahi öne çıkmaktadır. Bu hastalarda lobektomi ve mediastinal nodal örnekleme ya da diseksiyon önerilmektedir (1). Ayrıca cerrahiye komorbidite nedenleri ile gidemeyen hastalarda SBRT ile gösterilen yüksek lokal kontrol oranları bu hasta grubunda SBRT'yi standart tedavi yaklaşımı olarak karşımıza çıkarmaktadır (18).

Profilaktik Beyin Radyoterapi

Küçük hücreli akciğer kanseri biyolojik olarak hem hızlı progrese olabilen hem de hızlı yayılabilen bir nöroendokrin tümördür. Ne yazık ki beyin metastazları sık olarak karşımıza çıkan bir problem olmaktadır. Kan-beyin bariyeri nedeniyle sistemik KT beyin nükslerini engellemede yeterli olmamakta bu da özellikle torakal tam yanıt olan hastalarda tedavi başarısını ciddi anlamda etkilemektedir. Torakal tam yanıt olan ve beyine özgü tedavi almayan 48 hastanın iki yıllık izleminde, %100 olan beyin metastaz oranları bu konuda ek tedavinin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır (19).

Pek çok çalışmada erken evre KHAK'inde tüm beyine yönelik uygulanan RT ile beyin metastaz insidansında anlamlı olarak azalma gösterilmiştir (17,20). Yine 987 hasta içeren yedi randomize çalışmanın irdelendiği meta-analizde, tam yanıt veren hastalara eklenen profilaktik beyin radyoterapisi ile sağkalımda %5.4'lük artış tespit edilmiştir (21,22).

Profilaktik beyin RT'si SH-KHAK tedavi yönetiminde standart tedavi olarak yerini almıştır. Tedavi hacmi tüm beyin olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır. Ancak yakın dönemde nörokognitif fonksiyonları korumak açısından hipokampal bölgenin korunması gündemdedir Küçük hücreli akciğer kanseri ve beyin metastazı olan hastalarda hipocampal bölgedeki beyin metastaz oranı sadece %5 olarak bulunmuştur. Bu nedenle profilaktik ve hatta terapotik tüm beyin RT'sinde hipocampal bölgenin korunmasının hastalık kontrolünü azaltmayacağı ve beraberinde nörokognitif

toksisiteyi azaltacağı yönünde görüşler bulunmaktadır (23–25). İki binonbeş yılında başlanan NRG-CC003 (NCT02635009) çalışması hem erken evre hem de yaygın evre KHAK'inde hipokampal bölgenin korunarak uygulandığı proflaktik beyin RT'sinin sonuçlarını bize gösterecektir.

Proflaktik beyin RT'si yapılan çalışmalarda fraksiyon dozu ve toplam doz yönlerinden oldukça farklılık göstermektedir. Sekiz Gy'den 40 Gy'e kadar total radyasyon dozlarının karşılaştırıldığı metaanalizde doz artımı ile beyin metastaz kontrolünün yükseldiği gösterilmiştir (26).

Bu konuda yapılmış en geniş dataya sahip, tam yanıtı olan 720 SH-KHAK hastasının izlendiği çok merkezli randomize faz III çalışmada; 2.5Gy/günden 10 fraksiyonda 25 Gy ile 2Gy/günden 18 fraksiyonda 36 Gy ve 1.5 Gyx2/günden 24 fraksiyonda 36 Gy karşılaştırılmıştır. Beyin metastaz insidansında iki grup arası fark görülemedi ve 2 yıllık sağkalımın yüksek doz alan grupta daha düşük olduğu belirtilmiştir (27). Çok benzer olarak tasarlanan 265 hastanın randomize edildiği Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212 çalışmasında da yüksek doz alan kolda avantaj tespit edilememiştir (28).

Yeni, randomize ve büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte SH-KHAK'de KRT ile tam yanıt alınan hastalarda 2.5 Gy'den toplam 25 Gy tüm beyin RT standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Nörotoksosite açısından korkulan ve uzun yaşam beklentisi olan hastalarda 2 Gy/günden toplam 30Gy RT şeması da kliniklerde uygun bir tedavi protokolü olarak uygulanabilmektedir.

Proflaktik beyin RT'sinin etkinliğinin incelendiği çalışmalara KT ve RT sonrasında tam yanıt veren hastalar dahil edilmiştir. Genel klinik yaklaşımda bu yöndedir. Ancak son zamanlarda tedavi bitimini beklemeden uygulandığında daha etkin olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri olan ve Polonyada yapılan çalışmada 86 hasta erken ve geç proflaktik beyin RT yönünden karşılaştırılmış ve erken grupta beyin metastazının anlamlı derecede az olduğu görülmüştür (29). Benzer çalışmalarda da KRT ile aynı anda başlanan ve erken olarak tanımlanan proflaktik beyin RT ile beyin metastaz insidansının %80 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir (30,31).

Erken PCI kullanımı, KRT sonrası tam yanıt olmayan ancak belirgin yanıtı olan hastalarda da etkinlik açısından belirleyici olacaktır.

Erken Evre (Evre I, II) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Radyoterapi

Mediastinal nodal invazyonu olmayan, tek akciğere sınırlı ve uzak metastazı da olmayan KHAK hasta grubu erken evre olarak sınıflandırılmaktadır. Evre I (T1-2N0M0)

ve evre II (T1-2N1M0,T3N0M0) KHDAK'leri tüm KHDAK'nin %30'unu oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda kür şansı anlamında cerrahi rezeksiyon standart tedavi yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır (32). Ancak özellikle akciğer kanserli hastalarda sık karşılaştığımız komorbiditeler cerrahi yöntem şansını ortadan kaldırmakta definitif radyoterapiyi gündeme getirmektedir. Klasik konvansiyonel RT teknikleri ile verilebilecek maksimum tolerans dozları bellidir. Aslında yıllar önce Fletcher sunduğu doz çalışmasında KHDAK için sterilizasyon dozunun 100 Gy ve üstü olduğunu belirtmiştir. Ancak RT teknikleri, akciğer, kalp, özefagus ve spinal kord tolerans dozları nedenleriyle bu dozlara yaklaşamamıştır. Ayrıca definitif RT'nin standart olduğu evre III hasta grubunda uzak metastaz sıklığı ve RT'nin KT ile kombine edilmesi de daha yüksek doz lokal tedavileri gerekli kılmamıştır.

Ancak uzak metastaz riskinin düşük olduğu daha uzun yaşam beklentisi olan erken evre KHDAK'inde klasik konvansiyonel definitif RT'nin lokal kontrolde çok da yeterli olmayacağı aşikardır. Gelişen teknolojiye paralel olarak radyasyon onkolojisindeki ilerlemeler RT yöntemlerini ve olanakları çok ciddi anlamda geliştirmiş bir anlamda kişiselleştirilmiş tedavi kavramını RT sahasına da sokmuştur. Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) ve beraberinde gelen farklı kavramlar Stereotaktik radyocerrahi (SRS) ve Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT) farklı hasta gruplarında farklı ve etkin tedavi seçeneklerini ortaya çıkarmıştır. Tabii bir de SRS ile beyin tümörleri ve metastazlarında elde edilen etkin hastalık kontrolü bu yöntemin beyin dışında da kullanılmasını çok ciddi anlamda teşvik etmiştir. SBRT, American College of Radiology (ACR) ve American Society for Radiation Oncology (ASTRO) tarafından düşük fraksiyonlarla oldukça yüksek dozların (>6 Gy/fraksiyondan, 5 ve altı fraksiyonda) uygulanması olarak tanımlanmıştır. SBRT'nin radyasyon onkolojisi kliniklerine girmesi ve etkin hastalık kontrol oranlarının izlenmesi, teknik, medikal ve radyobiyojik anlamda SBRT'nin daha iyi anlanması ile bu tanım biraz daha genişletilmiş neredeyse kişiye özgü faktörlere göre oldukça farklı şemaların kullanılabilirdiği bir yöntem haline gelmiştir.

Stereotaktik beden radyoterapisi normal dokuların maksimum oranda korunduğu hedef hacmin çok keskin ve net sınırlarla belirlendiği ve konvansiyonel doz tanımlarının çok üstünde dozlarla ışınlama yapılan definitif bir RT tekniğidir. Görüntüleme yöntemlerinin daha doğru olması hastanın etkin stabilizasyonu ve her tedavi öncesi hedef hacmin tam olarak doğrulanması bu yöntemi hem olabilir kılmış hem de etkinliğine çok ciddi anlamda katkıda bulunmuştur. Konvansiyonel RT'den farklı bir radyobiyojik karakteristiği olan SBRT, aslında çok dramatik tümör yanıtı oluşturabilen ablatif bir tedavi yaklaşımıdır (32).

Erken dönem yapılan küçük çapta pek çok çalışmada erken evre KHDAK'inde SBRT ile çok yüksek lokal kontrol oranları sunulmuştur. İki yıllık ve 5 yıllık lokal kontrol oranları %85–90 gibi oldukça yüksek oranlardır. Bu oranlar cerrahi serilerine

göre oldukça benzer ve daha iyi sonuçlardır. Ancak muhtemel komorbiditeleri nedeni ile cerrahiye gidemeyen hastaların oluşturduğu bu popülasyonda yaşam süresi zaten kısıtlı olduğu için çok anlamlı yüksek lokal kontrol oranları sağkalıma yansımamıştır (32,33). Yine prospektif faz II çalışmalarda da %90–95 oranlarında lokal kontrol bildirilmiştir (34,35).

Bu konuda yapılan en geniş tek merkezli seride 2003 ve 2011 yılları arasında SBRT uygulanan 676 hastada medyan sağ kalımın 41 ay olduğu, 5 yıllık lokal kontrol oranının %89 olduğu Lancet Oncology de 2012’de yayınlanmıştır (34). Diğer bir faz II çalışma olan, 2008-2014 yılları arasında SBRT uygulanan 282 hastada 2 yıllık izlemde lokal nüksün sadece % 4.9 olduğu belirtilmiştir (35).

Konvansiyonel RT ile SBRT’nin karşılaştırıldığı 102 hasta içeren faz II çalışmada hastaliksız sağ kalımda ve genel sağ kalımda fark izlenmemiş ancak yaşam kalitesi ve toksisiteler açısından SBRT grubu anlamlı üstün olarak görülmüştür. Ayrıca hasta sayısının az olduğu ve SBRT grubunda randomizasyon sonrası T2 tümörlerin daha fazla olduğu belirtilmiştir (36).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından oluşturulan ilk çok merkezli prospektif faz II çalışmada (RTOG 0236) 3 fraksiyonda toplam 54 Gy SBRT uygulanmış 3 yıllık lokal kontrolün %97.6 genel sağ kalımın %55.8 olduğu gösterilmiştir (37).

Fraksinyasyon ve dozlar çalışmalarda farklılık göstermektedirler. Genel olarak periferik tümörlerde fraksiyon başına daha yüksek dozlar kullanılırken normal doku toleransı nedeniyle santral tümörlerde daha düşük dozlar önerilmektedir. RTOG 0236 protokolüne göre periferik yerleşimli tümörlerde 18Gy/fraksiyonda yaklaşık 2 haftada toplam 54 Gy uygun bir tedavi yaklaşımıdır.

Santral yerleşimli T1-2N0M0 tümörlerde yapılan faz II çalışmada fraksiyon başına 12 Gy’in maksimum tolere edilebilen doz olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda 10–12 Gy fraksiyon başına toplamda 5 fraksiyon SBRT uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir (38). Hasta bazında, tümörün santralde yerleştiği bölge, kritik organlara yakınlığı ve hastanın medikal durumuna göre farklı fraksinyasyon şemaları da kullanılabilir. Tümör büyüklüğü de doz ve şema seçiminde çok önemli bir kriter olmaktadır, Her ne kadar SBRT’nin erken evre KHDAK’indeki yolculuğu başlarken <5 cm’in altındaki tümörler tedaviye dahil ediliyorken, yolcuğun devamında kazanılan tecrübe ve SBRT teknolojisinin sunduğu olanaklar sayesinde daha büyük tümörlerde de farklı şemalarla etkin tedaviler uygulanabilmektedir (32).

Her ne kadar medikal inoperable ya da cerrahiye tercih etmeyen hastalarda SBRT ilk tedavi seçeneği olsa da tüm hastalarda SBRT uygun mudur konusu bir çok çalışmada incelenmiş halen de çalışılmaktadır. Bu konuda dizayn edilmiş ancak hasta

alım yetersizliği nedeniyle erken kapatılmış üç prospektif randomize çalışma bulunmaktadır (American College of Surgeons Oncology Group Z4099, Accuray, ve ROSEL çalışmaları). Bu çalışmalardan derlenen 58 hastada genel sağ kalımın SBRT grubunda daha iyi olduğu görülmüştür. Sonuç olarak SBRT bu hasta grubunda daha güvenilir bir tedavi olabilir denmiş ancak tabii ki hasta azlığı nedeniyle bu yorumun zayıf olduğu belirtilmiştir (39).

Bu konuda devam eden ve cerrahi ile SBRT'yi karşılaştıran iki büyük randomize çalışma sonuçları sabırsızlıkla beklenmektedir. Joint Lung Cancer Trialist's Coalition STABLE-MATES çalışması (NCT02468024) 2015 de hasta alımına başlamış 2020'de tamamlanması planlanmaktadır. Veterans Affairs Lung Cancer Surgery or Stereotactic Radiotherapy (VALOR) çalışmasına (NCT02984761) ise 2017'de başlanmıştır. Her ne kadar cerrahi yöntem vazgeçilmez küratif tedavi yaklaşımı olsa da bu iki çalışma sonucunda muhtemelen SBRT'nin endikasyon aralığı daha da genişleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Videtic GM. *The Role of Radiotherapy in Small Cell Lung Cancer: a Revisit. Curr Oncol Rep* 2015; 17: 37-43.
2. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. *Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol* 2017; 18: 1116-25.
3. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. *Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. Clin Lung Cancer* 2005; 6: 355-60.
4. Pignori JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
5. Warde P, Payne D. *Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
6. Sun A, Durocher-Allen LD, Ellis PM, Ung YC, Goffin J, Ramchandrar K, et al. *A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Initial Management of Small Cell Lung Cancer (Limited and Extensive Stage) and the Role of Thoracic Radiotherapy and First-Line Chemotherapy. Report Date: Oct 16, 2017.*
7. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. *Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.
8. Pijs-Johannesma M, De Ruysscher DKM, Lambin P, Houben R, Rutten I, Vansteenkiste JF. *Early versus late chest radiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004700.
9. Papac RJ, Son Y, Bien R, Tiedemann D, Keohane M, Yesner R. et al. *Improved local control of thoracic disease in small cell lung cancer with higher dose thoracic irradiation and cyclic chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 993-8.
10. Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S, et al. *Phase I study*

- to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3528-36.
11. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
 12. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-8.
 13. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 592-600.
 14. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 496-502.
 15. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681-91.
 16. De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 80: 307-12.
 17. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 329-36.
 18. Verma V, Simone CB, Allen PK, Gajjar SR, Shah C, Zhen W, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 362-71.
 19. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, Ihde DC, Matthews MJ, Minna JD, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med* 1983; 74: 615-24.
 20. Arriagada R, Le Chevalier T, Rivièrè A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 748-54.
 21. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, et al. () Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752-8.
 22. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
 23. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1: 95-9.
 24. Farooqi AS, Holliday EB, Allen PK, Wei X, Cox JD, Komaki R. Prophylactic Cranial Irradiation after Definitive Chemoradiotherapy for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Do All Patients Benefit. *Radiother Oncol* 2017; 122: 307-12.

25. Gondi V, Tome WA, Marsh J, Struck A, Ghia A, Turian JV, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol* 2010; 95: 327-31.
26. Kundapur V, Ellchuk T, Ahmed S, Gondi V. Risk of hippocampal metastases in small cell lung cancer patients at presentation and after cranial irradiation: a safety profile study for hippocampal sparing during prophylactic or therapeutic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 781-86.
27. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467-74.
28. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 77-84.
29. Sas-Korczyńska B, Korzeniowski S, Wójcik E. Comparison of the Effectiveness of "Late" and "Early" Prophylactic Cranial Irradiation in Patients with Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 315-9.
30. Suwiński R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 797-806.
31. Suwiński R, Withers RH. Time factor and treatment strategies in subclinical disease. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 495-502.
32. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: an ASTRO Evidence-Based Guideline. Supplement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 295-301.
33. Rosenzweig K. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Surgery in Early-Stage Non-SmallCell Lung Cancer. *Oncology* 2017; 31: 492-8.
34. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802-8.
35. Hobbs CJ, Ko SJ, Paryani NN, Accurso JM, Olivier KR, Garces YI, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable stage I-II non-small cell lung cancer: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2: 40-8.
36. Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 2016; 121: 1-8.
37. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J, Johnstne J, et al. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: S30.
38. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1316-21.
39. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 630-7.

Lokal İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Yaklaşım: Cerrahi Bakış Açısı

Akif Turna
Melek Ağkoç

Küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların yaklaşık %30'u lokal ileri evrede (Evre IIIA) tanı almaktadır (1). Lokal ileri evre hastalık, oldukça heterojen hasta grubu ile cerrahi ve sistemik tedavi yaklaşımları arasındaki 'gri zonu' oluşturur. Sekizinci TNM evreleme sistemine göre evre IIIA; uzak metastaz olmaksızın, T1-2N2, T3N1 ve T4N0 hastalığı kapsamaktadır (2).

N2 Hastalık

T1 ve T2 tümörlere eşlik eden N2 hastalık evre IIIA olarak sınıflandırılır. Bu hastalarda lenf nodu tutulumu, ipsilateral mediastinal veya subkarinal tek bir istasyonda mikroskobik olarak birkaç tümör hücrelerinin görülmesi şeklinde olabileceği gibi, çok sayıda istasyonda ve radyolojik olarak saptanabilecek büyüklükteki (2–3 cm) lenf nodlarının tamamının tutulumu şeklinde de olabilir. Lenf nodu tutulumunun derecesi prognostik öneme sahiptir. Minimal tutulum olan hastalarda 5-yıllık sağ kalım %34 iken, bu oran birden çok istasyonun tutulduğu hastalarda %11'e, radyolojik olarak tanınabilen veya semptomatik lenf nodu tutulumlarında ise %3–8'e düşmektedir (3). Ayrıca alt mediastinal istasyonların tutulumu ve ektrakapsüler nodal invazyon varlığı da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (4,5). Yakın dönemde yayınlanan ve lokal ileri evre akciğer kanserli olgularda kemoradyoterapiye ek olarak uygulanan immünoterapinin sonuçlarını irdeleyen önemli Pasifik çalışması, N2 ve T4 hastalarda bu üçlü tedavi ile 4 yıllık %40'ın üzerinde bir sağ kalım elde edilebileceğini göstermiştir (6). Başka deyişle, mediastinal lenf nodu tutulumu saptanan olgularda yapılacak cerrahi

tedavi, günümüzde neredeyse standart hale gelen kemoradyoterapiye ek olarak uygulanan immünoterapinin sağladığı bulgulara bakılır ise, gereksizdir, hatta, cerrahi tedavinin belli mortalite ve morbiditesi düşünüldüğünde zarar vericidir. Bu nedenle lenf nodu tutulumun yüksek doğrulukta saptanması, optimal tedavi yaklaşımının belirlenmesinde hayati öneme sahiptir. Mediastinal lenf nodu tutulumunu saptamada bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi-BT'nin (PET-BT) duyarlılığı düşük olduğundan, güncel Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneği (ESTS) evreleme rehberi, mediastinal evreleme için endobronşial ultrasonografi ile ince iğne aspirasyonu (EBUS-İİA) veya mediastinoskopi yapılmasını önermektedir (7).

Evre IIIA (T1-2N2) tümörler teknik olarak tam rezeksiyon potansiyeli taşımalarına rağmen, bu hastalarda tek başına cerrahi veya radyoterapi sonrası nüks ve uzak metastaz gelişiminin sık olması nedeniyle sağ kalım oranları düşüktür (8–10). Bu durum, araştırmacıları cerrahi öncesi uygulanacak indüksiyon tedavilerini ve neoadjuvan tedavi rejimlerini denemeye itmiştir. Neoadjuvan tedaviler teorik olarak, mikrometastazların erken tedavi edilmesine, tümör yükünün azaltılmasına, tümörün kemo-sensitivitesinin değerlendirilmesine, cerrahi sırasında tümör hücresi ekiminin önlenmesine ve tedavi uyumunun artırılmasına olanak sağlayabilmektedir (11). Neoadjuvan tedavi, farklı kurumlarda kemoterapi ya da radyokemoterapi olarak uygulanmaktadır.

Neoadjuvan Kemoterapi (KT)

Evre IIIA KHDAK'lı hastalarda neoadjuvan KT'nin etkinliğini araştıran pek çok faz II çalışma bulunmaktadır. Bunlardan bazılarında N2 lenf nodu tutulumu olan hastalar için %34'e varan 3-yıllık sağ kalım oranları ile 23 aya varan median sağ kalım süreleri bildirilmiştir (12,13). Daha sonra gerçekleştirilen faz III çalışmalardan, hastaların neoadjuvan KT sonrası cerrahi ve tek başına cerrahi grubu olarak randomize edildikleri bir çalışma, kısa sürede çok anlamlı median sağ kalım süresi farkı (26 aya karşın 8 ay) görülmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (14). Bir randomize kontrollü çalışmada, Roth JA ve ark. median sağ kalım sürelerini perioperatif KT (3 kür cerrahi öncesi ve 3 kür cerrahi sonrası) uyguladıkları hastalarda 64 ay, yalnızca cerrahi yapılan hastalarda ise 11 ay olarak bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada, 3-yıllık sağ kalım oranları %56'ya karşın %15'tir (15). On beş randomize kontrollü çalışmadan 2385 hastanın irdelendiği bir meta-analizde, neoadjuvan KT ile ölüm riskinde rölatif olarak %13'lük bir azalma sağlandığı ve 5-yıllık sağ kalımda %5'lik bir iyileşme (%40'tan %45'e) kaydedildiği saptanmıştır. Fakat buna karşılık, hastaların %33'ünde uzak metastaz veya lokal nüks izlenmiştir (16). Bir başka meta-analizde ise hepsi evre III olan hastaların dahil edildiği 8 çalışma incelenmiş ve neoadjuvan KT alan hastalarda mutlak sağ kalım oranları anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, patolojik tam yanıt oranlarının düşük, lokal nüks oranlarının ise yüksek olduğu bildirilmiştir (17).

Neoadjuvan KT sonrası mediastinal lenf nodu tutulumunun ortadan kalkması (İng; 'mediastinal clearance') ve patolojik tam yanıt, daha yüksek tam (R0) rezeksiyon şansı ve daha iyi sağ kalımla ilişkili bulunduğundan (18), lokal kontrolü sağlamak ve kemoterapinin etkinliğini artırmak için tedaviye radyoterapinin eklenmesi gündeme gelmiştir. Aşağıda da belirtildiği gibi, radyoterapinin eklenmesi ile, genelde yanıt yani kitlenin küçülme ve/veya var olan lenf nodu tutulumunun ortadan kalkma olasılığı daha da yükselmektedir.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi (KRT)

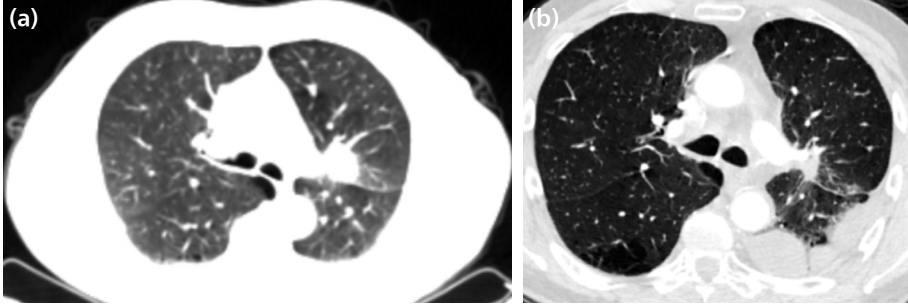
Genel olarak 43 ila 60 Gy radyoterapinin (RT), cerrahi öncesi KT'ye ek olarak uygulandığı retrospektif çalışmalarda, 36 aya varan median sağ kalım süreleri ve %40'a varan 5-yıllık sağ kalım oranları bildirilmiştir (19–26). Daha sonraki faz II çalışmalarda, eş zamanlı olarak 40–50.4 Gy arasında uygulanan neoadjuvan KRT ile benzer tam yanıt ve sağ kalım çıktısı elde edilirken, %93'e varan rezektabilite ve kabul edilebilir ameliyat sonrası mortalite oranları (%0–%8) gözlenmiştir (27–33). Neoadjuvan KT'ye benzer olarak, KRT uygulanan hastalarda da patolojik tam yanıt, R0 rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu tutulumunun ortadan kalkması prognostik özellikler arasındadır. Patolojik tam yanıt oranlarının cerrahi öncesi yalnızca KT alan hastalarda %4–%10.5 arasında (33,34), KRT alan hastalarda ise %13–%44 arasında (31,33) bildirildiği unutulmamalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi ile kemoradyoterapinin kıyaslandığı ilk büyük randomize kontrollü çalışmalardan biri olan, Alman Akciğer Kanseri Ortak Grubu (GLCCG) çalışmasında 558 evre III KHDAK'lı hasta, indüksiyon KT sonrası iki kola randomize edilmiş; çalışma grubundaki hastalarda eş zamanlı KRT (45 Gy) sonrası rezeksiyon yapılırken, kontrol grubunda cerrahi sonrası RT (54–68.4 Gy) uygulanmıştır. Neoadjuvan KRT alan hastalarda daha iyi patolojik yanıt (%60'a karşın %20; $p=0.0001$) ve mediastinal evre azalması (İng; 'downstaging') oranları (%46'ya karşın %29; $p=0.002$) izlenirken, iki grup arasında progresyonsuz sağ kalım ve mutlak sağ kalım oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir (36). Buna karşın her iki grupta da komplet rezeksiyon yapılan hastalarda mediastinal evre azalması ile progresyonsuz sağ kalım ve mutlak sağ kalım oranları, inkomplet rezeksiyon yapılanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise mediastinal evre azalmasının sağ kalımı belirlemede tek başına anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.007$). Neoadjuvan KT ile KRT'nin etkinliğini kıyaslayan daha küçük randomize çalışmalarda da sağ kalım oranlarında belirgin artış görülmemesine rağmen, KRT kolunda daha iyi lokal kontrol ve patolojik yanıtın sağlandığı kaydedilmiştir (37,38).

GLCCG çalışması, hasta grubunun heterojenliği (evre IIIA ve evre IIIB) ve kontrol grubunda cerrahi sonrası uygulanan ek radyoterapi nedeniyle, N2 hastalıkta neoadjuvan KRT'nin gerçek etkinliğini göstermede sınırlı güce sahiptir. İsveç Ortak Grubu'nun (SAKK) faz III randomize kontrollü çalışmasına (39), tamamı evre IIIA(N2) olan 232 hasta dahil edilerek cerrahi öncesi iki gruba randomize edilmiştir. Gruplardan biri 3 kür KT (sisplatin ve dosektaksel) sonrası 44 Gy RT alırken, diğer gruba yalnızca 3 kür aynı KT rejimi verilmiştir. Gruplardan sırasıyla %85 ve %82 oranında hastaya cerrahi uygulanmış, bunların da sırasıyla %91 ve %81'inde ($p=0.06$) R0 rezeksiyon sağlanabilmiştir. Tümör yanıt oranı KRT grubunda %61 iken, KT grubunda %44 olarak saptanmış ($p=0.012$), fakat iki grup arasında mediastinal evre azalması, patolojik tam yanıt, progresyonsuz sağ kalım ve mutlak sağ kalım oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (39). Retrospektif ve faz II çalışmaların aksine SAKK çalışmasında, neoadjuvan KRT'nin lokal kontrol ve patolojik tam yanıt sağlamada etkinliğinin düşük bulunmasının nedeni, KT ve RT'nin eş zamanlı değil sıralı olarak uygulanması ve 44 Gy radyoterapinin tedavi edici etkinliğinin düşük olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu çalışmalar irdelendiğinde, aslında kemoradyoterapi uygulanan gruplar ile kemoterapi uygulanan grupların birbirine eşit olmadığı, uygulanan radyoterapi protokollerinin eski olduğu görülmektedir.

Auperin A. ve ark. sıralı veya eş zamanlı olarak neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 7 faz III çalışmada 1205 hastanın verisini irdelerek, eş zamanlı KRT alan hastalarda daha yüksek özofajit riskine rağmen, sağ kalım avantajı gözlendiğini bildirmiştir ($p=0.004$). Buna ek olarak, eş zamanlı tedavi ile progresyonsuz sağ kalımda iyileşme ve lokorejyonel nüks sıklığında azalma da kaydedilmiştir (40). Kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanan yüksek doz (≥ 60 Gy) radyoterapinin, neoadjuvan tedavinin etkinliğini artırarak daha iyi bir mediastinal evre azalması sağladığı ve daha yüksek sağ kalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Ayrıca cerrahi rezeksiyon, 3 boyutlu modelleme ile ışınlama sağlayan ve/veya yoğunluk ayarlı radyoterapi sistemleri sayesinde, tümöre ve tümörün olduğu bölgeye çok hassas bir şekilde odaklanabildiği ve çevre dokulara verilen hasar daha az olabildiği için yüksek doz KRT sonrasında da güvenle yapılabilir (41). Ancak, eğer verilen radyoterapi dozu 60 Gy'in üzerinde ise, cerrahi rezeksiyon için radyoterapi uygulamasının bitiminden sonra en az 8 hafta beklemek gereklidir (**Şekil 1a, b**).

Neoadjuvan ya da definitif dozda uygulanan radyoterapiyi de içeren kemoradyoterapi sonrası pnömonektomi ameliyatı bazı göğüs cerrahisi birimleri tarafından yüksek risk nedeni ile yapılmıyor olsa da tecrübeli merkezlerde, pnömonektomi sırasında hastaya verilen sıvıya dikkat edilerek ve bronş güdüğünü desteklemek şartı ile yüksek olmayan mortalite ve morbidite oranlarına ulaşmak mümkündür (42).

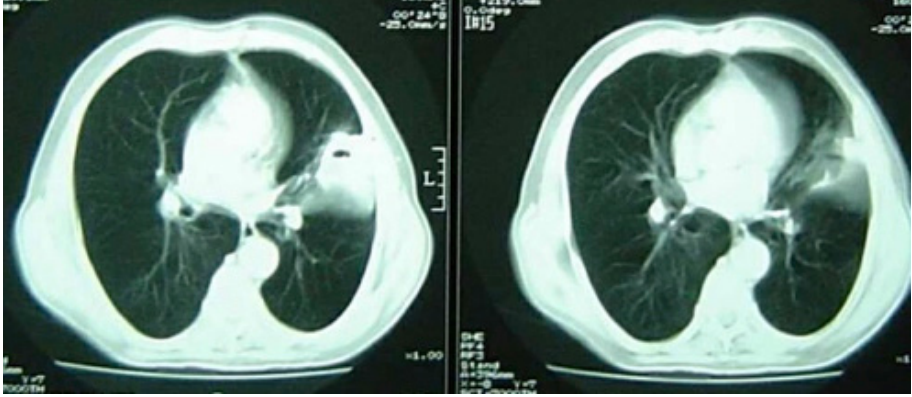


Şekil 1: (a) Elli dokuz yaşında erkek hastada sol üst adenokarsinom tanısı ile yapılan videomediastinoskopik lenfadenektomide (VAMLA) sol alt paratrakeal gangliyon (4L) tümör invazyonlu olarak raporlandı. Hasta definitif kemoradyoterapiye yönlendirildi. (b) Aynı hastada definitif kemoradyoterapi sonrası çekilen toraks BT’de tümörün küçüldüğü izleniyor. EBUS-TBIA ile 4L istasyonunda tümör olmadığı izlendi. Bu arada gelişen plevral efüzyonunda tümör (-) olduğu görüldü ve olguya sol üst lobektomi yapıldı.

Göğüs Duvarı İnvazyonlu Tümörler

Göğüs duvarını da tutan akciğer kanserleri çok sık olmayarak akciğer kanserli hastaların %5’inde görülür (43). Göğüs duvarını invaze eden akciğer kanserli olgularda akciğer tümörünü çıkartmak için gerekli olan lobektomi ya da pnömonektomi ile birlikte göğüs duvarının da bir bütün halinde çıkarılmasının hastalara yarar sağladığı ilk olarak 20. yüzyılın ilk yarısında gösterilmiştir (44). Bu rezeksiyon ile birlikte, lenf nodlarının da çıkarılması gerektiği de ayrıca bildirilmiştir.

Bir akciğer tümörünün göğüs duvarını da tuttuğunu tam olarak gösteren radyolojik bir kriter olmasa da, tümör ile göğüs duvarı arasındaki yağlı planların kaybolmasının önemli bir gösterge olduğu kabul edilebilir. Ayrıca göğüs ağrısı da oldukça hassas bir belirteçtir. Göğüs tutulumunun parietal plevra seviyesinde başladığı olgularda daha çok gece artan bir ağrı mevcut iken, bu ağrı tutulumun artması ile tüm gün hissedilmeye başlar ve giderek analjeziklere yanıt vermeyen ve tüm göğüseyayılan şiddetli bir ağrı haline gelir. Bilindiği gibi, birçok akciğer tümörü, akciğer içinde kaldığı sürece akciğerde ağrı algılayıcı nosiseptör olmadığından herhangi bir bulgu vermez iken, göğüs duvarı invazyonu genelde hastaların hekime başvurmasına neden olan en önemli semptomlardandır. Ülkemizde bazı hastaların, tümör erken evrede iken tanı koyulduğunda cerrahi tedaviyi istememesine karşın, göğüs duvarına invazyon olduğunda hastaların büyük çoğunluğu genellikle hekime başvurur. Göğüs duvarının invazyonu uygun kontrast verilerek çekilmiş toraks BT (Şekil 2) ve PET-BT ile de görülebilir. PET-BT’nin emisyon kesitleri değil transmis-

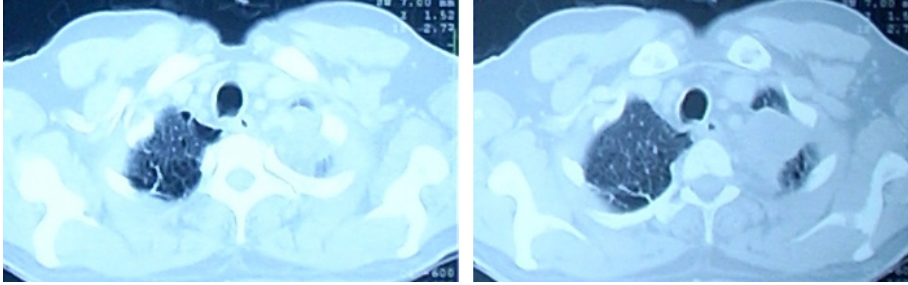


Şekil 2: Sol üst lob yerleşimli akciğer tümörünün sol göğüs duvarını invaze ettiği izleniyor.

yon (BT) kesitlerine bakılarak değerlendirme yapılması önerilir. Hastalarda posterior göğüs duvarı invazyonu ile vertebra invazyonu olasılığı yok ise manyetik rezonans görüntüleme (MR) önerilmez. Göğüs duvarının tutulum düzeyine göre ameliyat yapılabilirlik etkilenmez.

Göğüs duvarı tutulumu olan olgularda cerrahi tedavi endikasyonunu en çok etkileyecek olan ek durum metastaz varlığıdır. M1a, M1b ya da M1c olgularda onkolojik tedavi uygundur. Ayrıca mediastinal ya da hiler lenf nodu tutulumu olmayan (T3N0, evre IIB) hastalar rezeksiyondan yarar görebilecek durumda iken; N2 hastalar evre IIIA, N3 olgular ise evre IIIC olarak evrelendiğinden (4) bu olgularda da ameliyat önerilmez. Bu neden ile göğüs duvarı invazyonu olan hastalarda tümör teknik olarak ameliyat edilebilir durumda ise, çekilen PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmasa dahi planlanan ameliyattan önce mümkün olan merkezlerde endobronşial ultrasonografi ile transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA) ve EBUS-TBİA ile mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmayıp, PET-BT'de lenf nodu tutulumu belirtilen olgularda ameliyat öncesinde videomediastinoskopi yapılması önerilir (7). N2 olan olgularda 5-yıllık sağ kalım %15 ila %4.6 arasında bildirilmiştir ki, bu sağ kalım oranları cerrahi tedavinin gereksizliğini göstermektedir (45,46).

Yapılacak ameliyat tümörün bulunduğu lob (lobektomi) ya da lobların (bilobektomi veya pnömo-nektomi) alınması ile birlikte, göğüs duvarının tümör ile birlikte cerrahi sınırlarda tümör olmaması sağlanacak şekilde bir blok halinde çıkarılmasıdır. Cerrahi yöntem olarak, tümörün invaze ettiği kaburgalara ek olarak bir üst sağlam görünen kaburganın da çıkarılması (Örneğin 2 kaburga invazyonu olan hastada toplam 4 kaburganın parsiyel ya da tam olarak çıkarılması) önerilir. Cerrahi işlem sırasında cerrahi sınırların kontrolü için kemikten 'donmuş kesit' inceleme alınmayacağı, sadece yumuşak dokunun kontrol edilebileceği akılda tutulmalıdır.



Şekil 3: Sol superior sulkus tümörü toraks tomografisinin aksiyal kesitlerinde izleniyor.

Videotorakoskopik yöntemlerin gelişmesi ile, genişletilmiş bir rezeksiyon tipi olmasına karşın, göğüs duvarı rezeksiyonunun videotorakoskopik olarak yapılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (47).

Uygulanan kosta rezeksiyonu 1-3 arasında ise, ya da posterior göğüs duvarı rezeksiyonu ise, genelde mekanik olarak herhangi bir problem yaşanma olasılığı olmadığından rezeksiyon sonrası bir rekonstrüksiyon yapılması gerekmez iken, 3 kostadan daha fazla sayıda ve özellikle anterior göğüs duvarından yapılan rezeksiyonlarda metil-metakrilat-prolen yama, politetrafloroetilen (PTFE) yama, paslanmaz çelik çubuklar ya da titanyum çubuk veyayama, nitinol çubuk gibi materyaller ile rekonstrüksiyon yapılabilir (48).

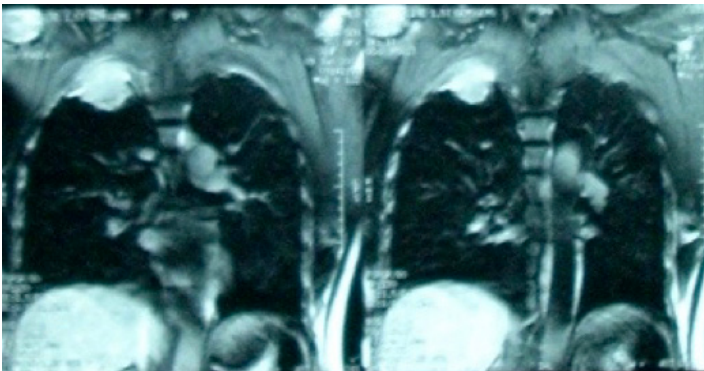
Ameliyat sonrası incelemede T3N0 olan olgularda dahi 5-yıllık sağ kalımın %40-50 olabildiği beklenebilir (46,47). Ameliyat sonrası patolojik incelemede kemik dokusunda ya da yumuşak dokuda pozitiflik saptanan hastalarda postoperatif radyoterapi uygulanabilir ya da tekrar rezeksiyon yapılabilir. Ancak, genellikle ameliyat sonrası radyoterapi uygulanır. Cerrahi sınırlarda tümör olmayan olgularda adjuvan radyoterapi uygulanması konusu tam olarak belli değildir ve genelde kemoterapi uygulanması önerilir (48).

Superior Sulkus Tümörleri

Göğüs kafesinin üst sınırını tutan tümörlere superior sulkus tümörleri adı verilir ve bu tümörler ilk olarak 1924 yılında Henry Pancoast tarafından tanımlandığı için ilk olarak Pancoast tümörü adı verilmiştir (49). Superior sulkus tümörlü hastalarda, tümörün bu bölgede göğüs kafesinin hemen üstünde ve göğüs kafesi dışında yer alan brakial pleksusa olan basısına bağlı olarak kola yayılan ağrı, el kaslarında erime ve Horner sendromu olarak anılan myosis, ptosis, enoftalmi ve anhidrozis tablosu ortaya çıkabilir (49,50). Pancoast tümörü deyiminin sadece Pancoast'un ilk olarak tanımladığı olgularda saptanan tüm semptomları olan hastalar için kullanılması,

ancak, birinci kaburganın üstünü en az parietal plevrayı invaze ederek tutan tümörlerin ise 'superior sulkus tümörü' olarak adlandırılması Detterbeck tarafından önerilmiş olan, daha çok kabul görmesi gereken bir tanımlamadır (**Şekil 4**).

Bu tümörlerin rezeksiyonunda diğer KHDAK'li olgularda olduğu gibi, metastaz bulunmuyor olması gerektiği gibi, hastalarda mediastinal lenf nodu tutulumunun olmadığına da gösterilmiş olması gereklidir. Bu neden ile tüm hastalara mümkün olan merkezlerde EBUS-TBİA, negatif EBUS-TBİA saptanır ise vide-omediastinoskopi yapılması önerilir (4). Bu tümörleri saptar saptamaz opere etmek nadiren de olsa önerildiği gibi (51), Intergrup 0160 çalışması ve Japon Kanser Grubu çalışmaları, superior sulkus tümörlerine 45 Gy kadar dozda radyoterapi ve kemoterapi uygulandıktan sonra yapılan lobektomi ve göğüs duvarı rezeksiyonu ile, %75'e kadar tam rezeksiyon ve %44'e kadar 5-yıllık sağ kalım oranları sağlanabileceğini göstermektedir (52,53). Rezeksiyon öncesinde kemoradyoterapi uygulanması, hem daha yüksek oranda tam rezeksiyon olasılığı sağlamakta, hem tümörün invaze edebildiği brakial pleksus, subklavyan arter ve subklavyan ven gibi yapıların korunmasını kolaylaştırmakta, hem de yukarıda da belirtildiği gibi çok tatmin edici bir sağ kalım sağlayabilmektedir (52,53). Hatta, preoperatif kemoradyoterapinin hemen hemen beşte bir hastada tümörü tamamen yok edebildiği gösterilmiştir (52). Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamanın yararlarından biri de, vertebra invazyonu olan hastalarda bu invazyonun kaybolabilmesi ya da rezeksiyonda sadece laminektomi yapılarak çıkarılabilmesine olanak sağlamasıdır. Buna karşılık, cerrahi rezeksiyonu belli bir ölçüde daha komplike hale getirebilmekte, ameliyatta, kemoradyoterapi ile oluşan fibroz doku ile sağlam doku ve tümörü ayırt etmek zor olabilmektedir. Ancak yine de işlem tecrübeli merkezlerde başarı ile gerçekleştirilebilmektedir (50,52,53).

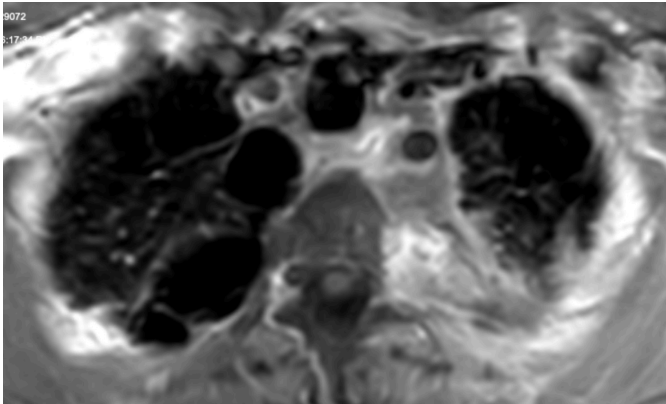


Şekil 4: Toraks MR'ı sağ superior sulkus tümörlü olgumuzda brakial pleksusa olan invazyonu gösteriyor. Vertebra ve subklavyan arter ile vene bir invazyon izlenmiyor.

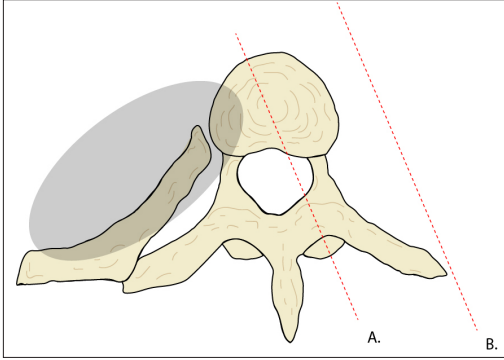
Superior sulkus tümürlü olguları değerlendirir iken, kontrastlı toraks BT'nin yanı sıra, göğüs cerrahisinde sık olarak başvurulmayan ancak, bu tümörlerde brakial pleksus, ven, arter ve vertebra invazyonunu daha iyi gösterebildiği için toraks MR'ını ameliyat öncesi planlamada kullanmak önerilir. Ancak, yine de toraks MR'ının, damar invazyonunu abartabileceği (yanlış pozitiflik) akılda tutulmalıdır. Superior sulkus tümörlerinde Paulson insizyonu kullanılabileceği gibi, anterior göğüs duvarından yapılabilen insizyonlar da kullanılabilir.

Vertebra İnvazyonu

Herhangi bir metastaz yapmadan vertebrayı invaze eden akciğer tümörleri nadirdir ve genelde superior sulcus tümörlerinde izlenir (48). Vertebra invazyonu evreleme sistemine göre T4 olarak belirtilir ve rezekt edilecek tümörlerin özellikle T4N0 ve T4N1 yani evre IIIA olması durumunda, cerrahi işlemin, kemo-radyoterapiye göre daha iyi bir sağ kalım sağladığı düşünülebilir (54). Genel bir prensip olarak, tümör, vertebra ile birlikte bir blok olarak çıkarılması gerektiğinden, ameliyatta göğüs cerrahına bir ortopedi uzmanı ya da beyin cerrahı vertebrayı çıkarmak üzere eşlik etmelidir. Vertebrayı genelde tam çıkarmak gerekmez, yalnızca laminektomi ya da hemivertebraktomi ile tümörü çıkarmak mümkün olabilir (Şekil 5 ve 6). Ancak, spinal kanala uzanım gösteren tümörlerin ameliyat edilebilirlikleri tartışmalıdır (54,55). Tümör, vertebra ile tam olarak çıkarıldığında 5-yıllık sağ kalım oranı %43 kadar olabilir (55), ancak ameliyat mortalitesi genelde %10 civarındadır (55). Eğer vertebra tam olarak çıkarılır ise, vertebra yerine bir rekonstrüksiyon materyali (kafes) yerleştirilmesi



Şekil 5: Sol üst lob adenokarsinom tanılı 55 yaşındaki erkek hastamızda görülen T1 ağırlıklı MR kesitinde T1 vertebra cisminin tümör tarafından invaze edildiği izleniyor.

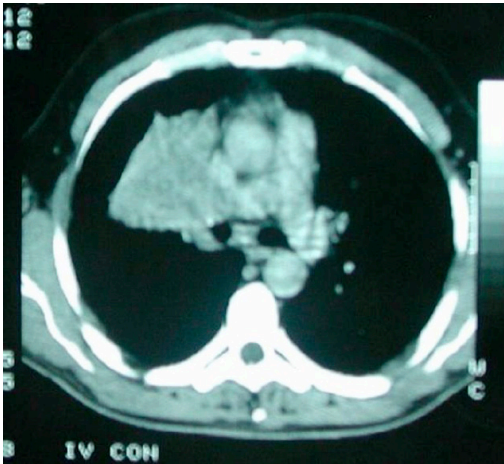


Şekil 6: Vertebra rezeksiyonunun yöntemleri (Laminektomi ve vertebra rezeksiyonu).

gerekir (48). Bu tip tümörlerin ameliyat planından önce yukarıda belirtilen invazyon durumlarında olduğu gibi, mutlaka mediastinal lenf nodu tutulumunun bulunmadığından emin olmak gerekir.

Diyafragma Tutulumu

Diyafragmayı da tutan akciğer tümörü çok azdır ve genelde tüm akciğer tümörlerinin %0.5'i kadardır (56–58). Diyafragma invazyonu olan tümörlerin tam olarak, tutulan diyafragma ile birlikte çıkarılması teknik olarak çok zor değildir ancak, cerrahi sonrası sağ kalım 7. evrelemede belirlendiği gibi T3 tümörler gibi değil de 8. evrelemede belirlendiği gibi T4 tümörler gibidir ve 5-yıllık %20 civarındadır (2, 57–59) (**Şekil 7**). Bu olgularda da mediastinal lenf nodu tutulumunun olmadığından kesin emin olmak önerilir. Çıkarılan diyafragmanın sağlam kısmı primer olarak sü-



Şekil 7: Perikardı invaze eden hastada lobektomi+perikard rezeksiyonu uygulandı.

türe edilebilir ancak, eğer bir diyafragmanın yüzey olarak yarısından fazlası çıkarılır ise rekonstrüksiyon materyali (genelde politetrafloroetilen yama) kullanmak gerekir (48). Diyafragmayı tutan tümörlerin bazı durumlarda perikardı tuttuğu izlenebilir. Böyle hastalarda, diyafragma rezeksiyonu ile birlikte perikardın da çıkarılması ve perikarda yama uygulanması gerekebilir.

Perikard Tutulumu

Viseral plevrayı medialden invaze ederek, perikarda doğru uzanan ve perikardı tutan akciğer tümörlerin de cerrahi rezeksiyonu uygulanabilir. Sadece perikardın parietal yaprağını tutan tümörlerin T evresi 8. evrelemeye göre 7. evrelemede olduğu gibi T3 iken (2), perikardın iç yaprağını da tutan ya da perikard ile birlikte atriyum veya vena cava superior gibi yapılara da invazyon oluşturan tümörlerin T4 olarak kabul edilmesi gerekir (2) (**Şekil 8**). Perikardı invaze eden tümörlerde genelde pnömonektomi yapılması gerekir iken, bazı durumlarda sadece perikarddan inferior ya da superior pulmoner venin olduğu alandan atriyumu tutan akciğer tümörlerinde perikardı açarak, atriyum rezeksiyonu ile birlikte lobektomi yapılması tam bir rezeksiyonu sağlayabilir (**Şekil 9**). Tüm T4 tümörlerin cerrahi rezeksiyonunda olduğu gibi, bu tutulumu olan hastalarda cerrahi işlemi planlamadan önce mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığına gösterilmesi, yani hastaların T4N2 (IIIB) değil, T4N0 ya da T4N1 (IIIA) olduğundan emin olunması gerekir (59). Perikardın 3 cm'ye kadar çıkarılması ortaya çıkan defektin onarılması için herhangi bir yama gerektirmez iken, 3 cm'den daha büyük boşluklar için politetrafloroetilen ya da poliglaktin



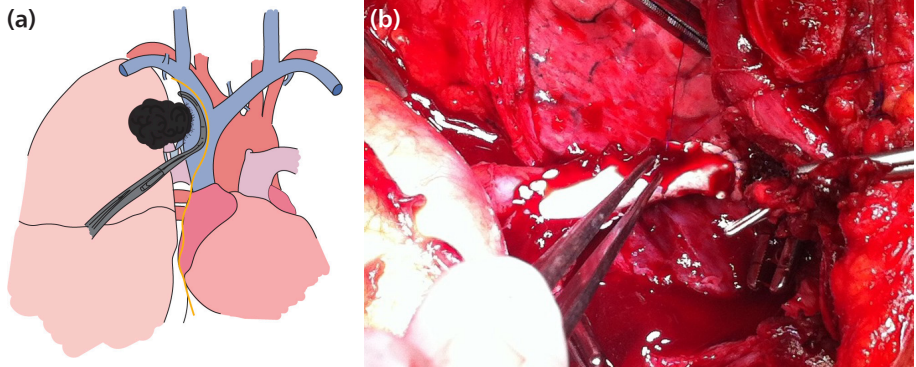
Şekil 8: Superior vena kavayı invaze eden sağ üst lob yerleşimli tümör. Bu hastada vena cava superiorun 3 cm'lik bir segmenti rezek edilerek, araya sentetik greft yerleştirildi.

yama kullanılması, açılan gedikten, kalbin herniye olup ani ölüme kadar gidebilen hipotansiyonlar oluşturmasını engellemek için gereklidir.

Superior Vena Kava Tutulumu

Nadiren çoğu sağ üst lob yerleşimli olan bazı tümörlerin metastaz yapmaksızın vena kava superioru tuttuğu görülmektedir. Birçok merkezde 'ameliyat edilemez' olarak kabul edilen bu olgular, uygun göğüs cerrahisi ve kalp damar cerrahisi teknikleri kullanılarak opere edilebilir (48). Superior vena kava tutulumu T4 olarak değerlendirildiğinden (2), hastaların ameliyattan önce videomediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu tutulumlarının olmadığı gösterilmelidir. Videomediastinoskopi ya da video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) sırasında, tümörün vena kava superiora invaze olup olup olmadığı da, çok hassas olarak olmasa da, genel olarak değerlendirilebilir. Bu işlem sırasında azigos venin medialinden vena kavaya doğru tümör ile invaze olup olmadığı izlenebilir.

Vena kava superiora invaze tümörlerde bazen lobektomi çoğu kez de pnömo- nektomi gerekir (**Şekil 8**). Bu işlemin ameliyat mortalitesi %10–14 arasında bildirilmiş, bu hastalarda rezeksiyon sonrasında beklenen sağ kalımın ise %30 civarında olduğu görülmüştür (60,61). Bu neden ile, olguları ameliyat olabilirlik açısından değerlendirir iken, sağlanabilecek sağ kalım yararını gözetmek ve buna göre karar vermek çok önemlidir. Ameliyatın bir kalp damar cerrahisi uzmanı eşliğinde yapılması da ameliyat sırasında veya sonrasında yaşanabilecek komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmada önemlidir. Ameliyat sırasında vena kava superiorun belli bir segmenti



Şekil 9: (a) Vena kava superioru invaze etmiş tümörlerde buradaki çizimde görüldüğü gibi veni parsiyel olarak keserek tam rezeksiyon yapılabilir. (b) Burada, vena kava superiorun bir kısmının çıkarılarak araya damar grefti yerleştirilen akciğer tümörlü olgu görülüyor.

çıkarılarak greft ile çıkarılan bölüm rekonstrükte edilebileceği gibi, eğer tümörün invazyonu tüm vena kava superioru tutmuyor ise, damarın parsiyel rezeksiyonu da yapılabilir (**Şekil 9**).

Sol Atriyum

Sol atriyum, akciğer tümörünün pulmoner ven boyunca devamlı olarak atriyuma doğru invazyon göstermesi ile tutulabilir. Sol atriyumu konjestif kalp yetmezliği ya da kapak hastalıklarına bağlı olarak genişlemiş hastalarda, pulmoner venin üzerini örten perikardi genişleterek toraks içine doğru balonlaşması ile, atriyum, tümör tarafından görülenden daha ileri bir şekilde tutulmuş olabilir. Tam olarak atriyumu invaze etmiş tümör, atriyumun kaslarını tutmuş bir tümördür (48). Hem sağ pulmoner venler daha kısa olduğu için, hem de sol pulmoner venler, aort gibi yapılar ile komşu olduğundan genelde sağ pulmoner venlerin tutulumu ile atriyum tutulumu gerçekleşir (48) (**Şekil 10**). Sol tümörlerin sol atriyumu tutmuş oldukları durumlarda genelde hasta inoperabl durumda bulunur.

Sol atriyumun akciğer tümörü ile birlikte çıkarılması genel olarak nadirdir ve bu konuda az sayıda retrospektif seri bulunur (62). Bu serilerde ameliyat mortalitesi %16 kadar yüksek bildirilmiş ve sağ kalım ise 5-yıllık %10 ila %46 olarak saptanmıştır (62). Bu tip tümörlerin ameliyatlarında çok dikkatli bir planlama yapılmalıdır. Genel bir kural olarak, atriyumun 1/3'üne kadar olan kısım rezekte edilebilir ancak, atriyumun posterior kısmı, cerrahi sınırların temiz olabilmesine olanak sağlayacak şekilde rezekte edilebiliyor olmalıdır. Özellikle soldaki ve özellikle superior pulmoner venden



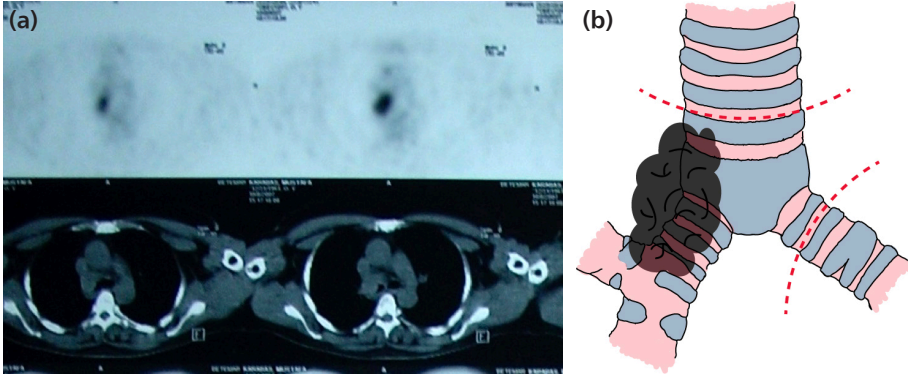
Şekil 10: Otuz bir yaşında erkek hastada sağ skuamöz hücreli karsinom, sağ superior pulmoner venden sol atriyumu invaze etmiş idi. Bu olguda intraperikardiyal olarak atriyum rezeksiyonu yapılarak pnömonektomi yapılabildi. Olgu ameliyattan sonra 4 yıldır sağ ve arada gelişen karaciğer metastazına karşın (kemoterapi uygulandı) günümüzde saptanan tümörü bulunmuyor.

uzanarak atriyumu invaze eden tümörlerin atriyum ile birlikte ana pulmoner arter ve hatta pulmoner konusu da invaze edip, rezeksiyonu imkansız hale getirebileceği akılda tutulmalıdır. Böyle tümörlerde ameliyatta ilk olarak perikardı açarak, venin ve atriyumun rezekte edilip edilemeyeceğine karar verilmelidir. Yukarıda belirtilen tüm T4 olgularda olduğu gibi, mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığından emin olunan olgularda ameliyat planlanmalıdır. Bazı birimlerde atriyal rezeksiyon planlanan olgularda ameliyat öncesi radyoterapi verilmesinden kaçınılsa da (63), kemo/radyoterapi sonrasında da işlem güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Hastalarda ameliyat sırasında nadiren kardiyopulmoner köprüleme (İng; 'bypass') gerekmektedir ve mümkün olan her durumda bu işlemde kaçınılarak ameliyat yapılmalıdır.

Karina İnvazyonu

Karina invazyonu yapmış tümörler, 1960'lı yıllara kadar, trakea ve karina rezeksiyonu ile ilgili prensipler ve güvenli bir rezeksiyonun kuralları bu tarihlere kadar belirlenmemiş olduğundan rutin olarak yapılmamakta, yapılan cerrahi işlemler sonrasında da çok yüksek mortalitenin gerçekleştiği bildirilmekte idi. Hermes Grillo'nun karina ve trakea rezeksiyonlarında uyulması gereken prensipleri ve hasta serisi sonuçlarını bildiren yayınlarından sonra, bu T4 olarak kabul edilen tümörlerin rezeksiyonu yapılmaya başlandı (64–66). Tüm karina invazyonu bulunan hastalara öncelikle cerrah tarafından bronkoskopi yapılmalıdır. Bu bronkoskopide karinanın invazyon durumu, invazyonun şekli (trakea içi ve dışı invazyon, sağlam bronşun durumu ve cerrahi sınırların durumu) görülebilir. Ayrıca tüm olgulara videomediastinoskopi veya VAMLA yapılmalıdır. Bu işlem, karinanın tümör ve/veya lenf nodu tarafından tutulmuş olup olmadığını, tutulmuş ise ekstralüminal olarak tutulumun şeklini ve derecesini görme olanağı verir, ancak, bronkoskopi ise, lümen içi tutulumu göstermede eşsizdir (**Şekil 11a, b**). Olguların tümünde mediastinal lenf nodu tutulumu olmamalıdır. Bir çalışmada aynı zamanda subkarinal lenf nodu tutulumunun olabileceği, bu tutulumun tümörün direkt invazyonu ile olacağı, bunun bir sakınca yaratmadığı iddia edilmiş olsa da subkarinal lenf nodu tutulumu olan olgularda karinal rezeksiyonun bir yarar getirmeyeceği evre IIIB tümörlerin sağ kalımlarının 5-yıllık %10'lar civarında olduğu akılda tutulmalıdır (2,66). Genelde karina ile birlikte 2 cm'lik trakea segmentinin rezekte edilebileceği bildirilmiş olsa da (65), bu rezeksiyon uzunluğunun 4 cm dahi olabileceği belirtilmiştir (66). Çıkarılan trakea uzunluğunu arttıkça ameliyat sonrası komplikasyon ve mortalite olasılığının belirgin olarak artabileceği unutulmamalıdır (66).

Karina rezeksiyonu ve trakeal sleeve pnömonektomi için farklı yaklaşımlar ve teknikler kullanılabilir (67). Sağ trakeal sleeve pnömonektomide tek bir ameliyat ile, sağ torakotomi ya da daha nadiren medyan sternotomi yolu kullanılabilir iken, sol



Şekil 11: (a, b) Kırk altı yaşında erkek hastaya skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı yapılan sağ üst lobektomiden 18 ay sonra karinayı ve trakeanın distalini 1 cm kadar invaze eden skuamöz hücreli karsinom saptandı. Hastaya karinal sleeve pnömonektomi yapıldı. Hasta ameliyattan 12 yıl sonra sağ ve sağlıklı.

sleeve pnömonektomi çok daha zor bir işlemdir ve önce sol torakotomi ile sol pnömonektomi, ardından sağ karina rezeksiyonu şeklinde, ya da medyan sternotomi ile tek bir ameliyat olarak uygulanabilir (67). Farklı bir yaklaşım olarak öncelikle sağ torakotomi ile sağ karina rezeksiyonu yapılabilir ve ardından videotorakoskopik sol pnömonektomi ile piyes çıkarılabilir (68). Bu teknikler, tamamen merkezin ve cerrahi ekibin tecrübelerine bağlı olarak değişebilir.

Sonuç

Lokal ileri evre akciğer kanserli belli olgularda, özellikle T3 ya da T4 ancak mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda cerrahi uygulanabilir. Cerrahinin, bu hastalarda önemli bir alternatif olan kemoradyoterapi+immünoterapiye göre (8) geçerli bir alternatif olabilmesi, daha doğrusu yapılacak cerrahinin 'hastaya zarar veren' bir işlem olmaması için çok dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Lokal ileri evrede çıkarılacak lob ya da loblara ek olarak göğüs duvarı, karina, atriyum, superior vena kava ya da vertebra da çıkarılabildiği için, hastaların ameliyat sonrası, yapılan bu ek işlemlerden dolayı sıkıntı çekebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu olguların ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki durumları çok yakından takip edilmelidir.

Bu işlemlerin çok agresif ameliyatlara olması nedeniyle, gelişen minimal invazif tekniklerin de ışığında, bu ileri ameliyatlara minimal invazif yaklaşımlar ile yapılabileceği gösterilmiştir (69–71). Bu konudaki tecrübelerin artması ile, bu olguların daha düşük komplikasyon ve mortalite ile yapılabileceği düşünülebilir.

Bu bölümde, bazı merkezlerde yapılan akciğerin aort (71), özofagus ya da vena kava inferiora invazyonu nedeni ile bu yapıların parsiyel rezeksiyonlarını da içeren ameliyatlardan, yapılan sporadik vakaların mortalitelerinin ve komplikasyon oranlarının yüksek olması ve bildirilen sağ kalımları bu tip ameliyatların yararını ortadan kaldırması nedeni ile bahsedilmemiştir. Günümüzdeki verilere bakıldığında böyle invazyonu bulunan tümörlerde onkolojik tedavi daha doğru bir yaklaşımdır.

Lokal olarak ileri akciğer kanserli olguların ameliyatlarından sonra bakım, bu olguların rehabilitasyonu ve ameliyat sonrası uygulanması gereken adjuvan tedaviler konusunda da çok titiz davranmak gerekir. Lokal ileri akciğer kanserli olguların tedavisini planlamada mutlaka multidisipliner konseylerin rol alması gerekir ve bu olguların tedavisinin cerrahi tam bir rezeksiyonu sağlasa bile 'multimodal' olduğunu, adjuvan tedaviye ek olarak, cerrahi sınır negatifliğinden şüphe olan olgularda cerrahi alanın ve şüpheli noktaların ışınlanması gerektiği unutulmamalıdır.

Gelişen cerrahi teknikler ve daha etkili, daha az invazif cerrahi tedaviler ile bu konuda yakın zamanda ilerleme ve gelişme olması, sağ kalımların giderek daha da artması beklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4146-52.
2. Goldstraw K, Chansky J, Crowley R, Rami-Porta H, Asamura WE, Eberhardt AG, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
3. Andre F, Grunewald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Bricchon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-9.
4. Suemasu K, Naruke T. Prognostic significance of extranodal cancer invasion of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1982; 12: 207-12.
5. Maggi G, Casadio C, Cianci R, Molinatti M, Filosso PL, Nicolosi M, et al. Results of surgical resection of stage IIIa (N2) non small cell lung cancer, according to the site of the mediastinal metastases. *Int Surg* 1993; 78: 213-7.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342-50.
7. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3: 225-33.
8. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-49.
9. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA, et al. Thoracic Radiotherapy Does Not Prolong Survival in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113: 33-8.

10. Daly BD, Cerfolio RJ, Krasna MJ. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20: 721-32.
11. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3257-69.
12. Martini N, Kris MG, Gralla RJ, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, et al. The effects of pre-operative chemotherapy on the resectability of non-small cell lung carcinoma with mediastinal lymph node metastases (N2 M0). *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 370-9.
13. O'Brien ME, Splinter T, Smit EF, Biesma B, Krzakowski M, Tjan-Heijnen VC, et al. Carboplatin and paclitaxol (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. an EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 2003; 39: 1416-22.
14. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
15. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
16. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative 15. chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383: 1561-71.
17. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Survival benefit of 16. neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 510-6.
18. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752-9.
19. Machtay M, Lee JH, Stevenson JP, Shrager JB, Algazy KM, Treat J, et al. Two commonly used neo-adjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced stage III non-small cell lung carcinoma: long-term results and associations with pathologic response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 108-13.
20. Stamatis G, Eberhardt W, Pöttgen C. Surgery after multimodality treatment for non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45: S107-12.
21. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, Guillou L, Taffé P, von Briel C, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1092-8.
22. Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico TA, Clough RW, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1462-7.
23. Kim AW, Liptay MJ, Bonomi P, Warren WH, Basu S, Farlow EC, et al. Neoadjuvant chemoradiation for clinically advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of 233 patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 233-41.
24. Paul S, Mirza F, Port JL, Lee PC, Stiles BM, Kansler AL, et al. Survival of patients with clinical stage IIIA non-small-cell lung cancer after induction therapy: age, mediastinal downstaging, and extent of pulmonary resection as independent predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 48-58.
25. Shumway D, Corbin K, Salgia R, Hoffman P, Villafior V, Malik RM, et al. Pathologic response rates following definitive dose image-guided chemoradiotherapy and resection for locally ad-

- vanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74: 446-50.
26. Pöttgen C, Eberhardt W, Graupner B, Theegarten D, Gauler T, Freitag L, et al. Accelerated hyper-fractionated radiotherapy within trimodality therapy concepts for stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: Markedly higher rates of pathologic complete remissions than with conventional fractionation. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2107-15.
 27. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
 28. Ichinose Y, Fukuyama Y, Asoh H, Ushijima C, Okamoto T, Ikeda J, et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1810-4.
 29. Edelman MJ, Suntharalingam M, Burrows W, Kwong KF, Mitra N, Gamliel Z, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated radiation and chemotherapy followed by surgery in stage III lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 903-10.
 30. D'Angelillo RM, Trodella L, Ciresa M, Cellini F, Fiore M, Greco C, et al. Multimodality treatment of stage III non-small cell lung cancer: analysis of a phase II trial using preoperative cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1517-23.
 31. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher DC, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 785-93.
 32. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmer SM, Pfannenberger C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 942-8.
 33. Eberhardt WE, Gauler TC, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer* 2013; 82: 83-9.
 34. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski TM, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 30: 172-8.
 35. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Pre-operative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3138-45.
 36. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 636-48.
 37. Girard N, Mornex F, Douillard JY, Bossard N, Quoix E, Beckendorf V, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer* 2010; 69: 86-93.
 38. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012; 118: 6126-35.

39. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015; 386: 1049-56.
40. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.
41. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 718-23.
42. Yamaguchi M, Shimamatsu S, Edagawa M, Hirai F, Toyozawa R, Nosaki K, et al. Pneumonectomy after induction chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: should curative intent pulmonary resection be avoided? *Surg Today* 2019; 49: 197-205.
43. Stoelben E, Ludwig C. Chest wall resection for lung cancer: indications and technique. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2009; 35: 450-6.
44. Coleman FP. Primary carcinoma of the lung with invasion of the ribs: pneumonectomy and simultaneous block resection of the chest wall. *Ann Surg* 1947; 126: 156-68.
45. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 188-93.
46. Roviato G, Varoli F, Grignani F, Vergani C, Pagano C, Maciocco M, et al. Non small cell lung cancer with chest wall invasion: evolution of surgical treatment and prognosis in the last 3 decades. *Chest* 2003; 123: 1341-7.
47. Guido-Guerrero W, Bolanos-Cubillo A, Gonzales-Rivas D. Single-port video-assisted thoracic surgery (VATS)-advanced procedures and update. *J Thorac Dis* 2018; 10: S1652-61.
48. Lau K. Extended resection of pulmonary carcinoma including chest wall and mediastinum in Shields' General Thoracic Surgery. In: Locicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G, edi-tors. 8th ed. Philadelphia: Wolters Klower; 2019. p. 507-30.
49. Pancoast HK. Importance of careful Roentgen-ray investigations of apical chest wall tu-mors. *JAMA* 1924; 83: 1407.
50. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thoracic Surgery* 2003; 75: 1990-7.
51. Paulson DL. Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 1095-104.
52. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemo-radiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416(Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 472-83.
53. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, et al. Phase II trial of preoper-ative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sul-cus non-small cell lung cancers: report of Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26: 644-9.
54. Grunenwald D, Mazel C, Girard P, Berthiot G, Dromer C, Baldeyrou P. Total vertebrectomy for en bloc resection of lung cancer invading the spine. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 723-5.
55. Collaud S, Fadel E, Schirren J, Bolukbas S, Darteville P, Keshavjee S, et al. En bloc resec-tion of pulmonary sulcus non-small cell lung cancer invading the spine: a systematic litera-ture review and pooled data analysis. *Ann Surg* 2015; 262: 184-8.
56. Weksler B, Bains M, Burt M, Downey R, Martini N, Rusch V, et al. Resection of lung can-cer invading the diaphragm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 500-1.

57. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 407-11.
58. Rocco G, Rendina EA, Meroni A, Venuta F, Della Pona C, De Giacomo T, et al. Prognostic factors after surgical treatment of lung cancer invading the diaphragm. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2065-8.
59. Riquet M, Grand B, Arame A, Pricopi CF, Foucault C, Dujon A, et al. Lung cancer invading the pericardium: quantum of lymph nodes. *Ann Thor Surg* 2010; 90: 1773-6.
60. Yıldızeli B, Darteville PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1065-75.
61. Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, Solli P, Galetta D, Tatani B, et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 223-30.
62. Tsukioka T, Takahama M, Nakajima R, Kimura M, Inoue H, Yamamoto RS. Surgical outcome of patients with lung cancer involving the left atrium. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 1046-50.
63. Ratto GB, Costa R, Vassallo G, Alloisio A, Maineri P, Bruzzi P. Twelve-year experience with left atrial resection in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 234-7.
64. Grillo HC. Carinal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 356-73.
65. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Allan JS, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 465-71.
66. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Moncure AC, et al. Clinical experience with carinal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 39-52.
67. Weder W, Inci I. Carinal resection and tracheal sleeve pneumonectomy. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 77-83.
68. Kim AW, Fonseca AL, Boffa DJ, Detterbeck FC. Experience with thoracoscopic pneumonectomies at a single institution. *Innovations (Phila)* 2014; 9: 82-6.
69. Aim A, Almre I, Vanakesa T. Combined approach using uniportal video-assisted thoracoscopic surgery in left tracheal sleeve pneumonectomy. *J Thorac Dis* 2018; 10: E584-E58.
70. Royo-Crespo I, Vieira A, Ugalde PA. Extended uniportal video-assisted thoracic surgery for lung cancer: is it feasible? *J Vis Surg* 2018; 4: 57.
71. Stoker GE, Buchowski JM, Kelly MP, Meyers BF, Patterson GA. Video-assisted thoracoscopic surgery with posterior spinal reconstruction for the resection of upper lobe lung tumors involving the spine. *Spine J* 2013; 13: 68-76.

Lokal İleri Hastalıkta Yaklaşım: Radyasyon Onkolojisi Bakış Açısı

Serdar Özkök
Fatma Sert

Giriş

Akciğer kanseri tüm Dünya’da kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir (1,2). Akciğer kanserlerinin yönetiminde tümör histolojisi, hastalığın evresi, yaş, akciğer fonksiyonları ve eşlik eden hastalıklar gibi hasta ile ilişkili faktörler önem taşımaktadır. Tedavi seçeneklerini belirlemede ve prognozu ön görmede ilk basamak, hastalığın doğru evrelenmesidir. Tanısal yöntemlerle ayrıntılı bir evreleme yapılmasına rağmen klinik ve patolojik evre uyumu %50–60 olarak bildirilmektedir (3). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) 5 yıllık sağkalım %18’dir, evre 1, 2 ve anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %60–80 olmaktadır (4). Ancak KHDAK evre 1 ve evre 2 hastalık tüm olguların ancak %30’unu oluşturmaktadır. Olguların çoğunluğu lokal ileri ve metastatik evrede tanı almaktadır. Bu bölümde amacımız, lokal ileri evre KHDAK’de radyasyon onkolojisi bakış açısını kanıta dayalı tıp bilgileri eşliğinde sunmaktır.

Kimler Lokal İleri Hastalık Olarak Gruplandırılır?

Lokal ileri evre KHDAK olarak tanımlanan evre III KHDAK, oldukça heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır ve bu hasta grubunun tedavisi bazı noktalarda halen tartışılmaktadır. Her kanser tipinde olduğu gibi bu hasta grubunun tedavisinde de ilk ve en önemli basamağı hastalığın doğru evrelenmesi oluşturmaktadır.

Akciğer kanserinin tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflamasının yedinci versiyonu Eylül 2009’da yayınlanmış ve Ocak 2010’da yürürlüğe girmiştir. Yeni revizyon

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından organize edilmiş ve 100.000'den fazla olgu 19 ülke ve 46 merkezin katılımı ile analiz edilmiştir. Bu analizde, T, N ve M faktörleri ile sağkalımlar arasındaki bağlantılar irdelenmiş, evrelemedeki değişiklikler, bu bağlantılara göre yapılmıştır. Sekizinci TNM Sınıflaması, Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği ve Amerikan Kanser Komitesi Ortaklığı'nın katılımı ile Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir (5).

Yedinci evrelemeye göre evre 3 hastalık tümörün ekstrapulmoner yapılara (T3 veya 4), mediastinal lenf bezlerine (N2 veya N3) yayılımını ifade etmekteydi. Sekizinci evreleme sistemine göre 5 cm üzerinde tümöre eşlik eden hiler, intrapulmoner ve peribronşiyal lenf bezi tutulumu (T3N1) veya lenf bezi tutulumu olmaksızın 7 cm üzerinde tümör (T4) bu grupta yer almaktadır. Yedinci ve sekizinci evrelemede klinik N tanımlayıcısında farklılık yoktur. Yeni bir tanım olan T3/T4 N3 hastalık evre 3C olarak tanımlanmıştır (6). Yedinci evrelemede kullanılan N tanımlayıcı özellikleri değişiklik olmaksızın sekizinci evrelemeye taşınmıştır. Patolojik lenf bezi sayısı, yerleşim yeri, skip metastazın olup olmamasının prognozu belirlemede önemli olduğu ortaya konmuştur. N tanımlamada; özellikle tüm lenf bezlerini tanımlanması biyopsi/rezeksiyon ile yapılabiliyor ise yeni ve sağkalımları daha iyi bir sınıflama kullanılması önerilmektedir.

Rezeksiyona Uygun Lokal İleri Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Bu evrede temel yaklaşım; patolojik evrelemede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün anatomik rezeksiyonudur (7). Mediastinal doğru evreleme bu grup hastaların tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır. Göğüs cerrahlarının önerdiği rehberlere göre bilgisayarlı tomografi (BT)'de büyümüş veya pozitron emisyon tomografisi (PET/BT)'de metabolik aktif lenf bezlerinin doku tanısı önerilmektedir. Doku tanısı ile kanıtlanmış olmasının doğru tedavide önemi unutulmamalıdır. Hastada N2 lenf bezi tutulumu olduğu ve operasyona uygun, tek istasyon tutulumu düşünülüyorsa mediasteninin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır.

Rezeksiyona uygun evre IIIA-N2 KHDAK tedavisinde indüksiyon kemoterapisi (KT) sonrası cerrahi uygulanması ile radyoterapi (RT)'nin etkinliğini değerlendiren European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin akciğer kanseri grup çalışması 2007 yılında yayınlanmıştır (8). Çalışmaya başlangıçta N2'si inoperabl olan 579 hasta dahil edilmiş ancak indüksiyon platin temelli KT sonrası 247 hasta (progresif veya stabil hastalık, yan etki nedeni ile çalışmaya katılmaktan vazgeçmek ve diğer nedenler) çalışmaya dışı bırakılmıştır. Toplamda 332 hastanın randomizasyonu gerçekleştirilmiştir. Radyoterapi, 1.95–2.05 Gy günlük fraksiyon

dozu ile toplam 60–62.5 Gy dozda uygulanmıştır. Çalışmanın ortanca sağkalımı >72 aydır. Kollar için cerrahi ve RT için 5-yıllık GS oranları sırasıyla; %15.7'ye %14 ($p=0.6$) ve 2-yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla; %27'ye %24 ($p=0.6$) olarak bulunmuştur (8).

Başlangıçta operabl N2'si olan hastaların dahil edildiği çalışma, Albain ve ark'ları tarafından (Lung Intergroup 0139) 2009 yılında yayınlamıştır (9). Faz III, randomize bir çalışma olan bu çalışmada indüksiyon KT-RT uygulaması sonrası cerrahi veya KT-RT kollarına randomize edilen hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Toplam 396 hastanın dahil edildiği çalışmada, indüksiyon tedavisinde cisplatin+etoposid KT'si ve standart fraksiyasyon ile toplam 45 Gy RT uygulanmıştır. Definitif KT-RT kolundaki olgulara indüksiyon tedavisindeki RT dozuna ek, 16 Gy RT ile birlikte toplam 61 Gy doz uygulanmıştır. Çalışmanın ortanca takip süresi 22.5 aydır. Ortanca GS süresi, cerrahi ve definitif KT-RT kolu için sırasıyla 23.6 ay ve 22.2 ay ($p=0.24$); ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri yine sırasıyla 12.8 ay ve 10.5 ay ($p=0.017$) olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın 5-yıllık GS oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken; 5-yıllık progresyonsuz sağkalım indüksiyon KT-RT sonrası cerrahi kolunda definitif KT-RT koluna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede iyi bulunmuştur (%22.4'e %11.1; $p=0.017$) (9).

Avrupa'dan 23 merkezin katıldığı bir diğer çalışma da, indüksiyon KT'sine RT eklenmesinin tedavi sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği değerlendirilmiştir (10). Çalışmaya evre IIIA/N2 KHDAK tanılı 232 olgu dahil edilmiştir. Olguların 117'si KT ve RT koluna, 115'i tek başına KT kollarına randomize edilmişlerdir. İndüksiyon KT'si cisplatin (100 mg/m^2) ve dosetaksel (85 mg/m^2) olacak şekilde 2 kür ve bu tedaviyi takiben 2 Gy/fx dozu ile 22 fraksiyonda toplam 44 Gy neoadjuvan RT bir kola uygulanırken diğer kola RT uygulanmamıştır. Ardından olgular operasyona yönlendirilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası hastalısız sağkalım olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçları ortanca 52.4 aylık takip sonrasında değerlendirilmiştir. Ne hastalısız sağkalım ne de GS açısından iki grup arasında istatistiksel fark gösterilememiştir. Araştırmacılar indüksiyon tedavisine RT eklenmesinin onkolojik sonuçlara olumlu olarak yansımadığını ancak patolojik tam yanıt veya nodal evre gerilemesinin RT eklenmiş kolda daha fazla gözlenmesi nedeniyle seçilmiş olgularda indüksiyon KT ve RT uygulanabileceğini belirtmişlerdir (10).

ESPATUTE çalışması rezektabl evre IIIA ve seçilmiş evre IIIB KHDAK'lerinde definitif KRT ile cerrahiye karşılaştırmayı amaçlamıştır (11). Eberhardt WE ve ark'larının 2015 yılında yayınladıkları çalışmada, medikal ve fonksiyonel olarak operabl olgular değerlendirilmiştir. Çalışmada neoadjuvan KT rejimi olarak 3 kür cisplatin (50 mg/m^2) ve paklitaksel (175 mg/m^2) kullanılmıştır. Neoadjuvan RT, definitif kolda konvansiyonel fraksiyasyon ile 64–71 Gy, cerrahiye neoadjuvan kolda akselere

hiperfraksiyone rejim ile 45 Gy toplam dozda uygulanmıştır. Toplam 246 olgunun dahil edildiği çalışmada, 5-yıllık GS ve 5-yıllık PFS açısından iki grup arasında fark gösterilememiştir. Araştırmacılar, her iki tedavi yaklaşımının da bu grup hastalar için kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir (11).

Sonuç olarak neoadjuvan KT'ye RT eklenmesi onkolojik sağkalım sonuçları açısından istatistiksel iyileşme sağlamamış olsa bile, seçilmiş olgularda ve nodal ileri evreye sahip, evre gerilemesi beklentisi olan olgularda düşünülebilecek bir tedavi seçeneğidir.

Neoadjuvan RT planlanan olgulardaki RT dozu ile ilişkili 2015 yılında yayınlanan toplum tabanlı, karşılaştırılmalı bir etki analizi çalışmasının sonuçları açıklanmıştır (12). Çalışmada evre IIIA hastalıklı 1041 olguya uygulanan neoadjuvan RT dozu ile onkolojik tedavi sonuçları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Neoadjuvan dozlar, düşük doz bandı 36-44 Gy, standart doz bandı 45-54 Gy ve yüksek doz bandı 55-74 Gy olarak doz seviyelerine göre gruplanmıştır. Hastaların yarısından fazlasının standart doz seviyelerinde neoadjuvan RT ile tedavi edildiği görülmüştür. Dahil edilen hastaların GS oranlarına bakıldığında; standart doz neoadjuvan RT uygulanan (45-54 Gy) grupta daha iyi olduğu görülmüştür. Yüksek dozda neoadjuvan RT uygulanmasının GS'a herhangi bir katkısı gösterilememiştir. Ancak GS'a katkısı gösterilememiş olsa da yüksek doz seviyelerinde neoadjuvan RT uygulaması ile nodal cevabın iyileştiği, nodal evrede gerileme beklenen olgularda yüksek dozlarda neoadjuvan RT düşünülebileceği belirtilmiştir (12). Diğer bir önemli nokta, neoadjuvan RT sonrasında cerrahi yapılıp yapılmayacağının kararının dikkatli verilmesi ve hastaların neoadjuvan RT sonrasında hastalığının prognozuna etkisi olmayacak kadar hızlı olarak değerlendirilip cerrahinin yapılmasıdır. Hastaların neoadjuvan RT sonrasında cerrahisiz kalmaları, GS oranlarını ciddi seviyede etkileyebilmektedir. Bu problemin önüne geçmek için Suntharalingam M ver ark'ları faz II doz arttırma çalışması düzenlemişlerdir (13). Bu çalışmaya evre IIIA hastalıklı N2'si olan ve evre IIIB hastalıklı ancak supraklavikuler bölge metastazı olmayan 57 olgu dahil edilmiştir. Neoadjuvan RT dozu 1.8 Gy fraksiyon dozu ile 50.4 Gy toplam doz sonrası gross hastalığa ek olarak yine 1.8 Gy fraksiyon dozu ile 10.8 Gy uygulanması şeklindedir. Neoadjuvan tedaviden 4 hafta sonra yanıt değerlendirmesi yapılmış ve en geç 8 hafta sonrasında da cerrahi uygulanmıştır. Çalışmadaki derece 3 postoperatif pulmoner komplikasyon oranı %14 iken derece 5 pulmoner komplikasyon oranı ise %3 olarak bildirilmiştir. Neoadjuvan yüksek doz RT sonrasında N0 hastalık elde edilenlerde hem progresyonsuz sağkalım hem de GS anlamlı olarak iyi saptanmıştır. Araştırmacılar, neoadjuvan yüksek doz tedavi sonrasında cerrahi uygulanmasının, hastalık N+ olsa bile onkolojik sonuçlarının uygulanmayanlara göre daha iyi olduğunu vurgulamışlar (13). Neoadjuvan RT dozunu netleştirmeye yönelik yapılmış bir diğer çalışma, 2000-2013 yılları arasında

60 Gy ve üzeri neoadjuvan RT ile tedavi edilen 355 evre IIIA ve evre IIIB olgunun retrospektif değerlendirildiği çalışmadır (14). Hastaların %83'ünde (n=293) 60 Gy üzeri neoadjuvan RT uygulanmıştır. Tedavi çoğunluğunda 3 boyutlu konformal RT tekniği kullanılarak ve yine çoğunluğunda eş zamanlı KT ile beraber uygulanmıştır. Neoadjuvan RT ve eş zamanlı KT sonrasında cerrahi yapılmış olgularda GS en iyi bulunmuş olup; cerrahi için uygun olan grup, evre IIIA hastalıklı, iyi performansa sahip, genç ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmayanlar olarak tanımlanmıştır. Önceden ikili tedavi planlanan ve önceden cerrahi ile beraber üçlü tedavi planlanan ancak cerrahi uygulanamayan tedavi kollarındaki hastaların GS süreleri, neoadjuvan RT ile eşzamanlı KT sonrasında cerrahi uygulanan hastalardan anlamlı olarak daha kısadır (14). Sonuç olarak; yüksek doz neoadjuvan KRT'nin sağkalıma ve yinelemeleri önlemeye katkısı olduğu söylenebilir, özellikle mediastinal tutulu nodlarda tam cevap olan grupta sağkalımda iyileşme elde edilebilir.

Postoperatif RT'nin endikasyonları konusunda Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından yapılmış faz III ve faz II çalışmalar mevcuttur. Bunlardan biri 1995 yılında başlatılan, Keller SM ve ark'larının faz III, randomize RTOG 9501 çalışmasıdır (15). Çalışmaya 121 merkezden, 488 evre II-IIIa hasta dahil edilmiştir. Hastaların 242'sine sadece RT, 246'sına RT ve KT uygulanmıştır. Kemoterapi rejimi olarak sisplatin ve etoposid seçilmiş, operasyon sonrası 4 kür uygulanmıştır. Her iki kola da postoperatif RT 1.8 Gy fraksiyon dozu ile 50.4 Gy toplam dozda uygulanmıştır. Çalışmanın ortanca 44 aylık takip süresi sonunda, postoperatif dönemde uygulanacak RT ile eş zamanlı KT'nin katkısı gösterilememiştir (15). Işınlanan alanlarda intratorasik yinelemeler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (%12 vs %13; p=0.84). Tedavi ile ilişkili mortalite, tek başına RT kolunda %1.2 iken eş zamanlı KT ve RT kolunda %1.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, tam rezeke edilmiş evre II veya evre IIIA KHDAK'lerinde postoperatif RT'ye eş zamanlı sisplatin temelli KT eklenmesi ile intratorasik yinelemeleri azalttığına ve/veya sağkalımı uzattığına dair herhangi bir veri ortaya konamamıştır (15). Postoperatif RT ve KT'ye ilişkin yapılmış RTOG'nin diğer bir çalışması RTOG 9705, faz II çalışmadır (16). Çalışmaya evre II ve III, 88 hasta dahil edilmiştir. Operasyon sonrası her iki gruba da adjuvan 4 kür KT ve adjuvan KT'nin 1 ve 2. kürleri ile beraber RT uygulanmıştır. Adjuvan KT rejimi olarak paklitaksel ve karboplatin KT'si tercih edilmiştir. Postoperatif RT planlanırken; ekstrakapsüler yayılım olan veya T3 tümörler için ek 10.8 Gy boost dozu tanımlanmıştır. Uygulanan tedavi şekline uyum oranı kabul edilebilir sınırlarda olarak verilmiştir (RT'ye uyum %93; KT'ye uyum %86). Ortanca takip süresi 56.7 ay (aralık, 17-61 ay) verilmiştir. Ortanca GS süresi, 56.3 ay olup; 1-, 2- ve 3-yıllık GS oranları sırasıyla %86, %70 ve %61, 1-, 2- ve 3-yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise sırasıyla %70, %57 ve %50 olarak bulunmuştur (16). İlk yineleme yeri olarak lokal yineleme hastaların sadece %15'inde

izlenmiştir. Araştırmacılar, çalışmanın sağkalım sonuçlarının RTOG 9705 randomize çalışmasından daha olumlu olduğunu belirtmişlerdir (16).

Elimizdeki mevcut çalışmaların sonuçlarını dikkate alındığında; postoperatif RT endikasyonları, cerrahi sınır pozitifliğinin olması, yetersiz onkolojik cerrahi uygulanması ve patolojik N2 hastalık gösterilmesi olarak verilebilir. Diğer taraftan; pariyetal plevra tutulumu olan ve göğüs cerrahi tarafından lokal yineleme riski yüksek olarak belirtilen hasta grubu da postoperatif RT uygulaması açısından değerlendirilebilir. Ancak kanıta dayalı veriler eşliğinde postoperatif RT'ye eş zamanlı KT'nin eklenmesinin rolü tartışmalıdır.

Rezeksiyona Uygun Olmayan Lokal İleri Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre KHDAK tanımlaması, indüksiyon KT'si sonrası veya tanısal işlemler sonrası başlangıçtan itibaren R0 rezeksiyonun yapılamayacağına multidisipliner tümör konseyinde karar verilmiş olguları kapsamaktadır.

Bu hasta grubuna uygulanacak kombine tedavinin amaçları; RT ile lokal hastalığı tedavi etmek, KT ile mikrometastazları azaltmak veya önlemek, ayrıca radyoduyarlılaştırıcı olarak kullanmak şeklinde verilebilir. Mevcut veriler ışığında, kanıtlanmış standart RT dozu, 2 Gy fraksiyon dozu ile toplam 60–66 Gy, 6–6.5 haftalık tedavi şeklindedir. Uygulanacak eş zamanlı KT'nin de platin temelli tercih edilmektedir.

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre KHDAK hastaları için RT'ye KT'nin eklenmesi yaklaşımı, ilk olarak ardışık ekleme şeklinde denenmiştir. Bu tedavi şeklinde önce KT sonrasında RT uygulanması tercih edilmiştir. Literatürde tek başına RT'ye karşılık ardışık KT ve RT uygulanmasını karşılaştıran 4 temel çalışma vardır (**Tablo 1**). Fransız araştırmacılar Le Chevalier ve ark'larının 1994 yılında yayınladıkları faz III randomize çalışmaya 353 hasta dahil edilmiştir (17). Tek başına RT, 177 hastaya, kombine tedavi ise 176 hastaya uygulanmış ve iki grup tedavi sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Her iki gruba uygulanan RT dozu toplam 65 Gy olup, split course şeklinde uygulanmıştır. Kombine tedavi kolundaki KT, vindesin, siklofosfamid, sisplatin ve lomustin ajanlarından içermektedir. Çalışmanın 2-yıllık GS oranları tek başına RT ve kombine tedavi kolları için sırasıyla; %14 ve %21 olarak bulunmuştur ($p=0.002$). Kombine tedavi alan grupta uzak metastaz oranları da anlamlı seviyede daha az bulunmuştur ($p<0.001$). Araştırmacılar, her iki grupta da lokal kontrol oranlarının kötü olduğunu, lokal ileri evre KHDAK tedavisinde bu konuya ilişkin ileri araştırmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (17). Daha küçük hasta sayılı Morton ve ark'larının 1991 yılında yayınladıkları çalışmada, toplam 121 hasta değerlendirilmiştir (18). Tek başına RT koluna 58, kombine tedavi koluna 56

Tablo 1: Rezeke edilemeyen KHDAK tedavisinde tek başına RT ile ardışık KT ve RT uygulamalarını karşılaştıran çalışmalar

Çalışma	Kollar	Hasta sayısı	KT Şeması	RT dozu (Gy)	Ortanca sağkalım	2y GS (%)	5y GS (%)	p değeri
Le Chevalier ve ark. (17)	1. RT 2. KT→RT→KT	177 176	Vindesin, siklofosfamid, sisplatin, lomustine	SC 65 SC 65	– –	14 21	4* 12*	0.02
Morton ve ark. (18)	1. RT 2. KT→RT	58 56	Metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, lomustine	60 60	313 gün 317 gün	16 21	7 5	0.002
Sause ve ark. (19)	1. KT→RT 2. RT 3. RT	152 154 152	Sisplatin, vinblastin	60 HF 69.6 60	13.2 ay 12 ay 11.4 ay	32 24 19	8 6 5	0.04
Dillman ve ark. (20)	1. KT→RT 2. RT	78 77	Sisplatin, vinblastin	60 60	13.7 ay 9.6 ay	26 13	17 6	0.012

hasta dahil edilmiştir. Radyoterapi standart fraksiyonasyon ile 60 Gy toplam dozda uygulanmış, KT ajanları olarak metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid ve lomustin kullanılmıştır. Çalışmanın ortanca sağkalım süresi tek başına RT ve kombine tedavi kolları için sırasıyla 313 gün ve 317 gün olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın 2- ve 5-yıllık GS oranları tek başına RT ve kombine tedavi kolları için sırasıyla; 2-yıllık için %16 ve %21, 5-yıllık için %7 ve %5 olarak bulunmuş, anlamlı fark gösterilememiştir (18). Miyelosupresyon yan etkisi kombine kolda anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). Sause ve ark. tarafından 2000 yılında yayınlanan RTOG, EGOG ve SWOG ortak grup çalışması 3 kollu olarak düzenlenmiş olup, toplam 458 olgu dahil edilmiştir (19). Çalışmada kombine tedavi kolunda 2 kür cisplatin, vinblastin KT'si sonrası toplam 60 Gy RT uygulanmış, tek başına RT kollarından hiperfraksiyone RT uygulanan kolda 69.6 Gy RT, standart fraksiyonasyon uygulanan kolda ise sadece 60 Gy RT uygulanmıştır. Genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı seviyede kombine tedavi kolunda iyi bulunmuştur. Ortanca sağkalım süreleri kombine kol, hiperfraksiyone RT ve standart şema RT kollarında sırasıyla, 13.2, 12 ve 11.4 ay olarak bulunmuştur. Çalışmanın 2-yıllık GS oranları ise %32, %24 ve %19 olarak verilmiştir ($p=0.04$) (19). Ardışık tedavinin sadece RT'ye üstünlüğünü Dillman RO ve ark'larının çalışmasında da gösterilmiştir (20). Olgu sayısı bir önceki çalışmaya göre daha az

olan bu çalışmada, kombine tedavi koluna 78, tek başına RT koluna 77 olgu dahil edilmiştir. Kombine kolda KT ajanları olarak sisplatin ve vinblastin tercih edilmiş, RT uygulaması standart fraksiyonasyon ile toplam 60 Gy olarak belirlenmiştir (20). Çalışmada ortanca sağkalım süreleri kombine ve tek başına RT için sırasıyla, 13.7 ve 9.6 ay olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın 2-yıllık GS oranları kombine kol için %26 iken; tek başına RT için %13 olarak bulunmuştur ($p=0.012$) (20). Bu dört çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; tek başına RT yerine ardışık KT ve RT kombine uygulamalarının daha iyi tedavi sonuçları sağladığı görülmektedir.

Ardışık KT ve RT uygulamalarında toplam tedavi süresinin uzaması, KT yan etkileri nedeniyle RT'ye başlanmasının gecikmesi ve KT sırasında gelişebilecek tümör direncinin RT etkinliğini olumsuz etkileyebilmesi, tedavinin onkolojik sonuçları açısından olumsuz faktörlerdir. Bu olumsuz faktörlerin önüne geçilmesi ve toplam tedavi süresinde kısalma sağlayarak tedavi etkinliğini artırabilmek amacı ile eş zamanlı KT-RT uygulamaları gündeme gelmiştir. Ardışık ve eş zamanlı KT uygulamalarını karşılaştıran ilk çalışma 1999 yılında yayınlanan Furuse K ve ark'larının çalışmasıdır (21). Çalışmada rezeke edilemeyen KHDAK hastalarında mitomisin, vindesin ve sisplatin KT'si kullanılmıştır. Uygulanan RT dozu 2 Gy fraksiyon dozu ile 56 Gy'dir. Çalışmanın sonuçlarında seçilmiş evre III hastalıkta uygulanacak eşzamanlı KT-RT uygulaması ile yanıt oranlarında iyileşme elde edilebileceği ve bunun ortanca sağkalım sürelerine yansıtacağı bildirilmiştir. Ancak miyelosupresyon oranı eşzamanlı KT-RT kolunda istatistiksel olarak anlamlı seviye fazla izlenmekte olduğu göz ardı edilmemelidir (21). Ardışık ve eşzamanlı KT uygulamasını direk olarak karşılaştıran diğer bir faz III randomize çalışma RTOG 9410 çalışmasıdır (22). Çalışma, 3 kollu olarak düzenlenmiş olup, toplam 610 olgu dahil edilmiştir. Ardışık ve eşzamanlı kollarda kullanılan KT ajanları, sisplatin ve vinblastin olup; her iki kolda da standart fraksiyonasyon ile 60 Gy RT uygulanmıştır. Çalışmanın 3.kolunda sisplatin ve oral etoposid ile eşzamanlı 69.6 Gy toplam dozda RT günde iki kez 1.2 Gy fraksiyon dozları ile uygulanmıştır (22). Çalışmada ortanca GS süreleri ardışık KT-RT, eşzamanlı KT-RT ve eşzamanlı KT-hiperfraksiyone RT kolları için sırasıyla 14.6, 17.0 ve 15.6 ay olarak bulunmuştur. Eşzamanlı KT-standart fraksiyonasyon RT kolunda 5-yıllık GS oranlarının istatistiksel olarak anlamlı seviyede diğer kollardan iyi olduğu görülmüştür. Hiperfraksiyone RT uygulanması ile, standart fraksiyonasyon RT uygulanmasına onkolojik tedavi sonuçları açısından herhangi bir ek katkı gösterilememiş, buna karşın yan etkilerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile lokal ileri evre KHDAK'lerinin tedavisi için eşzamanlı KT-RT uygulamasının hem ardışık KT-RT uygulamasından hem de eşzamanlı KT ile hiperfraksiyone RT uygulamasından daha iyi tedavi sonuçları sağladığı gösterilmiştir (22).

Modern RT tekniklerinde gelişmeler daha yüksek RT dozu ile daha iyi sonuçların alınma ihtimalini akla getirmiş, faz II sonuçlarının ümit verici olması faz III çalışma

planlamasına yol açmıştır. RT dozlarını karşılaştırmak amacı ile RTOG 0617 çalışması planlanmıştır (23). Çalışma pek çok açıdan geçmiş çalışmalardan üstünlük taşımaktadır. Bunlar arasında RT tekniğinin güncel olması, PET ile evreleme kullanılmış olması ve histopatolojik olarak doğrulamanın yapılmış olması verilebilir. Çalışmanın ana hedeflerden ilki eşzamanlı KT ile standart doz RT ve yüksek doz RT'nin sonuçlarının karşılaştırılması olarak belirlenmiş olup; bir diğer hedef eşzamanlı ve konsolidasyon olarak eklenecek Cetuximab'ın katkısının değerlendirilmesidir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak da GS belirlenmiştir. Yüksek doz kolunda, sonuçlar beklenenden kötü olması üzerine 2015 yılında çalışma erken tamamlanarak sonuçları açıklanmıştır. Lokal ileri evre KHDAK'lerinin tedavisinde eşzamanlı paklitaksel-karboplatin tedavisi ile uygulanan standart 60 Gy RT tüm sonlanım noktaları için istatistiksel anlamlı seviyede aynı KT ile eşzamanlı standart fraksiyonasyon 74 Gy RT'den daha iyi bulunmuştur (23) (**Tablo 2**). Çalışmada eşzamanlı ve konsolidatif cetuximab eklenmesinin tedavi sonuçlarına herhangi bir katkısı gösterilememiştir. Çalışmanın derece 3–4 yan etkilerinin karşılaştırmasında; belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Bunun üzerine çalışmadaki bu beklenmeyen sonucu açıklamak adına 2017 yılında tedavide kullanılan RT tekniklerinin karşılaştırma sonuçları yayınlanmıştır (24). Bu çalışmada, yoğunluk ayarlı RT (YART) kullanılan hastalar ile 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) kullanılarak tedavi edilen hastaların sonuçları kıyaslanmıştır (24). Bu değerlendirmeye 482 olgu dahil edilmiştir. Yapılan incelemede %53'ünün 3BKRT ile %47'sinin YART ile tedavi edildiği görülmüştür. Daha büyük planlanan tümör volümüne (PTV) sahip hastalarda RT tekniğinin YART olduğu görülmüştür ($p=0.005$). Büyük PTV'lerde tedavi yan etkilerini azaltmak amacı ile YART'nin kullanılmış olduğu

Tablo 2: Standart doz RT ile yüksek doz RT uygulamasının karşılaştırıldığı RTOG 0617 çalışmasının onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırılması

Sonuç	Standart doz RT (n=213)	Yüksek doz RT (n=206)	HR (%95 CI)	p
Ortanca GS, ay	28.7	19.5	1.56 (1.19–2.06)	0.0007
18-ay PFS, %	36.6	26.3	1.30 (1.04–1.63)	0.0116
18-ay Lokal yineleme, %	25.1	34.3	1.37 (0.99–1.89)	0.0319
18-ay Uzak yineleme, %	42.4	47.8	1.15 (0.87–1.51)	0.1576

GS: Genel Sağlık; PFS: Progresyonsuz sağlık; RT: Radyoterapi.

anlaşılmıştır. Yan etki karşılaştırmalarına bakıldığında; YART kolunda derece 3 ve üzeri pnömoninin istatistiksel anlamli seviyede daha az olduğu ve radyasyona maruz kalan kalp dozlarının da istatistiksel anlamli daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak kullanılan RT tekniği açısından yapılan bu karşılaştırmada; YART ile 3BKRT kullanılmış hastaların onkolojik tedavi sonuçları açısından hiçbir farklılıklarının olmadığı görülmüştür (24). Medyan 21.3 aylı takipte kullanılan tekniğe göre 3BKRT ve YART için sırasıyla 2-yıllık GS oranları %49.4 ve %55.5 ($p=0.597$), progresyonsuz sağkalım oranları %27 ve %25.2 ($p=0.595$), lokal yineleme oranları %37.1 ve %30.8 ($p=0.498$) ve uzak metastaz oranları %49.6 ve %45.9 ($p=0.661$) olarak bulunmuştur. Çalışmanın derece 3 ve üzeri pnömoni ile ilişkili faktörleri tanımlamak üzere yapılan çok değişkenli analizde; kullanılan RT tekniği, evre IIIB hastalık olması ve akciğer V20 değerinin yüksek olmasının derece 3 ve üzeri pnömoni riski ile ilişkili faktörler olduğu görülmüştür. Genel sağkalımı olumsuz etkileyen faktörleri tanımlamak için yapılan çok değişkenli analizde ise; kalp V40 dozunun yüksek olması ve yüksek hacimli hastalığa sahip olmanın GS'ı olumsuz etkilediği belirtilmiştir (24).

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre hastalarda kanıta dayalı tıp verileri eşliğinde uygulanması gereken tedavi yaklaşımı eşzamanlı KT-RT'dir. Eşzamanlı tedavi için yaş ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeni ile uygun olmayan olgularda ardışık KT-RT uygulamaları tercih edilebilir. Tedavi için uygun KT seçeneği, uygulanması açısından herhangi bir kontrendikasyon yoksa sisplatinli KT kombinasyonlarıdır. Buna karşın, tek başına radyoduyarlılaştırıcı olarak karboplatinin kullanımı yönünde kanıt yoktur. Literatürde KT olarak sisplatin+vinka alkaloid, sisplatin+etoposid, sisplatin+pemetrekset (non-skvamöz histolojide) ve paklitaksel+karboplatin şemalarının verildiği eşzamanlı ve ardışık tedaviler kullanılmış çalışmalar mevcuttur.

İmmün sistemin tümör üzerindeki etkisi, tümörlü dokuları tanıyıp tümör üzerine etkisini göstermesi konusundaki çalışmalar diğer tüm kanser tipleri gibi, hatta bazı akciğer kanser tiplerinde diğer kanserlerden daha fazla oranda önem kazanmıştır. Radyoterapi ile birlikte immunoterapötik ajanların kullanımı ile elde edilecek etkinin artacağı ön görülmek ile birlikte bu konuya ilişkin çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. İmmünoterapötik ilaç kullanımına ilişkin özellikle lokal ileri evre rezeksiyona uygun olmayan KHDAK'lerinin tedavisinde standart tedavi uygulaması ardından uygulanan bir PD-L1 inhibitörü olan Durvalumab'ın 12 aylık bir konsolidasyon tedavisi olarak kullanıldığı PASIFIC çalışması öncü bir çalışma olarak dikkati çekmektedir (25). Çalışmanın ilk sonuçları 2017 yılında Antonia SJ ve ark'ları tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada lokal ileri evre rezeksiyona uygun olmayan hastaların tamamına eş zamanlı KT ve RT uygulanmış, sonrasında hastalar, bir kola 12 ay durvalumab 10 mg/kg q2w ($n=476$) bir kola plasebo olacak şekilde ($n=237$) 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Ortanca 25.2 aylık takip sonrasında ortanca

progresyonsuz sağkalım durvalumab kolunda 17.2 ay iken; plasebo kolunda 5.6 ay ve ortanca GS için durvalumab kolunda yeterli seviyeye ulaşılamazken; plasebo kolunda 28.7 ay olarak bulunmuştur. Tüm sonlanımlarda durvalumab istatistiksel anlamlı seviyede iyi sonuçlar sağlamıştır (25). Çalışmanın yan etkilerine bakıldığında, durvalumab'ın iyi tolere edildiği, yan etkilerinin plasebo kolundan farklı olmadığı görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar neticesinde, rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK tedavisinde eş zamanlı KT-RT tedavisi sonrasında 12 aylık durvalumab tedavisi standart olarak önerilmektedir (26). PASIFIC çalışmasına ek olarak literatürde, immünoterapötik ajanlar ile farklı kombinasyonlarda RT ve KT kullanımını araştıran pek çok çalışma devam etmektedir (27).

Sonuç

Heterojen bir hasta grubunu oluşturan lokal ileri evre KHDAK, ölümcül bir hastalık olmaya devam etmektedir. Genel olarak tedavisi, lokal hastalığın kontrolüne yönelik cerrahi veya RT ve sistemik yayılmanın önüne geçmek, RT etkinliğini arttırmak için KT uygulaması şeklinde kombine yaklaşımlardır. Bu hasta grubunun tedavisinde en başarılı sonuçları elde etmek adına hem lokal tedavi seçeneklerinde hem de sistemik ajanlarda pek çok kombinasyon denenmiş, yeni yaklaşımlar oluşturulmaya çalışılmıştır. Multimodel tedavi, hem rezeke edilebilen hem de rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK'li hastaların tedavisinde giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Eş zamanlı KT-RT, inoperabl veya rezeke edilemeyen hastaların tedavisinde standart yaklaşım olmaya devam etmektedir. Hedeflenmiş tedaviler, immünoterapi ve diğer sitotoksik olmayan sistemik ajanların RT ile kombinasyonları, daha az yan etki ve daha yüksek yaşam kalitesi elde etmek amacı ile çalışılmaktadır. Gelecekte, bu ajanların RT ile kombinasyonlarının tedavide daha büyük bir yere sahip olacağı söylenebilir. Radyoterapi dozunu artırma çalışmalarının, standart fraksiyonasyon RT uygulamasında tedavi sonuçlarının iyileştirmemiş olması, yeni fraksiyonasyon yaklaşımlarına ve özellikle hipofraksiyone RT uygulamalarına olan ilgiyi arttırmıştır. Yoğunluk ayarlı RT, stereotaktik ablatif RT seçeneği ile daha yüksek radyasyon dozları, daha az yan etki ile uygulanabilmektedir. Radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin, biyolojik tümör farklılıkları göz önüne alınarak düzenlenecek yeni çalışmaların daha iyi sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 pop-

- ulation-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2009*. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
 3. Macia I, Moya J, Escobar I, Ramos R, Masuet C, Gamez C, et al. *Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 540-5.
 4. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. *Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013; 143: e278S-e313S.
 5. Turna A, Ak G, Eren Kömürçüoğlu B, Yurt S, Yılmaz Ü. *The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications*. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017; 25: 484-98.
 6. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
 7. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. *Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013; 143: 314-40.
 8. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. *Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer*. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-50.
 9. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. *Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial*. *Lancet* 2009; 374: 379-86.
 10. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. *Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial*. *Lancet* 2015; 386: 1049-56.
 11. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. *Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE)*. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4194-201.
 12. Sher DJ, Fidler MJ, Seder CW, Liptay MJ, Koshy M. *Relationship Between Radiation Therapy Dose and Outcome in Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based, Comparative Effectiveness Analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 307-16.
 13. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, Krasna M, Burrows W, Gore E, et al. *Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 456-63.
 14. Vyfhuis MAL, Bhooshan N, Burrows WM, Turner M, Suntharalingam M, Donahue J, et al. *Onco-logical outcomes from trimodality therapy receiving definitive doses of neoadjuvant chemoradiation (≥ 60 Gy) and factors influencing consideration for surgery in stage III non-small cell lung cancer*. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2: 259-69.
 15. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. *A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-*

- cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
16. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3480-7.
 17. Le Chevalier T, Pujol JL, Douillard JY, Alberola V, Monnier A, Riviere A, et al. A three-arm trial of vinorelbine (Navelbine) plus cisplatin, vindesine plus cisplatin, and single-agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer: an expanded analysis. *Semin Oncol* 1994; 21: 28-33.
 18. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, Earle JD, Therneau TM, Krook JE, et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 681-6.
 19. Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, Johnson D, Livingston R, Komaki 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: 358-64.
 20. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-5.
 21. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. 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* 1999; 17: 2692-9.
 22. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1452-60.
 23. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-99.
 24. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 56-62.
 25. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemo-radiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-29.
 26. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Assessed Feb 12, 2020.
 27. US National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=non+small+cell+lung+cancer+%&term=immunotherapy&cntry=&state=&city=&dist=>. Accessed Feb 12, 2020.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları: Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Ufuk Yılmaz

KHDAK (küçük hücreli dışı akciğer kanseri)'de, yaşam süresini uzatan en uygun tedavi modelinin seçilebilmesi için yeni tanı alan olgularda yapılacak başlangıç değerlendirmeleri büyük önem taşımaktadır. KHDAK'nin patolojik tanısından sonra kan sayımı, renal ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan kalsiyum düzeyinin belirlendiği biyokimyasal tetkikler ile birlikte klinik evrenin doğru tespiti için bazı görüntüleme yöntemlerinin yapılması şarttır. Bugün için, tüm vücut PET-BT (pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi), kontrastlı beyin MR (manyetik rezonans görüntüleme) veya BT ile klinik evreleme yapılması önerilmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin gündemde olmadığı dönem için doğru klinik evreleme iyi bir tedavinin planlaması için yeterli olarak düşünülse de, günümüz şartlarında genetik değişikliklerin analizi için yeterli miktarda doku elde edilerek tanı konması da iyi bir tedavi için şarttır.

Metastatik KHDAK'nin tedavisinde amaç, tedaviye bağlı minimal yan etki ile yaşam süresini uzatmak, semptom kontrolü ile hayat kalitesini arttırmaktır. Ancak, çoğu hasta kötü performans durumu, eşlik eden hastalıklar gibi hastaya ait faktörler veya sigara içmenin getirdiği tümör özellikleri nedeniyle etkili tedaviye aday olamamaktadır. Bu nedenle, metastatik KHDAK'li bir olgunun optimal tedavisinin planlamasında, hasta ve tümöre ait özellikler belirleyicidir.

Hastaya (Host- Ev Sahibi) Ait Faktörler

1. Yaş: Akciğer kanserini bir ileri yaş hastalığı olarak tanımlamak yanlış olmayacaktır. İnsanların ortalama yaşam süreleri arttıkça, ileri yaşta tanı alan akciğer kanserli sayısının artması da beklenen bir durumdur. Tek başına ileri yaş, hastaya ait kısıtla-

yıcı bir faktör olarak görülse de, hastanın kanser tedavisine aday olmadığına işaretini olarak kabul edilmemektedir. Bu durumda, geçirilmiş ya da eşlik eden hastalıkların oluşturduğu biyolojik yaş daha önemlidir. Yaşlı bir genç ile genç bir yaşlı ayrımı daha önem kazanmaktadır. Biyolojik yaşa bakmaksızın, ileri yaş tanımlaması için değişik yaş sınırları (65 veya 70 yaş gibi) kullanılmaktadır, ayrıca oktojeneryan olarak tanımlanan 80 yaş ve üstü hastalar içinde ayrı değerlendirmeler yapılabilmektedir.

Her ne kadar, tahlil seçim kriteri olarak kullanılmasada, bazı genetik mutasyonların daha genç hastalarda daha sık saptandığını bilmekteyiz.

2. *Performans Durumu (PD)*: Amerika Birleşik Devletleri FDA (Food and Drug Agency) ile EMA (European Medicine Agency) kuruluşlarında, kanser ilaçlarının onay sürecinin başlatılabilmesi için planlanan faz III klinik araştırmalar, genellikle iyi performansla sahip hastalar ile yapılmaktadır. Bu araştırmalarda elde edilen yaşam süresi kazançları, doğal olarak iyi performanslı hastalarda kullanılır ise elde edilebilecek sonuçlardır. İyi performanslı hasta tanımlaması, ECOG 0–1 performansı tanımlamaktadır. Bazı araştırmalarda, bu gruba ECOG 2 hastalarda dahil edilse de, ECOG 2 hasta sonuçları ayrı olarak da değerlendirilebilmektedir. Genel olarak iyi performanslı hastayı, kansere bağlı yakınmaları olsun veya olmasın gün içi hayatını, hasta olmadığı dönem gibi yaşayabilen hastalar tanımlanmak istenmektedir. Kötü performanslı hastaları ise, ECOG 3–4 performanslı hastalardır. Bu hastalar, yatağa veya sandalyeye bağlı ya da gün içinde vaktinin çoğuna dinlenerek geçirecek kadar güçsüzdür.

3. *Eşlik Eden Hastalıklar*: Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı akciğer kanserinin yanı sıra kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar içinde risk oluşturmaktadır. KOAH'ın getirdiği nefes darlığı ve adale kaybı ile serebrovasküler hastalıkların getirdiği güç kaybı, yutma güçlüğü ve beslenme bozukluğu sistemik tedaviye uyumu azaltabilecek nitelikte olabilir. Bazı kemoterapi ilaçlarının kardiyak yan etkileri, kalp hastalığı olanlarda ilaç seçimini ya da ilaç dozunu etkileyebilir. Eşlik eden ya da kemoterapi siklusları içinde belirginleşen renal yetmezlik, özellikle platin grubu ilaçların seçiminde etkili olabilir.

4. *Zayıflama*: Kansere bağlı olarak gelişen istemsiz zayıflamalar, vücuttaki tümör yükünün ciddiyeti konusunda bir haberci olabilir. Son 3–6 ay içinde ideal ağırlığın %5-10'u kadar bir zayıflama prognozunu ya da tedavi tolerabilitesinin iyi olmayabileceğinin işareti sayılabilir.

5. *Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanımı*: Özellikle hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini belirleyecek tümöre ait genetik mutasyonların, hiç ya da çok az sigara içen hastalarda görülüyor olması hastaya ait tütün kullanımı bilgisinin önemini arttırmaktadır. Ömrü boyunca hiç ya da toplam 100 adetden az sigara içenler "hiç sigara

ıçmeyenler” (never-smoker) olarak, toplamda 15 paket-yıldan az sigara içenler “hafif sigara içenler” (light-smoker), 10 yıldan fazla süre ile sigarayı bırakanlar “uzun süredir sigarayı bırakanlar” (long time ex-smoker) olarak tanımlanır.

6. *Sosyal ve Toplumsal Destek*: İleri evre akciğer kanseri tanısı alan hasta ve yakınlarının önümüzdeki birkaç yılı yoğun çabalar ve sorunlar ile mücadele ile geçireceği beklenen bir durumdur. Bu dönemde, sık hastane başvuruları, koşturmacılar, zaman zaman çözümsüzlükler ile mücadelede hastanın yalnız kalmaması, tedavinin zamanında uygulanması, ev ortamında gerekli desteğin sağlanması önemlidir. Bu anlamda, beklenen yaşam sürelerinin uzun olduğu kanserlerde kısmen de olsa sağlanan, sivil toplum kuruluşlarının desteği akciğer kanseri için de oluşturulması ve gelişmelidir.

7. *Sosyal güvenlik Sistemi*: Akciğer kanserinin sistemik tedavisinde yaşanan gelişmeler ve yeni ilaçların kullanıma geçmesi ile artan tedavi maliyetleri, çoğu ailenin hatta ülkelerin karşılayabileceği miktarların üzerine çıkmıştır. Bu nedenle, hasta için gerekli en uygun güncel tedavi ile uygulanan tedavi arasında farklılıklar olabilmektedir. Hastanın sosyal güvencesinin izin verdiği ilaçlar ile optimal tedaviyi planlanmalıdır.

8. *Tedavi İçin Başvurulan Merkezin Olanakları*: Akciğer kanseri şüphesi olan hasta ve yakınlarının dikkat etmesi gereken konulardan biri de, hastanın emanet edileceği hastane olanaklarıdır. Hasta ve yakınları, multidisipliner (MD) yaklaşımı oluşturan uzmanlık alanlarının varlığını, evreleme ve patoloji özellikle moleküler patoloji alanlarında yeterliliği araştırmalıdır.

9. *Hastanın Tercihi*: Mümkünse, hasta için MD torasik onkoloji konseyinde verilen tedavi kararlarının avantaj ve dezavantajları hastaya anlatılarak, onayları alınmalı ve tedavi kararlarına katılımı sağlanmalıdır.

Hastalığa (Tümör, Davetsiz Misafir) Ait Faktörler

1. *Histolojik Alt Tip*: Patoloji birimi tarafından hazırlanan raporda, klinisyenler tarafından ilk alınmak istenen bilgi, akciğer kanserinin küçük hücreli (KHAK) ya da KHDAK ayırımıdır. Ancak, günümüz koşullarında optimal tedavinin düzenlenebilmesi için bu bilgi yeterli değildir. Özellikle, skuamöz hücreli karsinom ya da nonskuamöz hücreli karsinom (adenokarsinoma- büyük hücreli karsinoma) alt tip bilgisi, daha ileri moleküler analizlere aday tümörün seçimi ve tedavi sürecini ciddi etkileyen sonuçlardır.

2. *Hedeflenebilir Mutasyon Varlığı*: “Oncogenic driver” olarak adlandırılan, tek başına hücrelerin malign karakter kazanmasını sağlayabilen mutasyonları hedefleyen ilaçların geliştirilmiş olması, özellikle ileri evre akciğer kanserli olgularda yaşam sürelerine ciddi katkılar sağlamıştır.

3. *Tedaviye Yön Verebilecek İmmünohistokimyasal (IHC) Değişiklikler:* Tümör hücrelerinde IHC analizler ile elde edilen bilgiler ışığında planlanan immünoterapi ile tedavi olanakları genişlemiştir. Tümör hücrelerinde, programlı hücre ölümü ligand ekspresyonunun (PD-L 1-2) ya da T hücrelerinde PD-1 reseptör pozitifliğinin IHC yöntemler ile gösterilmesi, immünoterapi ile tedavi edilebilecek tümörün seçiminde yol göstericidir.

4. *Tümör Mutasyon Yüğü:* Tümör hücrelerinin tüm genetik şifresinin çözümünü yapabilecek kolay ulaşılabilir ancak pahalı teknolojilerin günlük kullanıma girmesi, mücadele edeceğimiz tümörü daha iyi tanımamızı sağlamıştır. Tümördeki mutasyon yükü olarak tanımlanan genetik değişikliklerin sınıflandırılarak yararlı tedavinin seçilmesi, teknoloji sayesinde tümör özelliklerini daha iyi tanımamız ile mümkündür.

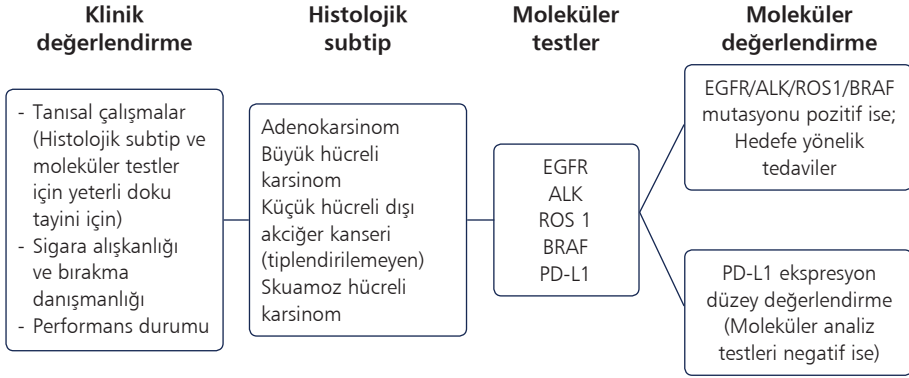
Akciğer Kanserli Hastada İlk Değerlendirme

Metastatik KHDAK tanısı ile başvuran bir hastada tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, performans durumu, zayıflama varlığı, eşlik eden hastalıkları ve tütün ve tütün ürünleri kullanım durumu kayıt altına alınmalıdır. Prensipten olarak, PD 0–2 olan ve majör eşlik eden hastalığı bulunmayan tüm metastatik KHDAK’li olgular, sistemik bir tedaviye adaydırlar. Palyasyon gerektiren bir semptom varlığında, palyatif tedavi yönteminin tipi ve tedavi sıralamasındaki yerine karar verilmelidir. Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler palyasyon tedavisindeki elimizdeki yöntemlerin sayısında artışa neden olmuştur. Metastatik hastalarda dahil olmak üzere tüm hastalarda, tütün ve tütün ürünlerinin kullanımının sonlandırılması konusunda motive edilmelidir. Böylelikle, sonuçların daha iyi olması sağlanabilir (1), veya sigara ile sistemik ilaçlar etkileşiminin (erlotinib biyoyararlanımı azalır) önüne geçilebilir (**Şekil 1**) (2).

Sistemik tedavi uygulamayı düşündüğümüz bir metastatik KHDAK’li hastada günümüz itibarıyla tedavi yaklaşımımız;

1. Skuamöz hücreli karsinom ve nonskuamöz hücreli karsinom (3,4).

2. Nonskuamöz hücreli karsinoma özellikle adenokarsinomada ve sigara içmeyen veya mikst tip skuamöz hücreli karsinomda, “epithelial growth factor” (EGFR) mutasyon, “anaplastic lymphoma kinase” (ALK) ve ROS-1 genlerinin rearrangement test sonuçlarının bilinmesi istenen bir durumdur. BRAF V600E mutasyon sonucunun bilinmesi 1. basamak BRAF/MEK inhibitörlerinin kullanımını onaylayan ülkeler için önemlidir. Ayrıca, hiç sigara içmeyen skuamöz hücreli akciğer karsinomunda da bu testler önerilmektedir. HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), MET exon 14 mutasyon, RET füzyon gen NTRK1 (neurotropic tropomyosin receptor kinase 1), KRAS, MEK1, AKT1, NRAS, PIC3ca gibi diğer mutasyonlara ait testler klinik



Şekil 1: Evre 4 KHDAC’de tedaviye genel yaklaşım (*Göğüs Hastalıkları uzmanlık derneklerinin akciğer kanserine algoritmik yaklaşım kitabından alınmıştır).

araştırma bağlamında ya da multiplex, yeni kuşak sekanslama (NGS) kullanan ünite-lerde yapılabilir. Kaynakların etkin kullanılabilmesi için, ilacına ulaşılabilen mutasyon analizlerinin yapılması önerilmektedir (5,6). Aslında, insan vücudunda EGFR, ALK, ROS1, ErbB2,3,4 gibi değişik isimlerle anılan ve bilinen 58 adet olan tirozin kinaz reseptörü vardır. Bu tirozin kinaz reseptörlerinde oluşan mutasyon, amplifikasyon, füzyon anormallikleri, otokrin aktivasyon gibi değişiklikler, kanser hücresinin oluşumuna, kontrolsüz çoğalmasına, damarlanmasına ve ölümsüzlük ve metastaz yapma özelliği kazanmasına neden olurlar (7,8).

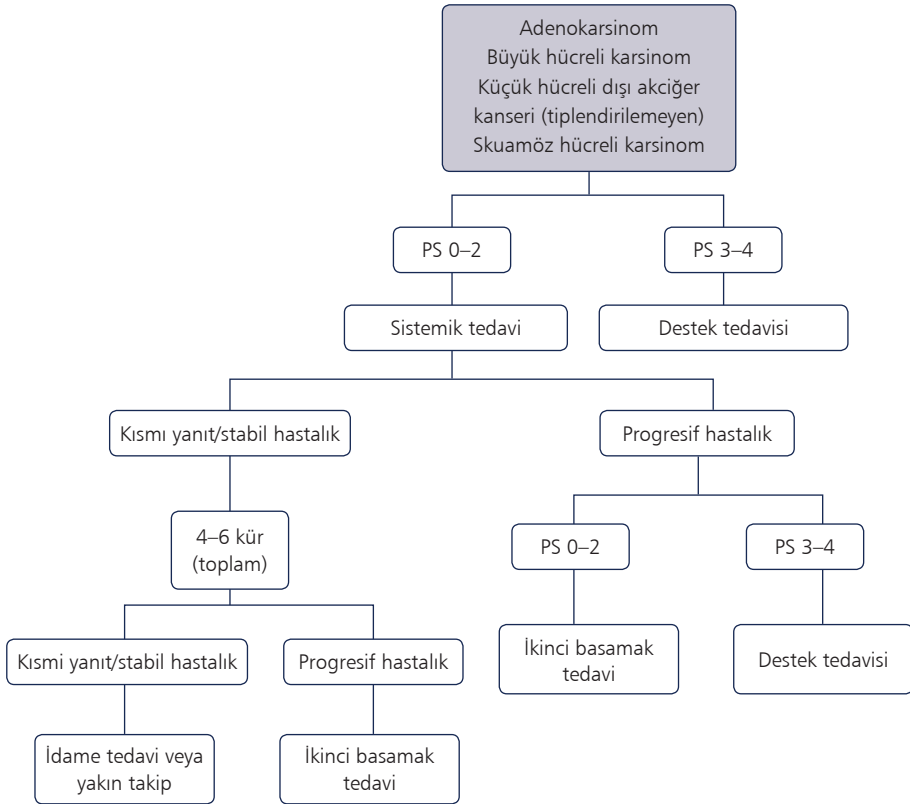
3. Her ne kadar tedaviden fayda görece hastaları belirlemedeki etkisi tartışmalı da olsa, tümör PD-L1 ekspresyon durumunun bilinmesi, immün checkpoint inhibitörü kullanımı konusunda yol göstericidir (9,10). Ancak, bu durum konumuz dışında olduğu için detay bilgi verilmeyecektir (**Şekil 1**).

Skuamöz Hücreli veya Mutasyon Negatif Non-Skuamöz Hücreli Akciğer Kanserinde Başlangıç Kemoterapisi

İyi performanslı metastatik KHDAC’li hastalarda, 4–6 siklus platin (sisplatin veya karboplatin) bazlı iki ilaçlı kemoterapi kombinasyonları, destek tedavisine göre daha üstündür ve ilk basamak tedavi için standarttır (11,12). İki ilaçlı kombinasyon tedavileri, cevap oranı ve toplam yaşam süresi açısından tek ilaçla tedaviye göre üstündür (13). Skuamöz hücreli kanserler için, platin içeren sitotoksik ilaçlar paklitaksel, dosetaksel, vinorelbin veya gemisitabin ile kombine edilebilir. Bu kombinasyonlar arasında cevap oranları ya da yaşam süreleri açısından fark bulunmamaktadır. Bu ilaçlar veriliş şekilleri, yan etki profilleri, siklus tekrarları gözönüne alınarak seçilebilir

(14). Non-skuamöz hücreli metastatik akciğer kanserinde pemetreksed bazlı kemoterapiler, non-pemetreksed kombinasyonlara göre daha iyi yaşam süreleri (HR: 0.70) ve yan etki profilleri (HR: 0.83) sağlarlar (15). İkili kemoterapi kombinasyonlarına üçüncü bir ilaç eklenmesi objektif cevap oranlarında artış sağlasa da yaşam süresi kazancı oluşturamamıştır (16). Kemoterapi ile objektif yanıt elde edilen olgularda, tedavi süresinin 4–6 siklusa kadar uzatılması progresyonsuz yaşam sürelerinde artış sağlayabilse de toplam yaşam süresinde bir avantaj sağlamamıştır (13) (**Şekil 2**).

Standart süre ve siklus kemoterapide progresyon oluşmayan olgularda, başlangıçta kombine kemoterapiyi oluşturan ilaçlardan biri ya da farklı kanser ilaçlarının önceden belirlenmiş sayıda (konsolidasyon tedavisi) veya önceden belirlenmemiş sayıda (idame tedavisi) uygulanmasının, PFS veya toplam yaşam süresini uzatabileceği düşünülmüştür. Dört siklus kemoterapi ile progresyon göstermeyen KHDAK'li olgularda, pemetreksed ile PFS (HR: 0.50) ve toplam yaşam süresinde (HR: 0.79)



Şekil 2: Mutasyon negatif KHDAK'de tedavi yaklaşımı (*Göğüs Hastalıkları uzmanlık derneklerinin akciğer kanserine algoritmik yaklaşım kitabından alınmıştır).

plaseboya göre düzelme izlenirken, dosetaksel idame tedavisinde plaseboya göre toplam yaşam süresinde istatistiki anlamlı bir düzelme saptanmamıştır (17,18). Pemetrexed ve bevasizumab ile yapılan tekli veya iki ilaçlı idame tedavileri ile alınan sonuçlar idame tedavisinin etkisini belirlemeyi güçleştirmiştir. İki ilaçla idame tedavisi iyi performanslı, genç, nonsquamöz histoloji hastalarda, yararlı gibi gözükse de, yan etki riskinde artış olmaktadır. Net bir sonuç verebilmek için araştırmalara gereksinim vardır (19–21).

EGFR Pozitif KHDAK'de Tedavi

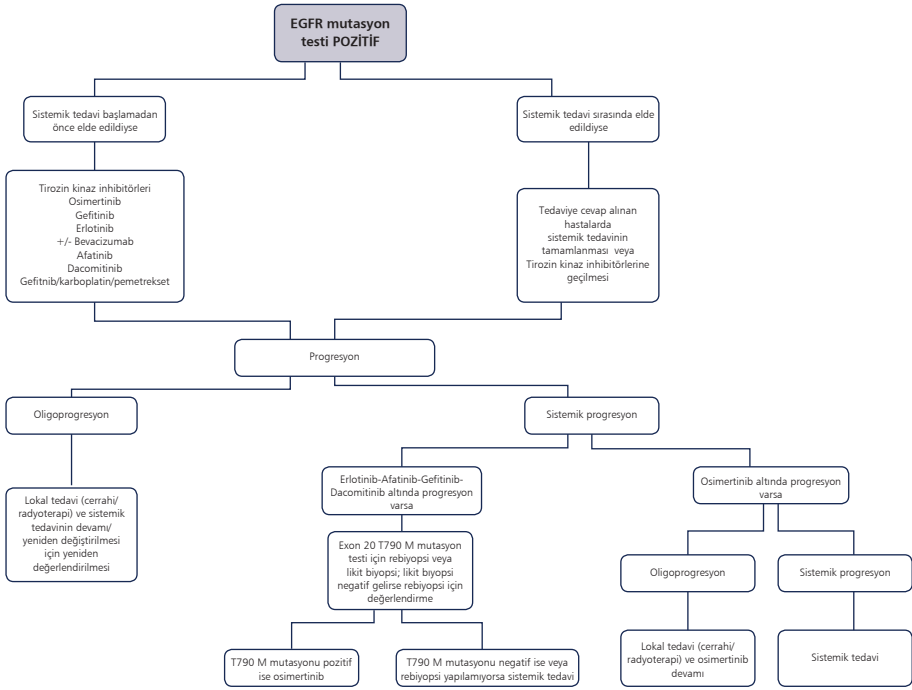
EGFR (HER1, ErbB1), KHDAK'de ilk keşfedilen hedeflenebilir onkogenik mutasyondur ve ErbB ailesinin birinci üyesidir (diğerleri; HER2 (Neu, ErbB2), HER3 (ErbB3), and HER4 (ErbB4)). KHDAK'de, EGFR gen duyarlaştırıcı mutasyon, Kafkas ırkında %10-15, Asya ırkında %50'lerin üstünde bir sıklıkla görülür. Bu oran, kadın, sigara içmeyen, adenokarsinom histolojide daha siktir (22,23). Onkogene bağımlı KHDAK'de TKI'ne duyarlılık, sadece EGFR genindeki bazı spesifik mutasyonlara sahip hastalarda gösterilmiştir. Duyarlaştırıcı mutasyonların yaklaşık %85'ini, exon 19 delesyon (sıklık sırasına göre delE746_A750, delL747_P753insS, delL747_A750insP, delL747_T751) ile exon 21 L858R nokta mutasyon oluşturur (24). Duyarlaştırıcı EGFR-mutant ileri evre KHDAK'de sağladığı klinik sonuçlardaki düzelmeler ile EGFR-TKI tedavisi, bugünün standart tedavisini oluşturdu. Günümüzde, 1. Kuşak EGFR-TKI olarak erlotinib ve gefitinib, 2. Kuşak EGFR-TKI olarak afatinib ve dakomitinib, 3. Kuşak EGFR-TKI'lar olarak osimertinib bulunmaktadır. 1. Kuşak ilaçlar EGFR-TKI 'na reversibil olarak bağlanırken, 2 ve 3. Kuşak EGFR-TKI'lar irreversible olarak bağlanırlar. Büyük faz III araştırmalar, duyarlaştırıcı EGFR-mutant (exon 19 del ve exon 21 L858R) KHDAK'nin 1. Basamak tedavilerinde, EGFR-TKI ile standart kemoterapiye göre, yanıt oranları, hayat kalitesi ve PFS'da düzelmeler göstermektedir. Ancak, kemoterapi kolunda progresyonda TKI kullanımına izin verilmesi nedeniyle toplam yaşam süresinde düzelme görülememiştir (25–32). Afatinib araştırmalarında mutasyon alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede exon 19 delesyon grubunda toplam yaşam süresinde kemoterapiye göre daha iyi sonuçlar elde edildi (HR: 0.54–0.64). Bu sonuç, exon 19 mutasyonunda afatinibin ilae yararının olduğunu düşündürmektedir (33). Hastaların çoğunda 9-12 ay içerisinde progresyon gelişir. Bu olguların yaklaşık %50'sinde EGFR-TKI'lara gelişen direncin sorumlusu, EGFR exon 20 T790M sekonder mutasyonunun gelişmesidir. Diğer direnç gelişiminden sorumlu olan mekanizmalar, small cell karsinoma transformasyonu, epitelyal mezanşimal geçiş (EMT), MET amplifikasyon, HER2 amplifikasyonudur (34). Afatinib, her ne kadar prelinik değerlendirmelerde T790M direnç mutasyonu üzerine etkili olarak görülsede, klinik

değerlendirmelerde katkı sağlamamıştır (35). Osimertinib, kodon 797 (C797)'deki sistein rezidüleri yoluyla EGFR'ye bağlanarak etki gösteren 3. Kuşak bir EGFR-TKI'dir (36). Özellikle, EGFR-TKI kullanımı sonrası oluşan T790M sekonder mutasyona bağlı gelişen EGFR-TKI ilaç direnci ve hastalık progresyonunda, kemoterapiye göre PFS (HR: 0.30) ve cevap oranları (%71–%31) yönünden daha etkilidir (37–39). EGFR-mutant hasta grubunda 1. Basamak tedavide osimertinib (objektif yanıt oranı %80, medyan PFS 18.9 ay) ile standart TKI tedavi (gefitinib -erlotinib, objektif yanıt oranı %76, medyan PFS 10.2 ay) karşılaştırmalarında, osimertinib (HR: 0.46) daha iyi yaşam süreleri oluşturmaktadır. Bu etki SSS metastazı mevcut hastalar içinde devam etmektedir (medyan PFS 15.2 ay ve 9.6 ay). Bu çalışmada standart TKI tedavi alan hastaların %43'ünde, progresyonda osimertinib kullanıldı. Osimertinib grubunun %34, standart TKI tedavi grubunun %45'inde greyd 3 ve üstü yan etki saptandı. Ciddi yan etki benzer oranlarda oluştu (%22 ve %25). Osimertinib ile %2, standart tedavi ile %4 oranında saptandı (40). EGFR-mutant hasta grubunda 1. Basamak tedavide, afatinib ile gefitinibin karşılaştırıldığı çalışmada, afatinib ile daha yanıt oranları elde edilse de, PFS ve toplam yaşam süresinde klinik veya istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (41,42). Ancak, osimertinib tedavisine karşı direnç gelişebilmektedir. Direnç gelişiminden kazanılmış EGFR C797S mutasyonu, EGFR T790M mutasyon kaybı, MET, HER2, YES1 amplifikasyonu sorumlu olabilir (43–49).

Bugün için ECOG 0-4 performansla ve duyarlaştırıcı EGFR mutasyonlarına sahip ileri evre KHDAK'de 1. Basamak tedavide osimertinib (80 mg/g, tercihan), erlotinib (150 mg/g), gefitinib (250 mg/g), afatinib (40 mg/g) ve dakomitinib (45 mg/gün) endikedir. Hastaların yaklaşık %50'si ikinci basamak tedaviyi alabildikleri için "en etkin tedavi ilk uygulanmalıdır" prensibinin önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Ayrıca, sistemik ve SSS etkisi yüksek olan ve düşük-orta yan etki profiline sahip ilaçların tercih edilmesi doğru olacaktır. En sık rastlanan yan etkiler, bulantı-kusma, ishal, cilt değişiklikleri (döküntü, akne), paronşi, karaciğer enzimlerinde yükselme, intersitisiyel akciğer hastalığıdır. Dakomitinib yan etki sıklığı diğerlerine göre daha fazladır (**Şekil 3**).

ALK Pozitif KHDAK'de Tedavi

ALK geni kromozom 2p23 de lokalizedir ve çeşitli yollarla aktive eden insülin tirozin kinaz reseptör ailesi ile ilgili proteini kodlar. ALK proteini inaktiftir ve normal akciğer dokusunda ekspresyona edilmez. Embriyogenez döneminde ise, beyin ve periferik sinir sisteminde oldukça ekspresyona edilir. ALK genindeki çeşitli kırılmalar, füzyon partnerleri ile oluşturulan farklı varyantların oluşumuna neden olur. Bu durum, aberan ALK ekspresyonunu başlatır. En sık rastlanan ALK yeniden düzenleme Echinoderm mic-



Şekil 3: EGFR mutasyon analizi pozitif gelen hastalarda tedavi algoritması (*Göğüs Hastalıkları uzmanlık derneklerinin akciğer kanserine algoritmik yaklaşım kitabından alınmıştır).

rotubule-associated protein-like 4 (EML4) ile olandır ve ilk kez 2007 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra değişik varyanlarında tanımlanmıştır. Dimerizasyon sonrasında, mitogen-activated protein kinase (MAPK), Janus kinase with signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) and phosphoinositide-3-kinase with Akt murine thymoma viral oncogene homolog (PI3K-AKT) aktivasyonu ortaya çıkar ve kanser hücelere ait ölümsüzlük, kontrolsüz proliferasyon, apoptozisten kurtulma, damarlanma özellikleri oluşur (50,51). ALK değişikliği genç, hiç ya da az sigara içen KHDAK (Adenokanser) li olguların %3–7’sinde saptanır (52–54).

Crizotinib, ilk tanımlanan aslında bir mezanşimal-epitelyal geçiş (MET) inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ALK değişikliği olan tümörlerde aktivitesi gösterilmiştir. Ayrıca, ROS-1 ve hepatocyt growth factor tirozin kinaz reseptör inhibisyon etkisi de vardır. Günde 2 defa 250 mg olarak uygulanır (PROFILE 1001) (55). Kemoterapi ile progresyon gösteren ALK pozitif olgularda ikinci basamak tedavide, %65 objektif cevap oranı ile, pemetrexed veya dosetaksel kemoterapisine (3 ay) göre daha iyi PFS sağlayan ilk ALK tirozin kinaz reseptör inhibitörü, crizotinib (7.7 ay)

dir. (PROFILE 1007). Kemoterapi sonrası gelişen progresyonda hastaların önemli bir bölümünün (%70) crizotinib kullanması nedeniyle toplam yaşam süresinde (20,3 ay- 22.8 ay) fark oluşmamıştır. Ancak alt grup analizde, PFS'deki yararın beyin metastazlı olgularda devam etmediği görülmüştür (56). İlk basamak tedavide, %74 objektif cevap oranı ile crizotinib (10.9 ay), platin-pemetreksed kemoterapiye (7 ay) göre daha iyi yanıt oranı ve PFS sağladı. Crizotinib, kemoterapiye göre daha iyi hayat kalitesi ve semptom kontrolü sağlamıştır (PROFILE 1014) (57).

Crizotinib ile tedavi edilen hastaların hemen hemen tamamında yaklaşık 12 ay içinde kaçınılmaz olarak, beyin veya diğer organlarda gelişen metastaz ile progresyon gelişir (58). Crizotinibin, kan beyin bariyerini geçişi iyi değildir. Bu nedenle, crizotinib tedavisi alan hastaların yaklaşık yarısında SSS'de progresyon gelişir (59). Ancak, stabil SSS metastazlı ALK pozitif olgularda crizotinib (9 ay), kemoterapiden (4 ay) daha iyi PFS sağlamıştır (60). SSS metastazı ile progresyonda dahil olmak üzere, crizotinib ile tedavi sonrası progresse ALK pozitif hastalarda kazanılmış direnci yenebilmek amacıyla, ceritinib, alectinib, brigatinib ve lorlatinib FDA ve/veya EMA tarafından onaylanmıştır.

Ceritinib, ALK yeniden düzenleme genetik değişikliğini gösteren akciğer kanserinde etkili, 2. Kuşak oral ALK tirozin kinaz inhibitörüdür. Enzimatik değerlendirmede, crizotinibden 20 kat daha fazla potenslidir (61). Güçlü IGFR-1 ve daha zayıf MET inhibitörüdür. İshal, kusma, dehidratasyon, transaminaz yüksekliği, hipofosfatemi doz sınırlayıcı yan etkileridir. Crizotinib ile progresse hastalarda 750 mg/gün dozda ceritinib ile %56 objektif yanıt oranı ve 6.9 ay PFS, kemoterapi sonrası progresse ALK+ hastalarda ceritinib, %72 objektif yanıt oranı ile 18.4 ay medyan PFS sağlanmıştır (62). Son zamanlarda, yemekler ile alınan 450 mg/gün ceritinib daha iyi tolerabilite ile ağızda alınan 750 mg/gün ceritinib ile benzer etkiler sağladı (63). ALK+ KHDAKde ceritinib (16.6 ay) ile birinci basamak tedavide, platin-pemetreksed (8.1 ay) kemoterapisine göre daha iyi PFS elde edildi (64). Ceritinib, beyin metastazlı hastaların kemoterapi ve crizotinib sonrası 2. basamak tedavilerinde tolere edilebilir, klinik anlamlı bir etki sağlamıştır (65). ALK pozitif hastaların 1. basamak tedavisinde, platin- pemetreksed ve idame pemetreksed (PFS 8.1 ay) ile ceritinibin karşılaştırıldığı ASCEND-4 çalışması ceritinib için 16.6 ay medyan PFS göstermiştir. Bu çalışmada, intrakraniyal yanıt ceritinib için %73 iken, kemoterapi için %27 idi (64). Kemoterapi ve crizotinib tedavisi sonrası progresse ALK pozitif KHDAK'li hastalarda ceritinib, dosetaksel veya pemetreksede göre, daha iyi medyan PFS (5.6 ay ve 1.6 ay) ve yanıt oranı (%39.1 ve %6.9) sağlamıştır (ASCEND 5) (66).

Alectinib, crizotinib dirençli ya da hiç crizotinib almamış ALK pozitif KHDAK'li olgularda etkilidir. Crizotinibe direnç oluşturan birçok ALK mutasyonu (L1196, "gatekeeper " mutasyonlar, C1156Y, F1174L, R1275Q ve G1269A) hedefindedir ancak

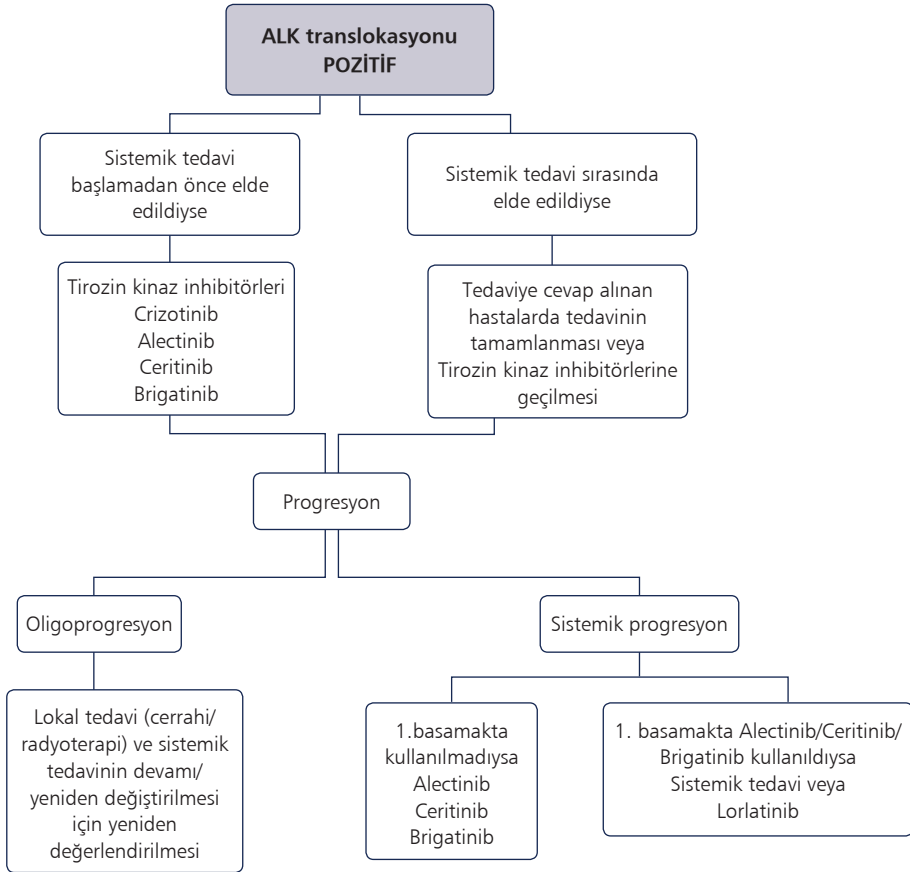
ROS-1 ve IGFR-1 de etkisizdir (67–69). Crizotinibin aksine SSS'ne iyi nüfuz eder. Günde 2 kez, 600 mg dozda kullanılır. Crizotinib progrese olgularda, alectinib ile %50 civarında objektif yanıt oranı, medyan 6.3 ay–8.9 ay PFS, medyan 7.5 ay–11.2 ay yanıt süresi elde edilmiştir (70,71). ALK pozitif olgularda birinci basamak tedavide alectinib ile crizotinib karşılaştırmalı çalışmalarda, alectinib (olguların %41'i progrese) crizotinibe (olguların %68'i progrese) üstündür. Crizotinib olgularının %45'inde, alectinib olguların %12'sinde beyin metastazı gelişmiştir. Objektif yanıt oranı alectinib için %82.9 ve crizotinib için %75.5 bulundu. Medyan PFS ise alectinib için 34.8 ay (HR: 0.43) ve crizotinib için 10.9 ay idi (g-ALEX) (72–74). Bu durum, ALK pozitif olguların 1. Basamak tedavisinde sistemik ve SSS hastalığını kontrolü için alectinibin seçilebileceğini işaret etmektedir. Crizotinib ile karşılaştırıldığında, alectinibde daha fazla myalji (tüm greyd %16), kilo kaybı (tüm greyd %10), artmış bilirübin düzeyi (tüm greyd %15) ve anemi (tüm greyd %20) oluşur.

Crizotinibe karşı direnç gelişen ALK mutasyon pozitif hastaların, ALK TKI ile c ikinci basamak tedavisinde kullanılacak ilaçlarının seçiminde, sistemik ve SSS aktivite, kabul edilebilir yan etki profili ve direnç mekanizmaları önemlidir. Bugün için, ceritinib, alectinib, brigatinib ve lorlatinib post-crizotinib tedavide endikedir (**Şekil 4**).

Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Beyin Metastazı

KHDAK'li hastalarda beyin metastazı sık olarak gözlenir. Tanı anında olabileceği gibi hastalık sürecinde de gelişebilir. Beyin metastazları hastaların üçte ikisinde multiple iken, üçte birinde tekdir (75). Leptomenengeal metastaz insidansı ise %5–10 arasındadır (76). Yeni tanı alan onkogene bağımlı KHDAK'li olgularda beyin metastazına daha sık rastlanır. EGFR mutant olguların %20'sinde ALK yeniden düzenleme pozitif olguların %30–40'ında başlangıçta beyin metastazları vardır (77). Beyin metastazları hayat kalitesini bozan bir süreç olması nedeniyle tedavi ve izleminde daha dikkatli olmak gerekir. Hastanın genel durumu, ekstraserebral hastalığın mevcudiyeti, tümörün moleküler durumu, etkili sistemik tedavinin varlığı, tedavi seçiminde önemlidir. Bilişsel fonksiyonları en az etkileyerek, yaşam süresi ve hayat kalitesini düzeltmek amaçlanmalıdır.

Moleküler olarak değerlendirme yapılmayan ya da moleküler değişiklikler saptanmayan KHDAK'li olgularda tedavi, beyindeki durumun oligometastaz ya da multipl metastaz olması durumuna göre değişiklik gösterecektir. Beyinde oligometastatik hastalığın uniform bir tanımlaması olmasa da, 1–3 sayıdaki cerrahi olarak ulaşılabilir yerleşimli olgularda, cerrahi uygulama önerilebilir. Intrakranial kontrolü arttırmak, lokal nüksü azaltmak amaçlı, cerrahi uygulama yatağına steriotaktik beyin radyoterapi (SBRT) ya da tüm beyin ışınlama (WBRT) uygulanabilir (78). İki



Şekil 4: ALK translokasyonu pozitif gelen hastalarda tedavi algoritması (*Göğüs Hastalıkları uzmanlık derneklerinin akciğer kanserine algoritmik yaklaşım kitabından alınmıştır).

uygulama arasında toplam yaşam süresi yönünden fark olmasada, WBRT'de bilişsel değişiklikler daha belirgindir (79). Bugün için cerrahi uygulanan 1-3 metastatik beyin lezyonundan sonra SBRT uygulaması tercih edilmektedir.

Multiple beyin metastazı mevcut iyi performanslı olgularda, tedavi seçeneği WBRT olmakla birlikte medyan yaşam süresi 6 ay civarındadır. Hafif-orta derecede nörobilişsel değişikliklere sıkça rastlanır (80). Sınırlı sayıda oligometastatik beyin metastazlı KHDAK'li olgularda, SBRT konforlu bir radyasyon uygulamasıdır. Böylelikle, beyin parenkimi WBRT'ye göre daha iyi korunur. SBRT, 10 metastatik lezyona kadar uygulanabilmektedir. Yaşam süreleri arasında fark olmamasına rağmen, geç dönem yayın etkilerde azalma sağlamaktadır (81-83).

Kemoteröpetik ilaçların kan-beyin bariyerini geçişinin sınırlı olması nedeniyle, çoklukla KHDAK'de beyin metastazına kemoterapinin etkisi yoktur.

Duyarlaştırıcı EGFR veya ALK değişiklikleri bulunan akciğer adenokarsinomlu hastalarda uygulanan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile yapılan araştırmalarda, bu ilaçların beyin metastazındaki etkileri konusunda bilgiler elde edilmiştir. EGFR mutant hastalarda 1. kuşak EGFR-TKI (erlotinib- gefitinib) ile beyin içi hastalıkta %50'nin üzerinde objektif yanıt oranı elde edilmiştir (84–87). Kan-beyin bariyerine (KBB) geçiş oranı, gefitinib için %1.1, erlotinib için %2.8–5.1 civarındadır (87–89).

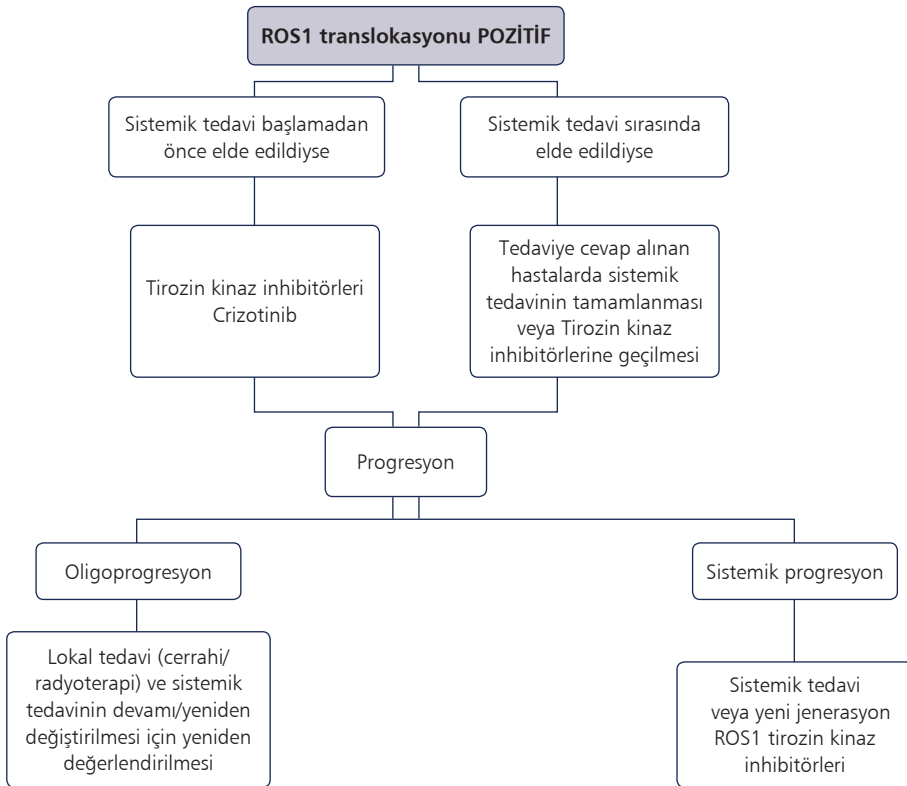
Erlotinibin daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip olmasına rağmen intrakraniyal hastalığı kontrol oranında gefitinib ve erlotinib arasında fark yoktur. İlk basamak erlotinib veya gefitinib ile tedavi edilen beyin metastazlı EGFR mutant adenokarsinimli hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, yaşam süreleri yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (90). Birinci kuşak EGFR TKI ilaçları ile iyi intrakraniyal cevap oranları elde edilmesine rağmen çoğu hastada santral sinir sistemi (SSS) metastazı ile nüks gelişmektedir. Erlotinib ya da gefitinibin pulsatil yüksek doz kullanılması KBB'ni geçişi sağlasa da yan etkilerde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, günlük pratikte kullanım yeri pek olmamıştır (91,92). İkinci kuşak irreversibl EGFR TKI olan afatinib, KBB'ni sınırlı olarak geçme özelliğine sahiptir. Duyarlaştırıcı EGFR mutant bronş adenokarsinomlu hastalarda, afatinib %70 intrakraniyal hastalığı kontrol ile %76 hastada yeni beyin metastazı gelişmemesini sağlamıştır (93). EGFR mutant bronş adenokarsinomlu ve beyin metastazlı hastalarda, birinci basamak afatinib (8.2 ay) platin bazlı kemoterapiye (5.4 ay) göre daha uzun bir progresyonsuz yaşam süresi (PFS) sağlamıştır ($p=0.03$) (33). Üçüncü kuşak EGFR TKI ajanı osimertinib, 1 ve 2. kuşak EGFR TKI lara göre daha iyi bir KBB geçişine sahiptir (94,95).

Farmokokinetik özelliklerdeki farklılıklar daha iyi intrakraniyal kontrol sağlanmasını getirmektedir. T790M mutasyonu pozitif olan olgularda yapılan faz II araştırmalarda osimertinib, %12 tam yanıt ile intrakraniyal hastalıkta %54 objektif yanıt sağlamıştır (96).

Asemptomatik beyin metastazlı T790M pozitif hastalarda, pemetrekset bazlı kemoterapi ile osimertinibin karşılaştırıldığı araştırmada, PFS de osimertinib lehine (8.5 ay – 4.2 ay) karşı iyileşme vardır (39). EGFR mutant bronş adenokarsinom olgularda 1. Basamak osimertinib, standart EGFR TKI tedaviye (erlotinib, gefitinib) göre daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Altmış bir beyin metastazlı olguda osimertinib beyinde %66 objektif yanıt oranı sağlarken, 67 olguda gefitinib veya erlotinib %43 yanıt oranı sağlamıştır. Osimertinib santral sinir sisteminde (SSS) progresyon veya ölüm riskini, erlotinib-gefitinibe göre %52 (HR: 0.48) azaltmıştır. Yeni SSS lezyonu gelişimi riski osimertinib tedavisi ile %12 iken, erlotinib ve gefitinib ile %30'dur (97). Osimertinib benzer etkileri leptomenenjiyal metastazlar da göstermiştir (98).

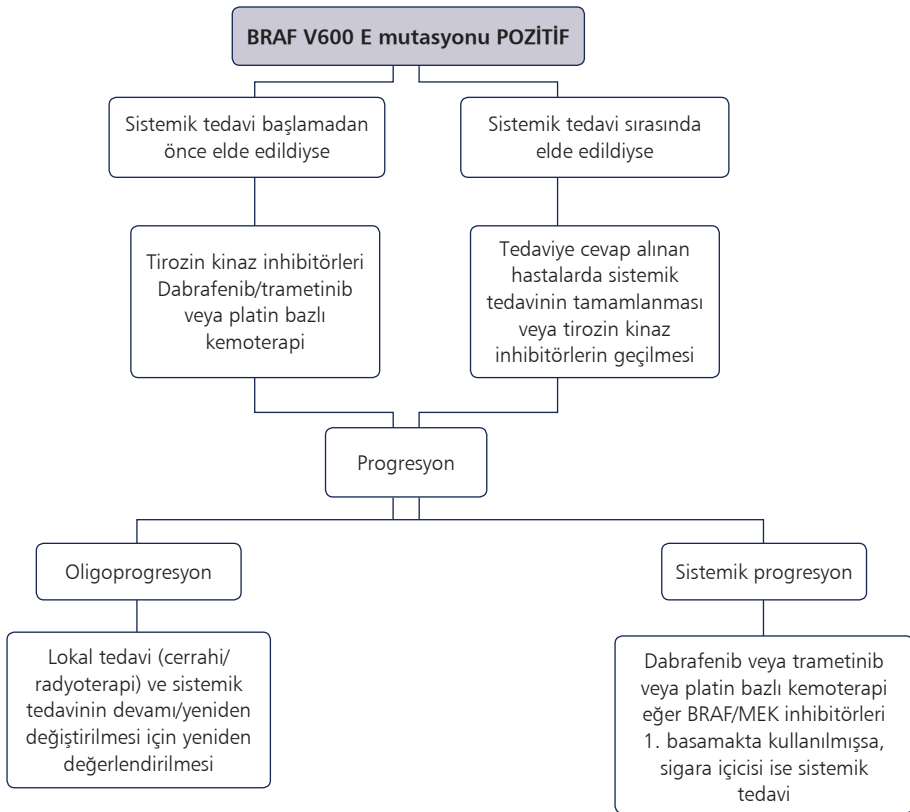
EGFR mutant beyin metastazlı hastalarda EGFR-TKI ile radyoterapinin kombine kullanılması yönünde tartışmalar devam etmektedir. EGFR mutant beyin metastazlı hastalarda, ilk tedavi olarak erlotinib veya WBRT ya da SBRT kullanımını karşılaştıran retrospektif analizde, ilk tedavi SBRT alan hastalar diğerlerine göre daha uzun süre yaşadılar (99). EGFR mutant beyin metastazlı hastalarda ilk tedavi WBRT, SBRT ile erlotinibi karşılaştıran 12 araştırmanın meta-analizi, intrakranyal PFS ve toplam yaşam süresinde anlamlı fark göstermedi (100). Asya popülasyonunda, EGFR mutant ve 3'den fazla beyin metastazlı hastalarda icotinib, WBRT ve kemoterapiden daha iyi intrakranyal cevap oranı ve medyan PFS sağlarken toplam yaşam süresinde farklılık saptanmadı (101).

ALK-pozitif bronş adenokarsinomlu hastaların 1. Basamak tedavisinde, ALK inhibitörü olarak crizotinib, kemoterapiye göre daha iyi sonuçlar sağlamıştır (57). Ancak, crizotinib grubundaki hastaların üçte birinde ilk yıl içinde SSS metastazı ile



Şekil 5: ROS 1 translokasyonu pozitif gelen hastalarda tedavi algoritması (*Göğüs Hastalıkları uzmanlık derneklerinin akciğer kanserine algoritmik yaklaşım kitabından alınmıştır).

progresyon gelişmiştir. Bu hastalarında çoğunda SSS progresyonun tek odağıydı. Bu durum ilacın KBB'ni zayıf geçiş özelliğinden kaynaklanabilir. ALK-pozitif beyin metastazlı hastalarda, önce ışın tedavisi alıp crizotinib tedavisi alan olgular, önce crizotinibe göre daha iyi yaşam süresi sağlanmıştır (102). Alectinibin KBB geçişi ve serebrospinal sıvı konsantrasyonu crizotinib hatta ceritinibden daha iyidir. ALK-pozitif bronş kanserinde 1. Basamak alectinib ile crizotinibin karşılaştırıldığı çalışmada, intrakranyal progresyona kadar geçen süre alectinib lehineydi ve SSS progresyonu alectinib alan hastaların %12'sinde, crizotinib alanlarda %45'inde saptandı. Intrakranyal kontrolündeki üstünlük ile PFS, alectinibde 34.8 ay, crizotinibde 10.9 ay oldu (72,73). Ceritinib ve brigatinib önemli SSS aktivitelerine sahiptir (62,103–105). Ayrıca, lorlatinib ALK direnç mutasyonlarına karşı pan-inhibitör aktivite ve çok iyi SSS penetrasyonuna sahiptir (106).



Şekil 6: BRAF V600E mutasyonu pozitif gelen hastalarda tedavi algoritması (*Göğüs Hastalıkları uzmanlık derneklerinin akciğer kanserine algoritmik yaklaşım kitabından alınmıştır).

ROS1 Pozitif KHDAK'de Tedavi

ROS1 yeniden düzenleme pozitifliği genç, sigara içmeyen Asyalı hastalarda daha sıktır.

Özel olarak ROS1'i hedeflemek üzere oluşturulan bir TKI yoktur. İlk araştırmalar, ALK TKI'ların ROS1 pozitif hastalarda etkili olduğunu göstermiştir. Crizotinib, ROS1 pozitif hastalarda %71.9 yanıt oranı ve 15.9 ay medyan PFS sağlamıştır (107). Ceritinib ise %62 yanıt oranı ve 9.3 ay PFS sağlamıştır (108). Daha önce tedavi almayan hastalarda PFS 19.3'e çıkmıştır. Alectinib, ROS1 mutant tümörlerde aktif değildir (109) (**Şekil 5**).

BRAF Mutasyon Pozitif KHDAK'de Tedavi

BRAF mutasyonuna çeşitli tümörlerde saptanır. KHDAK'li olguların %2–3'ünde tespit edilir. Bunların yaklaşık yarısı V600E mutasyonudur. Dabrafenib monoterapisi ile V600E mutasyonlu olgularda %30'luk cevap oranı elde edilmiştir (110). Dabrafenib ile trametinib (MEK inhibitör) kombinasyonu %65'lik cevap oranı ve yaklaşık 10 aylık medyan PFS sağlandı ve BRAF V600E mutasyon pozitif KHDAK olguları için standart tedavi olarak FDA tarafından onaylandı (111) (**Şekil 6**).

KAYNAKLAR

1. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Lin E, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130: 1784-90.
2. Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, Chick JB, Rankin E, Woll PJ, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1220-6.
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2015.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 668-84.
5. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 321-46.
6. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted

- tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 911-9.
7. Inamura K. Clinicopathological characteristics and mutations driving development of early lung adenocarcinoma: Tumor initiation and progression. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1259.
 8. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer Du and Lovly *Molecular Cancer* 2018; 17: 58.
 9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823-33.
 10. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5094-100.
 11. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
 12. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.
 13. Soon YY, Stockler MR, Askie MA, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3277-83.
 14. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
 15. Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2298-303.
 16. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, Massidda B, Frasci G, Maiorino L, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (sicog 0101). *Ann Oncol* 2007; 18: 324-30.
 17. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
 18. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591-8.
 19. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: A randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 4349-57.
 20. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013; 31: 3004-11.

21. Karayama M, Inui N, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Kuroishi S, et al. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed monotherapy after induction therapy with carboplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 2016; 58: 30-7.
22. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
23. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1817-24.
24. Roengvoraphoj M, Tsongalis GJ, Dragnev KH, Rigas JR. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 839-50.
25. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-signal: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1122-8.
26. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
27. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (wjtog3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
28. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–pallitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
29. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (eurtac): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
30. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase iii, randomized, open-label, ensure study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1883-9.
31. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
32. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR activating Mutations. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2244-50.
33. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUXLung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141-51.
34. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Mechanism of resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and a potential treatment strategy. *Cells* 2018; 212: 1-16.
35. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27: 4702-11.

36. Ricciuti B, Baglivo S, Paglialonga L, De Giglio A, Bellezza G, Chiari R, et al. Osimertinib in patients with advanced epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive non-small cell lung cancer: rationale, evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 387-404.
37. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689-99.
38. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1643-52.
39. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 376: 629-40.
40. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113-25.
41. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-89.
42. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUXLung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 270-7.
43. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* 2015; 21: 560-2.
44. Yu HA, Tian SK, Drilon AE, Borsu L, Riely GJ, Arcila ME, et al. Acquired resistance of egfr-mutant lung cancer to a T790M-specific egfr inhibitor: emergence of a third mutation (C797S) in the egfr tyrosine kinase domain. *JAMA Oncol* 2015; 1: 982-4.
45. Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, Wakelee HA, Neal JW, Mino-Kenudson M, et al. Heterogeneity underlies the emergence of EGFR T790 wild-type clones following treatment of T790M-positive cancers with a third-generation EGFR inhibitor. *Cancer Discov* 2015; 5: 713-22.
46. Planchard D, Loriot Y, André F, Gobert A, Auger N, Lacroix L, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive ve NSCLC patients. *Ann Oncol* 2015; 26: 2073-8.
47. Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, Esfahani MS, Newman AM, Haringsma HJ, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients. *Nat Commun* 2016; 7: 11815.
48. Ichihara E, Westover D, Meador CB, Yan Y, Bauer JA, Lu P, et al. SFK/FAK signaling attenuates osimertinib efficacy in both drug-sensitive and drug-resistant models of EGFR-mutant lung cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 2990-3000.
49. Fan PD, Narzisi G, Jayaprakash AD, Venturini E, Robine N, Smibert P, et al. YES1 amplification as a mechanism of acquired resistance (AR) to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) identified by a transposon mutagenesis screen and clinical genomic testing. *J Clin Oncol* 2017; 35: 9043.
50. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4275-83.
51. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 11-23.
52. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 13-7.

53. Soda M, Inoue K, Inoue A, Maemondo M, Oizumi S, Fujita Y, et al. A prospective PCR-based screening for the EML4-ALK oncogene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5682-9.
54. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009; 115: 1723-33.
55. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
56. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1625-33.
57. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-77.
58. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 32-47.
59. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29: e443-e5.
60. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2858-65.
61. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4: 662-73.
62. Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 452-63.
63. Cho BC, Obermannova R, Bearz A, McKeage M, Kim DW, Batra U, et al. Efficacy and updated safety of ceritinib (450 mg or 600 mg) with low-fat meal vs 750 mg fasted in ALK+ metastatic NSCLC. In: *World Conference on Lung Cancer; 2017 Oct 15-18; Yokohama, Japan.*
64. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917-29.
65. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2866-73.
66. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 874-86.
67. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19: 679-90.
68. Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, Kondoh O, Sakamoto H. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett* 2014; 351: 215-21.
69. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms

- of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov* 2016; 6: 1118-33.
70. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661-8.
 71. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 234-42.
 72. Peters S, Camidge RD, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829-38.
 73. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC. [Abstract] *J Clin Oncol* 2018; 36: 9043.
 74. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018; 29: 2214-22.
 75. Preusser M, Winkler F, Valiente M, Manegold C, Moyal E, Widhalm G, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open* 2018; 3: e000262.
 76. Oechsle K, Lange-Brock V, Kruell A, Bokemeyer C, de Wit M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1729-35.
 77. Wang BX, Ou W, Mao XY, Liu Z, Wu HQ, Wang SY. Impacts of EGFR mutation and EGFR-TKIs on incidence of brain metastases in advanced non-squamous NSCLC. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 160: 96-100.
 78. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485-9.
 79. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1049-60.
 80. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
 81. Habets EJ, Dirven L, Wiggendaad RG, Verbeek-de Kanter A, Lycklama ANGJ, Zwinkels H, et al. Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients treated with stereotactic radiotherapy for brain metastases: a prospective study. *Neuro Oncol* 2016; 18: 435-44.
 82. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 387-95.
 83. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 31-40.
 84. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol* 2010; 12: 1193-9.

85. Lee HL, Chung TS, Ting LL, Tsai JT, Chen SW, Chiou JF, et al. EGFR mutations are associated with favorable intracranial response and progression-free survival following brain irradiation in non-small cell lung cancer patients with brain metastases. *Radiat Oncol* 2012; 7: 181.
86. Park SJ, Kim HT, Lee DH, Kim KP, Kim SW, Suh C, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012; 77: 556-60.
87. Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, Joshi VA, Butaney M, Britt GJ, et al. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4406-14.
88. Porta R, Sanchez-Torres JM, Paz-Ares L, Massuti B, Reguart N, Mayo C, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011; 37: 624-31.
89. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Fujita S, Irisa K, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 950-5.
90. Kashima J, Okuma Y, Miwa M, Hosomi Y. Survival of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol* 2016; 33: 129.
91. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, Miller VA, Pao W, Holodny AI, et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol* 2011; 13: 1364-9.
92. Kawamura T, Hata A, Takeshita J, Fujita S, Hayashi M, Tomii K, et al. High-dose erlotinib for refractory leptomeningeal metastases after failure of standard-dose EGFR TKIs. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 1261-6.
93. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, Pelzer T, Wiewrodt R, Schutz M, et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 156-63.
94. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5130-40.
95. Ahn MJ, Kim DW, Cho BC, Kim SW, Lee JS, Ahn JS, et al. Activity and safety of AZD3759 in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with CNS metastases (BLOOM): a phase 1, open-label, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 891-902.
96. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Ahn MJ, Bazhenova L, Crino L, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two Phase II trials. *Ann Oncol* 2018; 29: 687-93.
97. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS response to osimertinib vs standard epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3290-7.
98. Yang JCH, Cho BC, Kim DW, Kim SW, Lee JS, Su WC, et al. Osimertinib for patients (pts) with leptomeningeal metastases (LM) from EGFRmutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from the BLOOM study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 2020.
99. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: A retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1070-7.
100. Soon YY, Leong CN, Koh WY, Tham IW. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation

- therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015; 114: 167-72.
101. Yang JJ, Zhou C, Huang Y, Feng J, Lu S, Song Y, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 707-16.
 102. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1881-8.
 103. Felip E, Crino L, Kim DW, Spigel DR, Nishio M, Mok T, Scagliotti G, Cesic D, Sutradhar S, Shaw AT. Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pre-treated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM): Results from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials. *J Thorac Oncol* 2016; 11: S118-9.
 104. Rosell R, Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Shaw AT, et al. Brigatinib efficacy and safety in patients (Pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase 1/2 trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11: S114.
 105. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2490-8.
 106. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1590-9.
 107. Wu YL, Yang CH, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1405-11.
 108. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open-label, multicentre, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2613-8.
 109. Kodama T, Tsukaguchi T, Satoh Y, Yoshida M, Watanabe Y, Kondoh O, et al. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2014; 13: 2910-8.
 110. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 642-50.
 111. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 984-93.

Akciğer Kanserinde İmmünoterapi

Zöhrab Abduyev
Özden Altundağ

Giriş

Akciğer kanserleri, tüm dünyada her iki cinste de kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Tüm dünyada 2012 yılında 1.8 milyon yeni tanı alan akciğer kanserli hasta mevcuttur ve tüm yeni tanı alan kanser hastalarının %12.9'unu oluşturmaktadır (1).

Akciğer kanserlerinin tedavisinde son 15 yılda kazanılan ivme son yıllarda artarak devam etmiştir. Son 15 yılda özellikle tümör biyolojisinin daha iyi tanımlanması ve belirli histolojilere ve mutasyonlara sahip hastalarda yeni jenerasyon kemoterapötikler ve özellikle tirozin kinaz inhibitörleri sayesinde sağkalımlar iyileşmiştir. Bu ilaçlara karşı direnç mekanizmaları ve yeni hedef olabilecek alt grupların tanımlanması ile yeni jenerasyon hedefe yönelik ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmekteyken özellikle son 5 yılda akciğer kanserinin tedavisinde immünoterapi hızla önem kazanmıştır. Faz I çalışmalarda daha önce çok sayıda tedavi almış hastalarda kabul edilebilir ve kontrol edilebilir toksisitlerle elde edilen süreğen yanıtlar, araştırmaların çoğunu immünoterapiye yöneltmiştir.

İmmün check-point inhibitörlerinden özellikle PD-1 (programmed cell-death protein-1) ve bunun ligandı olan PD-L1'e karşı geliştirilen antikorlarla ikinci basamak tedavilerle elde edilen yüksek yanıt oranları ve sağkalım iyileşmeleri bu tedavilerin hızlı bir şekilde ilk basamak tedavilere adapte edilmesine ve son 2 yılda günlük pratiği değiştirecek ciddi gelişmelere yol açmıştır.

İlk bölümde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) 2. basamak tedavileri tartışılacaktır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde 2. Basamakta PD-1/PD-L1 İnhibitörleri ve İlgili Çalışmalar

Hem skuamöz ve hem de adenokanserli hastalarda nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumabla, o zamana kadar 2. basamakta standart tedavi olarak kabul gören Dosekselin karşılaştırıldığı, çok merkezli, uluslararası çalışmalarda check-point inhibitörleri ile sağkalım avantajları elde edilmiştir (**Tablo 1, 2**).

Tablo 1: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin 2. basamak tedavisinde FDA onaylı PD-1 ya da PD-L1 hedefleyici ajanlar

Ajan	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Hedef	PD-1	PD-1	PD-L1
Faz III çalışma	Check-Mate 017 Check-Mate 057	KEYNOTE 010	OAK
Histoloji	Skuamöz Nonskuamöz	Hepsi	Hepsi
PD-L1 değerlendirme	Retrospektif Retrospektif	PD-L1 \geq %1	PD-L1 stratifikasyonda var Ancak negatiflerde alınmış

Tablo 2: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin 2. basamak tedavisinde FDA onaylı PD-1 ya da PD-L1 hedefleyici ajanlar

Referans	Tedavi grupları	OS	PFS	ORR
Check-Mate 017	Nivolumab vs Docetaxel	9.2 vs 6 ay	3.5 vs 2.8 ay	%20 vs %9
Check-Mate 057	Nivolumab vs Docetaxel	12.2 vs 9.4 ay	2.3 vs 4.3 ay	%19 vs %12
KEYNOTE-010	Pembrolizumab (2 mg/kg ve 10 mg/kg) vs Docetaxel	10.4 vs 12.7 vs 8.5 ay PD-L1 \geq 50 olanlarda: 14.9 vs 17.3 vs 8.2 ay	3.9 vs 4 vs 4 ay PD-L1 \geq 50 olanlarda: 5 vs 5.2 vs 4.1 ay	
OAK Study	Atezolizumab vs Docetaxel	13.8 vs 9.6 ay PD-L1 \geq %1 olanlarda: 15.7 vs 10.3 ay	2.8 vs 4 ay PD-L1 \geq %1 olanlarda: 2.8 ay vs 4.1 ay	%14 vs %13

Check-Mate 017 ve 057 çalışmaları bir PD-1 monoklonal antikor olan Nivolumabın 2. Basamakta Doseetaksel ile karşılaştırıldığı ve skuamöz ve non-skuamöz histolojilerde sağkalım üstünlüğü gösteren çalışmalardır. Bunlardan Faz III Check-Mate 017 çalışmasında 272 skuamöz hücreli akciğer kanserli hasta 3 haftada bir Docetaxel 75 mg/m² ile 2 haftada bir 3 mg/kg Nivolumab kollarına randomize edilmiştir (2). Minimum takip süresinin 11 ay olduğu bu çalışmada, Nivolumab kolunda median sağkalım 9.2 ay iken, Docetaxel grubunda median sağkalım 6.0 aydır (p<0.001). Birinci yılda genel sağkalım oranı Nivolumab kolunda %42 iken Doseetaksel alan hastalarda bu oran %24'tür. Progresyonsuz sağkalım avantajının da Nivolumab lehine olduğu bu çalışmada Nivolumabla elde edilen süreğen yanıtlar dikkati çekmiştir. Nivolumab kolunda 18 aylık sağkalım oranı %28 iken bu oran Doseetaksel kolunda %13'tür. Ayrıca bu çalışmada belirlenen tümör dokusundaki PD-L1 ekspresyon düzeyi cut-off değeri olarak %1, %5 ve %10 olan hastalarda hem progresyonsuz sağkalım (PFS) hem de genel sağkalım (GS), Nivolumab lehine tüm alt gruplarda daha iyi olarak saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu olmayan hastalarda da Nivolumabla daha iyi PFS ve GS elde edilmiştir. Tedaviye bağlı grade 3–4 yan etkilerin %7'ye karşı %57 nivolumab lehine olduğu çalışmada immün-ilişkili yan etkiler oldukça düşük oranda izlenmiştir ve büyük çoğunluğu düşük derecelidir. Bu çalışmaya kadar ikinci basamak tedavide 2000 yıllarının başından itibaren sağkalım avantajı gösteren ilk ilaç ve ilk immünoterapi ilacı olarak Nivolumab Mart 2015'de FDA, ileri evre skuamöz hücreli akciğer kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde FDA onayı almıştır ve bu onay PD-L1 düzeyinden bağımsız olarak tüm skuamöz hücreli ileri evre akciğer kanserinde alınmıştır.

Global Faz III CheckMate 057 çalışmasında ise daha önce platin içeren kemoterapi almış nonskuamöz hastalar progresyon sonrasında nivolumab 3mg/kg 2 haftada bir ve doseetaksel 75 mg/m² 3 haftada bir kollarına randomize edilmiş ve her iki tedavi de progresyona ya da tolere edilemeyen yan etki görülene kadar devam edilmiştir (3). Daha önceden EGFR ya da ALK tirozin kinaz inhibitörü (TKI) alan hastalar ve idame tedavisi alan hastalar dışlanmamıştır. Birebir randomizasyonun yapıldığı çalışmaya 528 hasta dahil edilmiş ve PD-L1 ekspresyonu DAKO/BMS IHC yöntemi ile bakılmıştır. Birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım süresi, 12.2 aya karşılık 9.4 ay olarak Nivolumab kolunda istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (p=0.0015). Bir yıllık sağkalım oranı, %51'e, karşılık %39 Nivolumab lehinedir. Başlangıçta planlanan alt grup analizlerinde yaş, cinsiyet, performans durumuna göre GS farklılığı gözlenmezken, Doseetaksel uygulanan hastalarda daha uzun median progresyonsuz sağkalım süresi elde edilmiş (doseetaksel için 4.2, nivolumab için 2.3 ay p=0.39) ancak 1 yıllık PFS oranı beklendiği üzere uzun dönem hastalık kontrolü sağlanan nivolumab kolunda daha çok olmuştur (%18.5 vs %8.1). Genel yanıt oranları %19'a, karşılık %12 nivolumab lehinedir (p=0.0246).

PD-L1 ekspresyonu ile GS arasında korelasyonun tespiti çalışma başında amaçlanmıştır. PD-L1 hem kanser hücrelerinde hem de PD-L1 eksprese eden sitotoksik T lenfositlerde çalışılmıştır. PD-L1 ekspresyonu az (<%1) olan hastalarda, Nivolumabla sağkalım uzaması elde edilemezken, PD-L1 ekspresyonunun artış düzeyi ile bağlantılı bir şekilde GS'da uzama elde edilmiştir (PD-L1 >%1 olanlarda HR:0.59; >%5 olanlarda HR:0.43; %10 üzerinde olanlarda HR:0.40). Genel yanıt oranları da yine PD-L1 düzeyi ile bağlantılı olarak tüm cut-off değerlerinde nivolumab lehine artmış bulunmuştur (%1; %5; %10).

Toksosite bakımından değerlendirildiğinde nivolumab kolunda %10, dosetaksel kolunda %54 Grade 3-4 toksisite saptanmıştır.

Sonuç olarak daha önceden tedavi almış ve progresyon göstermiş nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda nivolumab, docetaxele karşı GS avantajı gösteren ilk PD-1 inhibitörüdür.

Daha önceden tedavi almış ancak immünoterapi almamış nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserinde nivolumab tedavisinin yeni standart olması gerektiğini vurgulamıştır. Daha az toksisite ile süregelen yanıtların elde edilmesinin önemi belirtilmiş ancak PD-L1 düzeyinin hasta seçiminde kullanılmasının henüz uygun olmadığı belirtilmiştir. Her ne kadar PD-L1 pozitifliği, genel yanıt oranı, GS ve PFS artışı ile bağlantılı olsa da PD-L1 düzeyi %1'in altında olanlarda da en az Dosetaksel etkinliği kadar etkinlik, daha az toksisiteyle elde edilmiştir. Eylül 2015'de FDA bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak nonskuamöz akciğer kanserli hastaların ikinci basamak tedavisinde PD-L1 düzeyinden bağımsız olarak Nivolumab kullanımını onaylamıştır.

İleri evre KHDAK'lı hastaların ikinci basamak tedavisinde dosetakselle üstün olduğu gösterilen ikinci ilaç olan Pembrolizumabtır. Faz II-III Keynote 010 çalışmasında Pembrolizumab 2mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında docetaxele karşı 1034 hasta randomize edilmiştir. PD-L1 tümör proportion skoru (TPS) %1 ve üzerinde olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir (4). Taranan 2699 hastanın 2222'sinde PD-L1 ekspresyonu bakılabilmiş ve %66 hastada PD-L1 ekspresyonu en az %1 ve %28 hastada en az %50 oranında saptanmıştır. Hastaların çoğu sigara içicidir. Daha önceden tedavi almış. EGFR ve ALK mutant az sayıda hasta da çalışmaya dahil edilmiştir.

Total popülasyonda median GS pembrolizumab kollarında 10.4 ay (2 mg/kg) ve 12.7 ay iken (10 mg/kg), dosetaksel kolunda 8.5 ay bulunmuştur ($p=0.0008$ ve $p<0.0001$). PD-L1 tümör proportion skoru %50 ve üzerinde olan hastalarda pembrolizumab 2 mg/kg vs dosetaksel HR: 0.54 ($p=0.0002$) olarak hesaplanmıştır. Bu oran 10 mg/kg olan hastalarda ise 0.50 dir ($p<0001$). Yine bu grupta pembrolizumab düşük doz, yüksek doz ve dosetaksel kollarında median GS 14.9, 17.3 ve 8.2 aydır. 1-yıllık overall GS ise %43.2, %52.3 ve %34.6dir.

Bu çalışmanın sonucunda da 3 haftada bir verilen hem 2 mg/kg ve 10 mg/kg dozundaki pembrolizumabla PD-L1 düzeyi %1 ve %50 nin üzerinde olan hastalarda etkinlik elde edilmiştir. Nonskuamöz histolojili ve sigara içenlerde etkinlik daha fazla iken EGFR/ALK mutant hastalarda etkinlik daha düşük saptanmıştır. Yine pembrolizumabla dosetaksele oranla oldukça az sayıda hastada yüksek dereceli tedavi ilişkili yan etki gözlenmiştir. Grade 3-5 yan etki oranı sırasıyla %13, %16 ve %35'dir. Ancak pembrolizumab kolunda 682 hastadan 3 tanesi (%1'den az) pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir.

Bu çalışma ve Keynote 001 sonuçlarıyla Ekim 2015'de daha önceden platinli kemoterapi sonrası progresyon göstermiş PD-L1 düzeyi \geq %1 olan hastalarda FDA onayı alınmıştır.

Bir PD-L1 monoklonal antikorlu olan Atezolizumab ise faz II POPLAR ve Faz III OAK çalışmaları ile docetaxele karşı ikinci basamakta değerlendirilmiştir (5). Skuamöz ve non-skuamöz histolojili, daha önceden 1 ya da iki basamak tedavi almış herhangi bir PD-L1 düzeyinde olan hastaların dahil edildiği faz III OAK çalışmasında hastalar atezolizumab 1200 mg ve dosetaksel 75 mg/m² 3 haftada bir kollarına randomize edilmişlerdir. Hem tümör hücrelerinde (TC) hem de tümör infiltrate eden immün hücrelerdeki (IC) PD-L1 ekspresyonlarının bakılarak değerlendirildiği PD-L1 ekspresyon skorlaması ile genel sağkalım analizi yapılmıştır (TC1/2/3 or IC1/2/3).

Sekiz yüz elli hastanın randomize edildiği çalışmada median takip 21 ay olup genel popülasyonda atezolizumabla 13.8 aylık genel GS elde edilirken bu süre dosetaksel kolunda 9.6 aydır (p=0.0003). TC1/2/3 or IC1/2/3 popülasyonda ise 15.7 ye 10.3 aylık bir genel sağkalım iyileşmesi atezolizumab ile elde edilmiştir (p=0.0102). Beklendiği şekilde hem tümör hücrelerinde hem de tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu arttıkça daha fazla yanıt ve uzun süreli sağkalım elde edilmiştir. Hastaların %16'sını oluşturan PD-L1 ekspresyonu \geq %50 TC ya da \geq %10 IC olan TC3 ya da IC3 hastalarda en belirgin sağkalım avantajı elde edilmiştir. Bu grupta 20.5 aylık genel sağkalım izlenirken, dosetaksel ile 8.9 ay bulunmuştur (p<0.0001 HR, 0.41). Etkinlik tüm subgruplarda izlenirken yine EGFR mutant hastalarda HR, 1.24 olarak bulunmuştur. Yan etkiler PD-1 monoklonal antikorlarla benzerdir ve grade 3–5 yan etkiler dosetaksel kolunda daha fazla gözlenmiştir. Ekim 2016'da faz II POPLAR ve faz III OAK çalışma sonuçları ile FDA onayı 2. basamakta atezolizumaba verilmiştir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde 1. Basamakta PD-1/PD-L1 Yolak İnhibitörleri ve İlgili Çalışmalar

Anti-PD.(L)1 tedavilerle ikinci basamakta elde edilen etkinlik nedeniyle bu ajanların ilk basamaktaki tedavilere karşı ve beraber kullanıldığı çalışmaların yapılmasını sağlamış-

tır. İlk olarak özellikler yüksek PD-L1 ekspresyonu olan (\geq %50) hastalar üzerinde yapılan ve standardı değiştirecek sonuçlar elde edilen faz III çalışmalar sonrasında tüm hastalarda etkinliğin elde edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar **Tablo 3**'de özetlenmiştir.

Faz III KEYNOTE-024 çalışması: İleri evre akciğer kanserli hastalarda birinci basamakta platin bazlı kemoterapiye karşı pembrolizumabın kullanıldığı bu faz III çalışmaya PD-L1 TPS düzeyi %50 ve üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir (6).

Taranan hastaların %30'unda PD-L1 ekspresyonu %50 ve üzerinde saptanmıştır. Primer sonlanım noktasının PFS olduğu çalışmanın sonucunda pembrolizumab tedavisi alan hastalarda hem belirgin GS ve PFS hem de artmış genel yanıt oranları elde edilerek pembrolizumab bu grup hastalarda standart tedavi olarak kılavuzlardaki yerini almıştır. Update edilmiş analizinde (median 25 aylık takipte) pembrolizumabla 30 ay olarak elde edilen GS, kemoterapi kolunda 14.2 aydır ($p=0.002$, HR: 0.63) (7). Primer sonlanım olan PFS ise 10.3 aya 6 ay olarak pembrolizumab lehine elde edilirken ($p<0.001$), objektif yanıt oranları %44.8'e %27.8 olarak gözlenmiştir. Tedavi ilişkili yan etkiler %73'e %90 ve yine grade 3–5 yan etkiler %26'ya %53 olarak pembrolizumab lehine elde edilmiştir ve yüksek PD-L1 ekspresyonlu hastaların birinci basamak tedavisinde pembrolizumab monoterapisi standart olarak önerilmektedir.

İleri evre akciğer kanserli hastalarda birinci basamakta platin bazlı kemoterapiye karşı pembrolizumabın kullanıldığı bir diğer faz III çalışma da PD-L1 TPS düzeyinin \geq %1 olarak belirlendiği KEYNOTE-042 çalışmasıdır (8). Bu çalışmada PD-L1 düzeyleri \geq %50, \geq %20 ve %1 olarak 3 cut-off ile belirlenerek değerlendirilmiştir. En fazla sağkalım yararı %50'nin üzerinde grupta görülmekle birlikte, her 3 düzeyde PD-L1

Tablo 3: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin 1. basamak tedavisinde immünoterapi monoterapi çalışmaları

Referans	Tedavi grupları	OS	HR (p değeri)
KEYNOTE-024	TPS \geq %50 Pembrolizumab vs Platin bazlı kemoterapi	30 vs 14.2 ay	0.63 ($p=0.002$)
KEYNOTE-042	TPS \geq %1, %20, %50 ve %1–49 Pembrolizumab vs Platin bazlı kemoterapi	16.1 ay vs 12.1 ay 17.7 vs 13 ay 20 vs 12.2 ay 13.4 vs 12.1 ay	0.81 ($p=0.0018$) 0.77 ($p=0.0020$) 0.69 ($p=0.0003$) 0.92
CheckMate 026	PD-L1 \geq %1 Nivolumab vs Platin bazlı kemoterapi PD-L1 \geq %5 ve \geq %50 Ayrıca Low TMB ve high TB	13.7 vs 13.8 ay 14.4 vs 13.2 ay 15.9 vs 13.9 ay 12.7 vs 13.2 ay 18.3 vs 18.8 ay	1.08 1.02 0.90 0.99 1.1

ekspresyonu olan hasta grubunda da GS yararı izlenmiştir. PD-L1 düzeyinin %1–49 arası belirlendiği zaman sağkalım yararı izlenmemiştir (HR:0.92). Grade 3–5 tedavi ile ilişkili yan etkiler %18'e %41 oranında pembrolizumab kolunda daha az gözlenmiştir. Yine tedavi ile ilişkili ölümler her iki kolda da %2'dir.

İleri evre KHDAK'lı hastalarda anti-PD-1 monoterapiyi standart kemoterapi ile karşılaştıran bir diğer çalışma CheckMate 026'dır (9). Bu faz III çalışmada PD-L1 düzeyi %1 ve üzerinde olan hastalar nivolumab ve platin bazlı kemoterapi kollarına 1:1 oranında randomize edilmişlerdir. Primer etkinlik analizi tüm hastaların %78'ini oluşturan PD-L1 ekspresyon düzeyi %5'in üzerinde olan hastalarda yapılmıştır. Her iki kolda primer sonlanım olan PFS de farklılık saptanmamıştır. Median PFS, nivolumab kolunda 4.2 ay, kemoterapi kolunda 5.9 ay bulunmuştur ($p=0.25$). Yine median GS 14.4 aya 13.2 ay olup her iki kol arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. PD-L1 ekspresyon düzeyi %5 ve üzerinde olan hastalarda yanıt oranlarında da farklılık izlenmemiş olup sırasıyla %26'ya %33'tür. Bu çalışmada planlanmamış %50 ve üzerinde PD-L1 ekspresyonuna sahip subgrup analizinde yine PFS ve GS farkı izlenmemiştir. CheckMate 026 çalışmasında tümör mutasyon yükü yüksek olanlarda ($TMB \geq 243$ mutasyon) olanlarda nivolumabla uzamış PFS ve artmış yanıt oranları elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre TMB'nin, immünoterapiye yanıt değerlendirilmesinde önemli bir biyo belirteç olabileceği desteklenmiştir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde 1. Basamakta PD-1/PD-L1 İnhibitörleriyle Platin Bazlı Kemoterapi Kombinasyon Çalışmaları

Birinci basamak immünoterapi ile elde edilen yanıtlara rağmen halen hastaların önemli bir kısmında standart tedavi kemoterapidir. Kemoterapi ile immünojenik potansiyelin artabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur. PD-1/PD-L1 inhibitörleriyle kemoterapinin birinci basamakta kullanıldığı çok sayıda faz III çalışma dizayn edilmiştir. Bu bölümde bu çalışmalar tartışılacaktır. Bu çalışmalar ilişkin sonuçlar **Tablo 4**'de özetlenmiştir.

KEYNOTE-189 çalışması, metastatik nonskuamöz KHDAK'lı hastalarda birinci basamak Pembrolizumab ve platin+pemetrexed kombinasyon tedavisinin sadece kemoterapi ile karşılaştırıldığı bir faz III çalışmadır (10). Dört kür kemoterapi ya da kemoterapi+pembrolizumab sonrası pemetrexed ya da pemetrexed+pembrolizumab idame koluna randomizasyon yapılan çalışmada median 10.5 aylık takipte 12 ayda genel sağkalım %69.2'ye %49.4 oranında kombinasyon kolunda anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (HR, 0.49; $p<0.001$). Sağkalım tüm PD-L1 TPS subgruplarında gözlenmiştir. Grade 3 ve üzeri yan etkiler kombinasyon kolunda %67.2

Tablo 4: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde 1. basamakta PD-1/PD-L1 inhibitörleriyle platin bazlı kemoterapi kombinasyon çalışmaları

Çalışma	Tedavi	ORR	PFS	OS
KEYNOTE-189 (Nonskuamöz)	Pembrolizumab + platinum + pemetrexed vs Platinum + pemetrexed	%47.6 vs %18.9	8.8 vs 4.9 ay	NR vs 11.3 ay
KEYNOTE-189 (Skuamöz)	Paclitaxel ya da Nab-Paclitaxel + Carboplatin+Pembrolizumab vs Paclitaxel ya da Nab-Paclitaxel + Carboplatin		6.4 ay vs 4.8 ay	15.9 ay vs 11.3 ay
IMpower 132	Atezolizumab+Pemetrexed+Platinum vs Platinum+Pemetrexed	%47 vs %32	7.6 ay vs 5.2 ay	18.1 ay vs 13.6 ay
IMpower 150	Atezolizumab+Bevacizumab+Paclitaxel+ Carboplatin vs Bevacizumab+Paclitaxel+Carboplatin	%63.5 vs %48	8.3 ay vs 6.8 ay	19.2 ay vs 14.7 ay

iken kemoterapi kolunda %65.8 olarak benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucu ile nonskuamöz histolojili ileri evre KHDAK hastalarının tedavisinde PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak pembrolizumab+pemetrexed+platin kombinasyonu standart birinci basamak tedavi protokolü olarak yerini almıştır.

KEYNOTE-407 çalışması önceki çalışmaya benzer düzende bu kez metastatik skuamöz hücreli hastalarda uygulanmıştır (11). Kemoterapi olarak Paklitaksel ya da Nab-Paklitaksel + Karboplatinin tek başına ya da pembrolizumabla kombine kullanıldığı çalışmada yine tüm PD-L1 düzeyindeki hastalar dahil edilmiştir. Tüm sonuçları PD-L1 negatif, PD-L1 %1–49 ve PD-L1 \geq %50 olan hastalarda sağlanmıştır. Ancak tüm subgruplarda PFS ve GS iyileşmesi kombinasyon kolunda sağlanırken, beklenmedik şekilde PD-L1 düzeyi \geq %50'nin üzerinde olan grupta GS farklılığı saptanmamıştır. Olasılıkla bu sonuç rölatif olarak kısa takip süresi ile ilişkilidir. Yine bu çalışmanın sonucu ile PD-L1 boyanmasından bağımsız olarak skuamöz hücreli histolojide de kemoterapi+pembrolizumab kombinasyonu standart tedaviler arasında yerini almıştır.

Atezolizumabın standart kemoterapi ile kombinasyon çalışmalarının ilki IMpower 132 çalışmasıdır (12). EGFR mutant ve ALK rearrangementsi olan hastaların dışlandığı bu faz III çalışmada pemetrexed+platine ek olarak atezolizumab progresyona kadar verilmiştir. Genel yanıt oranları ve PFS atezolizumablı kombinasyonda

daha iyi bulunurken ($p=0.0001$), interim analizde tüm grupta GS iyileşmesi elde edilememiştir ($p=0.093$). Interim analizde tümörde PD-L1 $\geq 50\%$ 'nin üzerinde ya da immün hücrelerde $\geq 10\%$ 'un üzerinde olanlarda atezolizumablı kombinasyonun daha fazla etki gösterdiği saptanmıştır. Bu tedavi kombinasyonu klavuzlarda yer bulamamıştır.

Impower 150 çalışması, metastatik nonskuamöz hücreli KHDAK hastalarında paclitaxel+carboplatin+bevacizumab kemoterapisine atezolizumabın eklenmesi ile yapılan bir faz III çalışmadır. Diğer birçok çalışmadan farklı olarak EGFR mutant ve ALK rearrangementi bulunan ve tirozin kinaz inhibitörü tedavisi sonrası progresyon gösteren hastaların da dahil edildiği çalışmada hem GS hem PFS avantajı tüm PD-L1 düzeylerinde izlenmiştir (13). Yine tümörde PD-L1 $\geq 50\%$ 'nin üzerinde ya da immün hücrelerde $\geq 10\%$ 'un üzerinde olanlarda atezolizumablı kombinasyonun daha fazla etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca EGFR ve ALK mutant hastalarda da genel sağkalım atezolizumablı kombinasyon kolunda daha uzundur. Bu grup hastalarda birinci basamak tedavide bu kombinasyon klavuzlarda yerini almakla birlikte EGFR/ALK mutant hastalarda FDA onayı bulunmamaktadır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde 1. Basamakta İmmünoterapi-İmmünoterapi Çalışmaları-Tümör Mutasyon Yükü (TMB) Biyobelirteci İle

Hem PD-1 hem de CTLA4, T hücrelerinde inhibitör reseptörlerdir. KHDAK'da tek başına CTLA4 inhibitörleri ile kısıtlı etki elde edilmiştir. Ancak CTLA4 ve PD-L1'i bloke eden antikörlerin birlikte kullanımı ile faz I çalışmalarda ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.

CheckMate 227 çalışması birinci basamak ileri evre KHDAK'da PD-1 antikoru olan Nivolumab ile bir anti CTLA4 monoklonal antikoru olan ipilimumabın kombine kullanıldığı faz III çalışmadır. Bu çalışmada PD-L1 ve TMB birbirinden bağımsız iki belirteç olarak kullanılmıştır (14). Platinum bazlı kemoterapiye karşılık nivolumab±kemoterapi ve nivolumab+ipilimumab kolları karşılaştırılmıştır. Randomize edilen 1739 hastanın 1004'ünde TMB çalışılabilmiş ve bunların %44'ünde yüksek-TMB saptanmıştır (≥ 10 mutasyon/megabase). Bu hastalarda nivolumab+ipilimumabla kemoterapiye göre anlamlı olarak daha uzun PFS elde edilmiştir ($p<0.001$). Objektif yanıt oranları, yanıtın süreçenliği ve yaşam kalitesi yine ikili immünoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur. Genel yanıt oranları ve PFS'de avantaja rağmen GS yararı ikili immünoterapi kolunda TMB-yüksek kohortta izlenmemiştir. TMB potansiyel bir marker olarak kullanılabilir.

Benzer planlama ile Durvalumab (Anti PD-L1) ve Tremelimumab (Anti CTLA4) kombinasyonun kullanıldığı MYSTIC çalışmasının ilk analizinde PD-L1 düzeyi $> \%25$ olan hastalar kemoterapi ile kaşlatırıldığından GS avantajı elde edilememiştir (15). TMB prediktif bir biyomarker olarak değerlendirildiğinde yüksek TMB olan hastalarda (≥ 16 mutasyon/megabase) kombinasyon immünoterapi ile artmış GS elde edilmiştir.

Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde İmmünoterapi

Cerrahi tedavinin uygun olmadığı evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserinde uzun yıllardan beri standart tedavi kemoradyoterapidir. Bu tedaviye rağmen uzak nükslerin sık ve lokal kontrollerin yetersiz olması nedeniyle uzun yıllar, idame, konsolidasyon tedavileri, neoadjuvan kemoterapi ya da cerrahi ile kombinasyonlar denenmiş ancak artmış toksisitelerle, elde edilemeyen sağkalım iyileşmeleri nedeniyle uzun yıllar tedavi standardı değişmemiştir. Bu açığı karşılamak üzere dizayn edilen PACIFIC çalışmasında standart platin bazlı kemoterapi ile RT alan hastalar idame olarak durvalumab (Anti PD-L1) ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir (16). Kemoradyoterapi bitiminde progresyonu olmayan hastaların 2:1 randomizasyonla durvalumab 10 mg/kg 2 haftada bir ve plasebo kollarına alındığı çalışmada primer endpointler PFS ve GS olarak belirlenmiştir.

Median takip süresinin 14.5 ay olduğu ilk interim analizinde PFS durvalumab kolunda 16.8 ay iken plaseboda 5.6 ay olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). PFS 12. ayda durvalumab kolunda $\%55.9$ iken plasebo kolunda $\%35.3$ 'tür. Ölüme kadar ya da uzak metastaza kadar geçen süre yine durvalumab kolunda belirgin daha uzun bulunmuştur (23.2 ay vs 14.6 ay $p < 0.0001$).

Bu çalışmanın 2018 yılında güncellenmiş analizinde median 25.2 aylık takipte tüm populasyonda durvalumab ile belirgin GS avantajı sağlanmıştır. Plasebo kolunda 28.7 ay olan GS durvalumab kolunda mediana ulaşmamıştır ($p = 0.0025$). PFS halen anlamlı olarak durvalumab lehinedir (17.2 aya 5.6 ay). Üstelik cut-off olarak belirlenen $\%25$ 'lik PD-L1 düzeyinden bağımsız bir sağkalım iyileşmesi elde edilmiştir. Ayrıca yan etki profilinde de her iki kol arasında farklılık saptanmamıştır. Tedavinin yan etkiler nedeniyle kesilme oranı $\%15.4$ e karşılık $\%9.8$ 'dir. İmmün ilişkili yan etkiler durvalumab kolunda daha fazla saptanmıştır ($\%24.2$ vs $\%8.1$) ancak grade 3–4 immün ilişkili yan etkiler her iki grupta hemen hemen eşittir ($\%3.4$ vs $\%2.6$). Pnömonit yan etkisine ilişkin değerlendirmede de grade 3–4 pnömonit durvalumab kolunda $\%3.4$ iken plaseboda $\%2.6$ olarak belirlenmiştir.

PACIFIC çalışmasının sonuçlarına göre kontrol edilebilir yan etkilerle elde edilen PFS ve GS avantajı ile durvalumab, unresektabl evre III KHDAK'ta kemoradyoterapi sonrası progresyon göstermeyen hastalarda yeni standard konsolidasyon tedavisi olarak kabul edilmiş ve FDA onayını şubat 2018'de almıştır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-50.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255-65.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, CsG̃szi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, CsG̃szi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37: 537-46.
8. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1819-30.
9. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 2415-26.
10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-92.
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2040-51.
12. Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordoni R. IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. In: *World Conference on Lung Cancer*; 2018 Sep 23-26; Toronto, ON, Canada.
13. Socinski MA, Jotte R, Cappuzzo F, Orlandi FJ, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol* 2018; 36: 9002.

14. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093-104.
15. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC. *Ann Oncol* 2018; 29: LBA6.
16. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342-50.

Akciğer Kanserinde Pulmoner Rehabilitasyon

Ebru Karaçay Yeşiloğlu

Giriş

Akciğer kanseri dünya çapında önemli bir sorundur. 2008 verileri, akciğer kanserinin erkeklerde ilk kadınlarda dördüncü sırada görülen malignite olduğunu göstermektedir (1). Genel olarak 5 yıllık ortalama sağ kalım süreleri kısa olmasına rağmen, hedefe yönelik tedaviler, erken tanı ve multidisipliner yaklaşımlar hastalık yönetimini iyileştirmeye katkı sağlamıştır. Akciğer kanseri tanılı hastalara bütüncül bir yaklaşım için anahtar bileşen sigara ilişkili komorbiditelerin ve kemoradyoterapiye bağlı komplikasyonların tespiti ve yönetimidir. Erken evre akciğer kanseri tanılı hastalarda ise cerrahi rezeksiyon yapılmakta olup cerrahi sonrasında pnömoni ve atelektazi en sık görülen komplikasyonlardır (2). Bu komplikasyonların yönetiminde gerek cerrahi yapılan, gerekse medikal tedavi ile izlenen hastalara uygulanan pulmoner rehabilitasyon (PR) önemli rol oynamaktadır.

Pulmoner rehabilitasyon, en uygun medikal tedaviye rağmen, egzersiz intoleransı gelişmiş, yaşam kalitesi azalmış kronik solunum sistemi hastalarında, standart medikal tedavi ile bütünleştirilmesi gereken bir tedavi komponentidir (3,4). Egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış, semptom kontrolü ve sağlıkla ilgili harcamalarda azalma en önemli hedeflerindedir (3,4). Akciğer kanserinde kondüsyonsuzluğun, kas güçsüzlüğünün, kanserle ilişkili yorgunluğun, fiziksel inaktivitenin, kaşeksinin, anksiyetenin ve eşlik eden KOAH'ın sıklıkla solunum yetmezliğine neden olduğu; dispne ve depresyonun da yaşam kalitesini bozduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5–7). Bütün bunlar akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyon uygulamaları için önemli tedavi hedefleri ve gerekçelerdir.

Pulmoner rehabilitasyonun en önemli bileşeni olan kapsamlı egzersiz programlarıyla akciğer fonksiyonlarında artış, dispne skorlarında azalma, solunum kasları ve periferik kas kuvvetlerinde artış, sağlık durumu göstergelerinde düzelme izlenmiştir (8). Solunum egzersizlerini de içeren programlar ile bu olgu grubunda semptom palyasyonu sağlamaktadır (9). Cerrahi planlanan akciğer hastalarında perioperatif verilen pulmoner rehabilitasyonun akciğer fonksiyonunu ve kardiyopulmoner kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (10). Bu olgu grubunda pulmoner rehabilitasyonun yararları **Tablo 1**'de özetlenmiştir (3).

Pulmoner rehabilitasyon hastanede yatarak, ayaktan ya da evde uygulanabilir. Palyatif bakım hizmetlerinin önemli bir bileşeni olarak pulmoner rehabilitasyon uygulamaları multidisipliner ekip ve yaklaşımları sunabilme özelliğine sahiptir. Hastaların maksimum yarar görmeleri için pulmoner rehabilitasyon programının hastaya özel olarak belirlenmesi önemlidir. Pulmoner rehabilitasyon akciğer kanserlilerde davranış değişikliğini motive ederek hastaların bireysel yeterliliğini artırır. Davranış değişikliği ile hastanın mevcut tedavi sürecine olan uyumu artırılır.

Akciğer kanser cerrahisi uygulanacak hastalarda pre ya da postoperatif pulmoner rehabilitasyonun temel prensipleri cerrahi uygulanmayan olgulardan farklı değildir.

Akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyon programı şu şekildedir (**Tablo 2**) (3).

Preoperatif Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer fonksiyonlarının rezeksiyon cerrahisi sonrasında azaldığı bilinmektedir. Bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), toplam akciğer kapasitesi (TLC) ve karbonmonoksitdifüzyon testi (DLCO) ölçümleri olumsuz olarak etkilenir. Bu değerlerde, cerrahiden 3–6 ay sonrasında sınırlı iyileşmeler gözlenir (11). Aynı zamanda hastalarda iskelet kası kaybı ve zayıflığı kanser kaşeksisinin so-

Tablo 1: Akciğer kanseri tanılı hastalarda pulmoner rehabilitasyonun yararları

Kanserle ilişkili yetersizliği ve yaşam kalitesini iyileştirmek
Kemoterapi öncesinde ve sonrasında performansı artırmak
Bireysel yeterlilik duygusunu artırarak semptom kontrolü sağlamak
Akciğer rezeksiyon sonuçlarının iyileştirilmek, cerrahi sonrası iyileşmeyi hızlandırmak
Akciğer rezeksiyonu sonrasında komplikasyonları azaltmak, sonuçlarını iyileştirmek, cerrahi sonrası iyileşmeyi hızlandırmak
Cerrahi için risk modifikasyonu sağlamak

Tablo 2: Akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyon programı

1. Egzersiz eğitimi Endurans Güçlendirme	3. Psikososyal değerlendirme Enerji koruma stratejileri ve destek Anksiyete ile baş edebilme
2. Eğitim Solunum egzersizleri Yürüme egzersizleri Enerji koruma stratejileri Yardımcı alet ihtiyacının tespiti Hastalıkla yaşam Yaşam sonunun planlanması	4. Bireysel yönetim stratejileri 5. Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi ve nutrisyonel destek

nucu olup bu durum sağlık ilişkili hayat kalitesinde, fiziksel fonksiyonlarda düşme ve genel halsizlik hissine neden olmaktadır (12). Önceki çalışmalar, egzersiz eğitiminin, prostat ve meme kanseri gibi diğer kanser türlerine sahip kişilerde yorgunluk ve sağlık ilişkili yaşam kalitesinde artış sağladığını göstermiştir (13–15).

Akciğer kanserli hastalar için bir başka önemli belirteç sağlıkla ilişkili yaşam kalitesidir. Akciğer kanserli hastalarda tanı anında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düşüklük ile birlikte depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar da saptanmaktadır (16,17). Akciğer rezeksiyonu yapılan kişilerde kısa süreli (4 ay) ve uzun süreli olmak üzere (4 yıl) sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulmalar saptanmıştır (18).

Tepe oksijen tüketimi (VO₂max) akciğer kanseri nedeni cerrahi komplikasyonlar ve sağ kalım oranlarını belirlemede en güçlü bağımsız belirleyicidir (19). Benzer şekilde alan testleri performans sonuçları akciğer rezeksiyonu sonrasında önemli bir mortalite ve morbidite belirteçleridir (19). PR'nin ameliyat sonrası komplikasyonları ve akciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda hastanede kalış süresinin azaldığı gösterilmiştir (20). PR preoperatif oksijen tüketimini (VO₂) ve altı dakikalık yürüme mesafesini artırır bu değişiklikler büyük torasik cerrahi sonrasında hızlı iyileşmeye katkıda bulunur. PR kapsamında uygulanan solunum egzersizleri ve gerekli olgularda bronşiyal hijyen teknikleri ile ateletazi ve hastane kaynaklı enfeksiyonların insidansında düşüş sağlar (20). Çalışmalarda özellikle cerrahi öncesi pulmoner fonksiyonları daha kötü olan hastaların PR den faydalandığı gösterilmiştir (21–23).

Postoperatif dönemde olduğu gibi preoperatif dönemde de PR uygulamalarının zamanlaması ve optimal süresi konusu tartışmalı olmakla birlikte, 4–6 haftalık PR programlarının fonksiyonel kısıtlılığı azaltarak olguları cerrahiye hazırladığı gösterilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada kısa süreli (2–4 hafta) pre operatif PR'nin etkili olduğu

saptanmıştır ancak etkililiğinin tam olarak değerlendirilmesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Kısa süreli PR programı uygulamalarında olgu serilerinde egzersiz kapasitesinde artış saptanmış ama yaşam kalitesinde iyileşme saptanmamıştır (24). Kısa süreli preoperatif PR programlarında haftada 5 seans egzersiz eğitimine katılımın önemli olduğunun altı çizilmektedir (24). Cavalheri ve arkadaşları akciğer kanseri tanılı hastalarda preoperatif PR sonrasında, cerrahi sonrası pulmoner komplikasyonlarda azalma, egzersiz kapasitesi, kas gücü, oksijen tüketimi ve inflamatuvar belirteçler üzerine olumlu etki gözlemlemiştir (25).

Cerrahi öncesi ve sonrasında uygulanan PR programının ilkeleri benzer olmakla birlikte cerrahi öncesinde hazırlık aşamaları nedeniyle bazı farklılıklar mevcuttur. Önemli bileşenlerinden biri sigaranın bırakılmasıdır. Hastalara bu dönemde akciğer ekspansiyonu ve sekresyonları temizleme tekniklerinden olan derin soluma, insentif spirometri ve asiste ök-sürük yöntemleri öğretilmelidir. Postoperatif komplikasyonların engellenmesi açısından yürüme, enerji koruma yöntemleri, ağrı kontrolü, venöz tromboz önlenmesi, transfer ve yatakta mobilizasyon açısından hastalar eğitilmelidir. Bronşiyal hijyen teknikleri öğretilmeli ve kaşeksi riskinin yüksek olması nedeniyle yeterli besin desteğinin sağlanması gerekmektedir.

Egzersiz kapasitesi kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), alan testleri ve merdiven çıkma testi gibi yöntemlerle preoperatif olarak belirlenerek, cerrahiden haftalar önce kas gücü ve dayanıklılığını artırmak için, dayanıklılık ve güçlendirme egzersizlerine başlanmalıdır (26).

Postoperatif Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer rezeksiyonu yapılan hastaların lobektominin birinci ayında egzersiz kapasitesinde belirgin düşüş başlar ve cerrahi takip eden 1 yıl içinde bazal değere ulaşır (27). Akciğer rezeksiyonu sonrasında PR özellikle akciğer komplikasyonlarını azaltmak ve egzersiz kapasitesinde artış sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. Spruit ve arkadaşları tarafından yapılan pilot bir çalışmada akciğer rezeksiyonu geçiren hastalar 8 haftalık PR programına alınmıştır. Bu hastaların egzersiz kapasitesinde artış olduğu, 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve kas kuvveti ile objektif bir şekilde ölçülerek gösterilmiştir. Solunum fonksiyon testlerinde ve karbonmonoksit difüzyon testinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (5). Vagvolgyive ark. benzer hastalarda yaptıkları bir çalışmada hem cerrahi öncesi hem cerrahi sonrası PR uygulamasını takiben egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde düzelme gözlemlenmiştir (28). Cesario ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada akciğer rezeksiyonu yapılan hastaların dahil edildiği yataklı PR programında 4 hafta süreyle haftada 3 kez seans uygulanmıştır. Dispne semptomları, borg skalası ile ölçülmüş ve istatistiksel olarak

anlamli dispne semptomunda düzelme saptanmıştır. Ayrıca hastaların yürüme mesafesi, FEV₁ ve FVC de belirgin düzelmeler gözlemlenmiştir (29).

Araştırmacılar, cerrahi sonrasında hemen başlanan PR'nin hastalarda ağrı semptomunda artış gibi bazı dezavantajları olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle PR nin 3 ay sonrasına kadar ertelenmesi önerilmiştir (30). Cerrahi sonrası PR için en uygun süreyi belirten bir çalışma bulunmamaktadır. Program süresinin en az iki hafta olması gerektiği yönünde görüş birliği vardır (27,29). Egzersiz eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi ve akciğer hacimlerine olan olumlu etkileri randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiş ve 2009'da yayınlanan kılavuzda ameliyat öncesi ve sonrası erken rehabilitasyon önerilmiştir (2).

Cerrahi Adayı Olmayan Akciğer Kanseri Hastalarında Pulmoner Rehabilitasyon

Ameliyat endikasyonu olmayan evre 3–4 kanser hastalarında gündeme gelen kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) önemli pulmoner komplikasyonlara neden olabilen tedavilerdir. Yorgunluk, kaşeksi ve kas zayıflığı bu tedavilerin diğer yan etkileridir ve yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenir. Kemoterapötikler ciddi solunum semptomuna yol açan akciğer parankim hasarına yol açabilirler. Aynı zamanda enfeksiyonlar ve hastane yatış süreleri, hastalık sürecindeki kötü performans durumu ile ilişkilendirilmektedir. KT ve RT nin eş zamanlı verilmesi ile sağkalımda artış olduğu gösterilmiş ve bu kemoterapötiklerin RT'ye olan duyarlılığı artırması ile açıklanmıştır. Diğer yandan, eş zamanlı verilen KT RT sonrasında radyasyon pnömonisi riski artmaktadır. Akciğer kanserli olgularda egzersiz kapasitesinin 6 DYT ile değerlendirildiği bir çalışmada, kemoradyoterapi sonrasında istatistiksel bakımdan anlamlı egzersiz kapasitesinde düşme olduğu gösterilmiştir (2). Bu hastalarda uygulanan PR yaklaşımlarının olumlu etkisi olduğu belirtilmekle beraber pulmoner rehabilitasyonun, cerrahiye aday olmayan akciğer kanserlilerdeki uygulamalarıyla ilgili çalışma sayısı sınırlıdır (31).

İleri evre akciğer kanserli olgularda bu yaklaşımların dispne, yorgunluk ve ağrı semptomlarını azalttığı, mobilite, ağrı, enerji ve emosyonel durum ve uyku gibi yaşam kalitesini etkileyen parametreleri iyileştirdiği, 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı belirtilmiştir. Bu yaklaşımlar solunum fonksiyonlarını etkilememiştir (32). İlk sıra kemoterapi ve PR'nin birlikte uygulandığı kontrollü bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda sadece kemoterapi olanlarla karşılaştırıldığında PaO₂, SaO₂, FEV1 ve FVC'de artma görülmüştür (33). Kanser tanısı ile yeterli cerrahi rezeksiyon yapılamamış yatan hastaların alındığı çalışmada 4 hafta süre ile hastalara maksimal kapasitelerinin %80 inini sağlayacak şekilde treadmill ve bisiklet ergomet-

resinden oluşan program uygulanmıştır. Bu hastaların 6 DYT de istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu raporlanmıştır (34). Kemo-radyasyon ile eşzamanlı olarak gerçekleştirilen PR programlarının egzersiz kapasitesine faydası olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (34,35).

Vücut Kompozisyonunun Değerlendirilmesi ve Beslenme

Kaşeksi, torasik kanserli hastalarda oldukça sık görülen ve günlük yaşam aktivitelerini, yaşam kalitesini, anti-kanser tedaviye toleransını ve sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bir sendromdur (36).

Kaşeksinin iskelet ve solunum kasları üzerinde çok sayıda olumsuz etkisi söz konusudur: İskelet kaslarında tip 1 liflerde azalma sonucu kas gücü ve dayanıklılığında azalma ortaya çıkar; kas glikojen, ATP ve kreatin düzeyleri düşer. Solunum kaslarında ise, kas yapısı ve fonksiyonu bozulur; maksimal istemli ventilasyon (MVV) ve solunum kas gücü azalır (37).

Torasik kanserli hastalarda, nütrisyonel destekle beslenme bozukluğunun önlenmesi ile, anti-tümör etkililiğinin artırılması, anti-tümör tedavinin olumsuz etkilerinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir. Multidisipliner ve kapsamlı PR programları, hastaların kendi vücut kompozisyonlarına uygun diyetinin sürdürülmesi için imkan sunmaktadır. Bu hastalarda günlük artan kalori alımı, egzersiz ile önemli ölçüde kilo artışı sağlanabilmektedir (38).

Psikososyal Değerlendirme ve Destek Tedaviler

Kanser hastalarında psikolojik komorbiditeler çok sık görülmektedir. Psikososyal komplikasyonlar genellikle uyum bozuklukları, depresyon, anksiyete, azalan yaşam memnuniyeti ya da özgüven kaybıdır (39). Akciğer kanserli hastalarda PR'nin önemli bileşenlerinden biri de psikososyal değerlendirme ve destek tedavileridir. Depresyon gibi ruhsal durum değişikliklerinin yanı sıra hastalar, sosyal ve aile ilişkilerinde yaşanan olumsuzluklar, birine bağımlı yaşama duygusu, kendine bakım ve mali yeterlikte kayıp gibi sorunlarla da karşı karşıya kalırlar. Gelişebilecek bu olumsuzlukların hepsi değerlendirilerek kişiye özel çözümler üretilmelidir.

Palyatif Yaklaşımlar ve Eğitim

Palyatif bakımın standart bakıma entegrasyonu, yaşam sonu bakımının kalitesini artırır. Akciğer kanseriyle uğraşan bütün sağlık çalışanları, ilk tanı konma aşamasından

itibaren başta hasta olmak üzere hem aileyle hem de bütün ilgili kişilerle hastalığın prognozunu, tedavisini ve kısa ve uzun dönem hedeflerini konuşmalı ve bu tip görüşmeleri hastalık sürecinde tekrarlamalıdır. Başta ağrı olmak üzere diğer semptomların kontrolü ile psikolojik, sosyal ve manevi bakım da sağlanmalıdır (40). Hasta ile ailesinin eğitimini de içeren kapsamlı ve multidisipliner PR programları, bu amaca da hizmet eder. Sigara bırakma yaklaşımları da yine PR programlarında yer alan bir başka önemli bileşendir. Post-operatif komplikasyon riskinin artması nedeniyle her hastanın kişisel olarak sigara bırakma açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, bugüne kadar mevcut kanıtlar, PR'nin akciğer kanseri hastalarında güvenli ve pek çok çeşitli durumda uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde PR programlarının cerrahi öncesi ve sonrası 4 haftaya varan sürelerde uygulanması sonucunda daha az postoperatif komplikasyon geliştiği belirtilmektedir. Aynı zamanda cerrahi adayı olmayan ve kemo-radyoterapi alan hastaların yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır. Zamanlama, optimal program süresi, seans sayısı ve program içeriği konularına açıklık getirecek devam etmekte olan randomize kontrollü çalışmalar vardır. Bunlardan elde edilecek olumlu sonuçlar ile akciğer kanserinde PR uygulamalarını standart tedavinin ayrılmaz bir bileşeni haline getireceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, akciğer kanseri hastalarında egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için PR hala uygun bir seçenek olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
2. Rivas-Perez H, Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: A review. *Jr med* 2015; 109: 437-42.
3. Erk M, Ergün P, editors. *Pulmoner Rehabilitasyon*. İstanbul; Türk Toraks Derneği; 2009.
4. Ries AL. *Pulmonary Rehabilitation: Join ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guide Chest* 2007; 131: 4-42.
5. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC, Hochstenbag MM, Wouters EF. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* 2006; 52: 257e60.
6. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6865-72.
7. Ostroff JS, Krebs P, Coups EJ, Burkhalter JE, Feinstein MB, Steingart RM, et al. Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors. *Lung Cancer* 2011; 71: 103-8.
8. Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Agathou G, Vadasz P, Varga J. Effectiveness of pulmonary

- rehabilitation and correlations in between functional parameters, extent of thoracic surgery and severity of post-operative complications: randomized clinical trial. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3519-31.
9. Benzo R, Wigle D, Novotny P, Wetzstein M, Nichols F, Shen RK, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung Cancer* 2011; 74: 441-5.
 10. Marhic A, Dakhil B, Plantefeve G, Zaimi R, Oltean V, Bagan P. Long-term survival following lung surgery for cancer in high-risk patients after perioperative pulmonary rehabilitation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28: 235-9.
 11. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Tamm M, Wyser C, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996; 9: 415-21.
 12. Stephens NA, Gray C, MacDonald AJ, Tan BH, Gallagher JJ, Skipworth RJ, et al. Sexual dimorphism modulates the impact of cancer cachexia on lower limb muscle mass and function. *Clin Nutr* 2012; 31: 499-505.
 13. Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 718-23.
 14. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 344-51.
 15. Cavalheri V, Tahirah F, Nonoyama M, Jenkins S, Hill K. Exercise training for people following lung resection for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 585-94.
 16. Dagnelie PC, Pijls-Johannesma MC, Lambin P, Beijer S, De Ruyscher D, Kempen GI. Impact of fatigue on overall quality of life in lung and breast cancer patients selected for high-dose radiotherapy. *Ann Oncol* 2007; 18: 940-4.
 17. Sugimura H, Yang P. Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest* 2006; 129: 1088-97.
 18. Myrdal G, Valtysdottir S, Lambe M, Stahle E. Quality of life following lung cancer surgery. *Thorax* 2003; 58: 194-7.
 19. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e1665-e905.
 20. Nagarajan K, Bennett A, Agostini P, Naidu B. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13: 300e2.
 21. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Cardaci V, Biscione G, Pasqua F, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation and surgery for lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 118-9.
 22. Bagan P, Oltean V, Ben Abdesselam A, Dakhil B, Raynaud C, Couffinal JC, et al. Pulmonary rehabilitation and non-invasive ventilation before lung surgery in very high-risk patients. *Rev Mal Respir* 2013; 30: 414-9.
 23. Divisi D, Di Francesco C, Di Leonardo G, Crisci R. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 293-6.
 24. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2011; 72: 139-53.
 25. Cavalheri V, Granger C. Preoperative exercise training for patients with non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012020.

26. Ergün P. Akciğer kanserinde pulmoner rehabilitasyon. *Toraks Kitapları. Pulmoner Rehabilitasyon*. Ankara: Aves Yayıncılık; 2009. p. 205-13.
27. Nagamatsu Y, Maeshiro K, Kimura NY, Nishi T, Shima I, Yamana H, et al. Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1273-8.
28. Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti Z, Vadasz P, Varga J. Effectiveness of perioperative pulmonary rehabilitation in thoracic surgery. *J Thorac Dis* 2017; 9: 1584-91.
29. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Pasqua F, Bonassi S, Clini E, et al. Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57: 175-80.
30. Stigt JA, Uil SM, van Riesen SJ, Simons FJ, Denekamp M, Shahin GM, et al. Randomized controlled trial of post thoracotomy pulmonary rehabilitation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 214-21.
31. Ozalevli S. Impact of physiotherapy on patients with advanced lung cancer. *Chron Respir Dis* 2013; 10: 223.
32. Ozalevli S, Ilgin D, Kul Karaali H, Bulac S, Akkoçlu A. The effect of in-patient chest physiotherapy in lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 351-8.
33. Tokarski S, Tokarska K, Schwarz E, Obrebska A, Mejer A, Kowalski J. Blood gasanalysis, blood saturation and chosen parameters of spirometric examination in NSCLC patients undergoing chemotherapy and pulmonary rehabilitation. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36: 249-53.
34. Pasqua F, D'Angelillo R, Mattei F, Bonassi S, Biscione GL, Geraneo K, et al. Pulmonary rehabilitation following radical chemo-radiation in locally advanced non surgical NSCLC: preliminary evidences. *Lung Cancer* 2012; 76: 258-9.
35. Shannon V, Maldonado J, Thurman C. Timing of pulmonary rehabilitation (PR) relative to cancer treatments impacts PR benefits among patients with NSCLC and moderate to severe COPD. *Chest* 2011; 140.
36. van der Meij BS, Schoonbeek CP, Smit EF, Muscaritoli M, van Leeuwen PA, Langius JA. Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: an exploratory study comparing two consensus-based framework. *British Journal of Nutrition* 2013; 109: 2231-9.
37. Laviano A, Sobotka L, Meguid MM. Basic concepts of nutrition. In: Van Halteren H, Jatoi A, editors. *Nutrition and cancer*. 2nd ed. Danvers: ESMO Press; 2013. p. 3-18.
38. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.
39. Ülger E, Alacacioğlu A, Gülseren AŞ, Zencir G, Demir L. Kanserde Psikososyal Sorunlar Ve Psikososyal Onkolojinin Önemi. *DEU Tıp Fakültesi dergisi*. 2014; 28: 85-92.
40. Kuebler KK, Lynn J, VonRohen J. Perspectives in Palliative Care. *Semin Oncol Nurs* 2005; 21: 2-10.

Malign Plevral Mezotelyoma

Güntülü Ak
Muhittin Akarsu

Giriş

Malign mezotelyoma, nadir görülen, plevra, periton, perikard ve tunika vajinaliste mezotel yüzeylerden kaynaklanan kötü huylu bir tümördür. Asbest teması ile yakından ilişkisi nedeniyle halen dünyanın birçok yerinde önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Malign plevral mezotelyoma (MPM) olguların yaklaşık %80–90'ından sorumludur. MPM'nin kendine özgü bir büyüme şekli vardır. Bu nedenle birçok hastada son döneme kadar lokal olarak etkili olur. Tedaviye yönelik yoğun çabalara rağmen henüz küratif bir tedavisi olmayıp prognozu kötüdür. Bu bölümde MPM epidemiyolojiden tedavi ve prognoza kadar tüm yönleriyle ele alınacaktır.

Epidemiyoloji

MPM'nin etyolojisindeki en önemli faktör bir mineral lif olan asbesttir. Mezotelyoma ve asbest arasındaki ilişki daha önceki yıllarda vaka serilerinde belirtilmiş ise de ilk olarak 1960 yılında Wagner tarafından net bir şekilde ortaya konulmuştur (1). Asbest doğal olarak oluşan ve yeryüzünde yaygın bulunan fibröz bir mineraldir. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre asbestin tüm tipleri kanserojendir ve hiçbiri için güvenli olarak kabul edilebilecek bir eşik değer yoktur (2,3). İnsanlar asbeste mesleki ortamda ve/veya çevrede maruz kalabilir. Yaygın ve ucuz olmasının yanında kolay işlenebilir bir maddedir. Isıya, suya ve asite karşı dirençli olup elektriksel olarak iletken

değildir. Asbest bu özelliklerinden dolayı “sihirli mineral” olarak görülmüş, birçok alan için oldukça önemli hale gelmiş ve ticari değer kazanmıştır. Son yüzyılda asbestin endüstriyel alandaki kullanımı büyük boyutlarda olmuş, dünyanın birçok ülkesine hızla yayılmış ve uzun yıllar kullanılmış ve bazı ülkelerde de halen kullanılmaktadır. Çoğu Avrupa Ülkeleri, Kuzey Amerika, Japonya, Güney Kore gibi gelişmiş ülkelerde işçi tazminatları nedeniyle 1980’li yıllardan başlayarak Avrupa için 2005, Japonya ve Kore için 2010’dan sonraya kalmayacak şekilde asbest kullanımı yasaklanmıştır. Ancak bu defa kullanım gelişmiş ülkelere gelişmekte olan ülkelere doğru, Amerika’da Brezilya’ya, Avrupa’da Doğu Avrupa’ya ve Asya’da Çin’e ve Hindistan’a kaymıştır. Bu ülkeler başta olmak üzere gelişmekte olan birçok ülkede asbest halen yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (4). Buna karşın söz konusu ülkelere mezotelyoma kayıtlarının eksik olduğu bir gerçektir. Hastalığın latent periyodu dikkate alındığında temas kesilse bile MPM görülme sıklığındaki azalma yavaş olacaktır. Yani hem geçmişteki hem de günümüzdeki yoğun temas nedeniyle dünyanın birçok ülkesinde MPM önemli bir sağlık problemi olmaya devam edecektir (5,6).

Mezotelyomanın 1994-2008 yılları arasında yaşa göre düzeltilmiş ölüm hızı Avrupa için milyonda 7.2, Afrika için 4.8, Amerika için 3.6, Asya için 2.6 ve Okyanusya (Avustralya ve Yeni Zelanda) için 16.0’dır (7). Temaslı popülasyonda ise durum değişmekte ve görülme sıklığı ciddi rakamlara ulaşmaktadır. Çevresel ve mesleki temaslı kohortların değerlendirilmesinde insidans hızı çevresel temaslı kohortlarda erkekler için 50.5/100000, kadınlar için 65.2/100000 kişi-yıl olarak, mesleki temaslı kohortlarda ise erkekler için 40.2/100000, kadınlar için 24.9/100000 kişi-yıl olarak saptanmıştır (8).

Asbeste çevresel temas mesleki alandaki temas kadar iyi bilinen bir konudur. Türkiye’de ve Yunanistan, Yeni Kaledonya, Korsika, Kıbrıs gibi diğer bazı ülkelere çevresel temas söz konusudur (9). Kırsal alanda yaşayan ülkemiz insanları tarafından “ak toprak” veya “çorak toprak” diye adlandırılan asbest (çoğunlukla krizotil ve tremolit) karışımı toprak, Yunanistan’da “Luto”, Yeni Kaledonya’da “Pö” olarak adlandırılmaktadır (9). Asbest karışımı toprak uzun yıllar çatı örtüsü, sıva-badana ve suya ve soğuğa karşı izolasyon malzemesi olarak Anadolu insanı tarafından kullanılmıştır. Ülkemizde kırsal alanda çevresel asbest teması ve mezotelyoma ilişkisi uzun yıllardır iyi bilinen, hem Türkçe hem de uluslararası literatürde yerini almış bir konudur (10,14) Yakın zamanda gerçekleştirilen Asbest Kontrolü Stratejik Planı kapsamında temas sorunu ve insidans hızı net bir şekilde ortaya konulmuştur (11,15). Buna göre ülke genelinde 2008-2012 yılları arasında 5617 kişiye mezotelyoma tanısı konulduğu, bunların 3738’inin kırsal kesim yaşantısı olduğu, çoğunluğunun plevral kökenli (%96) olduğu tespit edilmiştir. Yapılan hesaplamalar neticesinde ülkemizde mezotelyoma insidansı genel popülasyon için 2.33/100000

kişi-yıl (erkekler için 2.88/100000 ve kadınlar için 1.86/100000) olduğu, bu hızın temaslı popülasyonda 79.00/100000 kişi-yıl (temaslı erkeklerde 87.27/100000, temaslı kadınlarda 68.44/100000) gibi çok yüksek rakamlara ulaştığı saptanmıştır (11,15). Halen temasın devam ettiği 379 köy ve bu köylerde yaşayan 158068 kişi bulunmaktadır. Ayrıca dikkat edileceği üzere kırsal alan yaşantısı olmayan üçte birlik bir kısım söz konusu olup bu durumun da yeterince kayıt altına alınmayan ve gerçek boyutlarını bilmediğimiz mesleksi temasla işaret ettiği düşünülebilir. Kırsal alan temasını sonlandıracak bir girişim henüz gerçekleştirilmemiştir ancak ülkemizde asbestin meslek kollarında kullanımı 2010 yılında yasaklanmıştır. Hem geçmişteki kırsal alan ve mesleksi alandaki temaslar hem de bu 379 köyde devam eden kırsal alan teması nedeniyle birkaç dekat daha mezotelyoma olgusu görmeye devam edeceğimiz muhakkaktır. Kırsal alan teması dikkate alınarak yapılan geleceğe yönelik tahminlere göre 2013–2033 yılları arasında yaklaşık 17500 yeni olgu beklenmektedir (11,15).

Bir diğer yüksek insidans rakamları erionit temaslı popülasyonda saptanmıştır. Erionit temaslı popülasyonda mezotelyoma insidans hızı erkeklerde 298.1/100000, kadınlarda 400.9/100000 kişi-yıl olarak belirlenmiştir (16). Erionit de asbest gibi doğada bulunan, kanserojen özellik taşıyan lifsi yapıda bir mineraldir. Ancak asbest kadar yaygın olmayıp belli bölgelerle sınırlıdır. Ülkemizde tüm dünya tarafından da bilindiği üzere Kapadokya Bölgesinde bulunmaktadır. Yöredeki halk tarafından “akkuşak taşı” olarak bilinen erionit içeren taşlar ev yapımında uzun yıllar kullanılmıştır (17). Burada yer alan bazı köylerde çok sayıda mezotelyoma olgusu görüldüğü, erionit teması ile mezotelyoma arasında anlamlı bir ilişki olduğu dünya literatürüne ilk kez Dr.İzzetin Barış tarafından kazandırılmıştır (18).

Genel olarak bakıldığında DSÖ'nün verilerine göre mezotelyomanın yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı milyonda 4.9, ortalama ölüm yaşı 70, kadın-erkek oranı 3.6:1'dir (7). Hastalığın ortaya çıkması için gereken süre, latent periyot, hastaların hemen tamamında 15 yılın üzerinde olup 10 yılın altında temaslı olgu yok denilebilir (19). Ancak tanımlayıcı epidemiyolojik özellikler bakımından mesleksi ve çevresel kohortlar arasında farklılıklar vardır. Yakın tarihli bir çalışmada gösterildiği üzere çevresel temaslı kohortlarda ilk temas doğumla başlar, ortalama temas süresi 49 yıl, kümülatif temas dozu 4.7 f/ml-yr, tanı yaşı ve dolayısıyla latent periyodu 52.5 yıldır. Buna karşın mesleksi kohortlarda ilk temas işe girişte yani ortalama 25.6 yaşında başlar, ortalama temas süresi 18.5 yıl, kümülatif temas dozu 8.7 f/ml-yr olup, latent periyodu ortalama 38.4 yıl ve ortalama tanı yaşı da 62.9'dur (8). Ülkemiz için ise ortalama tanı yaşı 61.7, erkek-kadın oranı 1.36 olup bu oran kırsal alan yaşantısı olanlar için 1.31, kırsal alan yaşantısı olmayanlar için ise mesleksi temasla dikkat çekecek şekilde 1.47 olarak saptanmıştır (11).

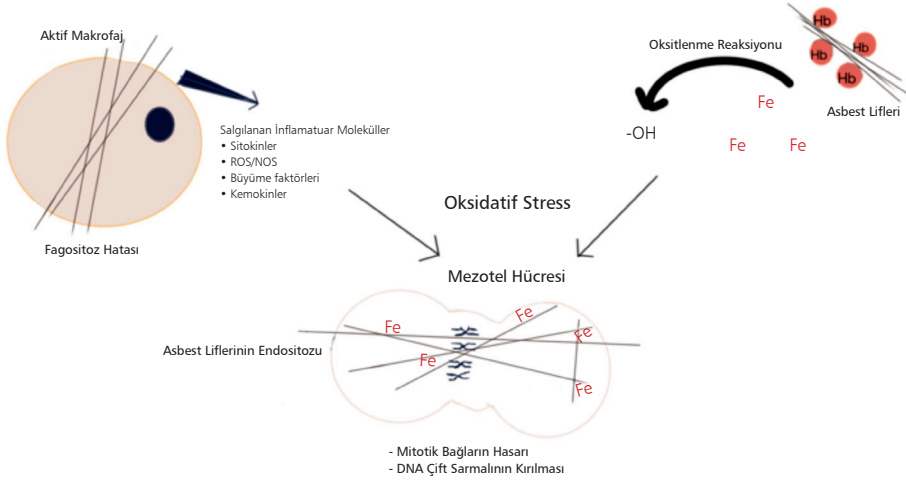
Etyopatogenez

Malign mezotelyomanın etyolojisinde en iyi aydınlatılan faktör asbest teması olup vakaların %80'inden sorumludur (3). Etiyolojide suçlanan diğer durumlar erionit teması, Simian Virus 40 (SV40) enfeksiyonu, radyasyon ve genetik yatkınlıktır (20).

Asbest

Asbest lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. Çok büyük bir gerilme direncine sahiptir. Serpentin ve amfibol olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Serpentin grubunda krizotil (beyaz asbest), amfibol grubunda krokidolit (mavi asbest), amozit (kahverengi asbest), tremolit, antofilit ve aktinolit bulunur. Amfibol grubundaki asbest lifleri serpentin grubundakilere göre daha uzun, daha sert ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır. Mezotelyoma gelişiminde asbest lifinin fiziksel özellikleri, temas süresi ve yoğunluğu ile asbest ile temas eden hücrenin özellikleri önem taşır. Asbestin tüm çeşitleri karsinogenik olup, boy-en oranı en fazla olan, yani uzun ve ince lifler ($\geq 8 \mu\text{m}$ uzun, $\leq 0.25 \mu\text{m}$ ince) en tehlikeli liflerdir (21,22).

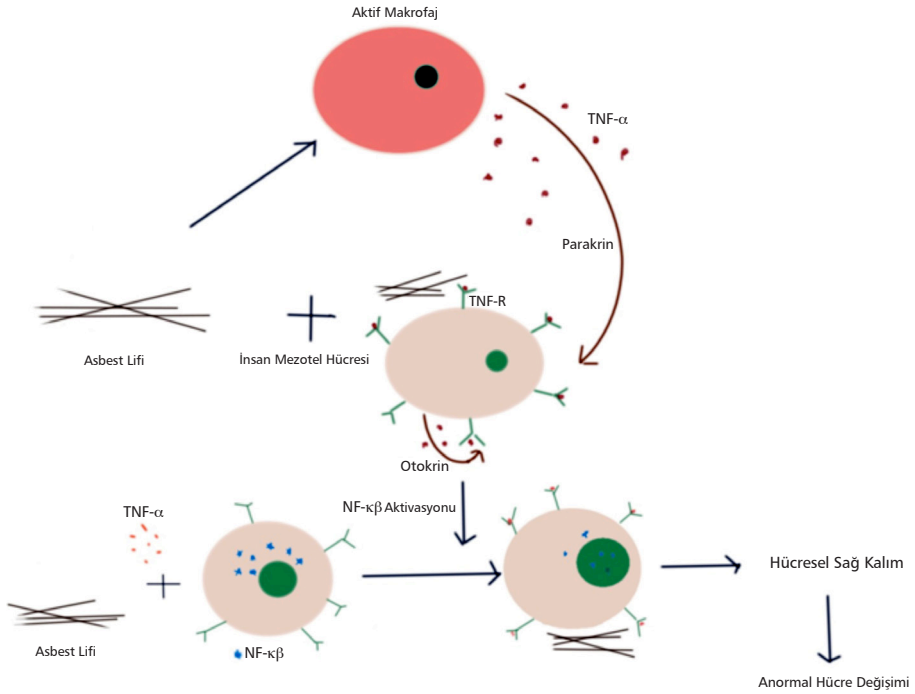
Inhalasyon yolu ile alınan lifler alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilip uzaklaştırılırlar. Eğer fagosite edilen lifler alveolar makrofajın boyutundan büyük ve çözünmüyor ise ortamdan fagosite edilerek uzaklaştırılmazlar. Alveolar alanda biriken asbest lif miktarı doz bağımlıdır ve miktarı arttıkça mukosilyer klirensi aşar ve lifler parankimde birikmeye başlar. Bu durum liflerin biyorezistansını artırır, biyorezistansın artması liflerin parankim ve plevraya penetrasyonuna yol açar ve sonuçta gittikçe artan kronik bir enflamasyon süreci başlar. Yapılan çalışmalarda insan mezotel hücrelerinin bronş ve fibroblastik hücrelere göre asbest liflerinin toksik etkisine daha duyarlı olduğu saptanmıştır (23). Asbest lifleri interstisyuma ulaşıp direk penetrasyonla ya da makrofajlar yoluyla epitele ve buradan plevraya penetre olarak tekrarlayan lokal inflamasyon, doku fibrozisi ve mezotelyomaya yol açarlar. Mezotelyoma gelişim sürecinde öncelikle asbest lifleri pleural boşluğa ulaştıktan sonra direkt etkiyle veya inflamatuvar hücreler ve mezotel hücrelerinin bir yanıtı olarak hidroksil radikalleri ve süperoksit anyonları oluştururlar. Hidroksil radikalleri ve süperoksit anyonları direk etki ile DNA sarmal kırıklarına, yapısal değişikliklere ve hücresel yıkıma yol açarlar (**Şekil 1**) (24,25). İnsan mezotel hücrelerinde asbest maruziyeti sonucu nekrotik ölüm gerçekleşir ve ortama bol miktarda high mobility group box protein-1 (HMGB1) salınır. Çekirdeğin içindeki HMGB1, nükleozom ve kromatin yapısını düzenleyen histon olmayan bir kromatin bağlayıcı proteindir. HMGB1 nekrotik hücreler tarafından pasif olarak veya immün ve kanser hücreleri tarafından aktif olarak salgılanır ve inflamatuvar sürecin başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumludur. Asbeste ikincil hücre nekrozu



Şekil 1: Asbestin tetiklediği mezotelyoma gelişim mekanizması.

sonucu salınan HMGB1, asbest liflerinin kalıcılığı ile birlikte, uzun yıllar boyunca mezotelyomaya yol açabilecek kısır bir kronik hücre ölümü ve iltihap döngüsünü başlatır (26–28).

Asbestin başlattığı bu süreçte yalnızca enflamasyon tetiklenmez aynı zamanda büyüme faktörleri ve onların reseptörlerinin uyarılması ve hücre içi sinyal ileti yollarının aktifleşmesi de söz konusu olur. Özellikle aktive olmuş makrofajlar fagosite ettikleri asbest lifleri sonrası enflamasyon ve fibrozisi başlatan tumour necrosis factor (TNF), transforming growth factor (TGF), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-8 (IL-8) ve platelet derived growth factor (PDGF) gibi birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörü salgılar. Bunlardan en iyi açıklananı TNF- α 'dır. Aktive olan TNF- α kendi reseptörüne bağlanır. Otokrin ve parakrin etki ile kendi reseptörü olan TNF-R1 ifadesini ve TNF- α salınımını artırır. TNF- α reseptörüne bağlanarak nuclear factor kappa B (NF- κ B) yolağını aktive eder. NF- κ B, B hücrelerinde immunglobulin kappa zincirinin ifadesini düzenleyen nükleer faktördür. NF- κ B sinyal yolağı immünite, çoğalma, inflamasyon ve apoptoz gibi çok sayıda hücre fonksiyonunda rol alır. Anti-apoptotik özelliği nedeniyle mezotel hücrelerinin yaşam süresini uzatır (27,29). Yaşam süresi uzayan mezotel hücrelerine asbestin demir katalizli serbest radikaller ile direk etkisi hücre genomda hasarlara yol açar. Aktive makrofajlardan salınan inflamatuvar sitokinler ve ortamda artan reactive oxygen species (ROS) ile reactive nitrogen species (NOS)'nin etkisi ile mezotel hücrelerinin DNA çift sarmalında kırıklar oluşur (26). Benzer etkilerle baz silinmesi, eklenmesi, yer değiştirmesi, kromozal anormallikler ve kardeş kromozomlar arasında parça değişimine yol açarak genom toksisitesini artırır. Yeterli genetik hasar sonrası mezotelyoma gelişimi kolaylaşır (**Şekil 2**).



Şekil 2: Mezotelyoma gelişiminde asbest ve makrofajların rolü. Asbest maruziyeti sonrası makrofajlardan salınan TNF- α NF- κ B aracılığıyla mezotel hücresinin ömrünü uzatır. Ömrü uzayan mezotel hücresinde genetik hasarın birikmesi sonucu kanserleşme süreci başlar.

Erionit

Erionit volkanik kayalar içinde bulunan doğal lifsi yapıda bir zeolittir. Dünyada Antartika, Avrupa (Çek Cumhuriyeti, Avusturya, Almanya, İtalya, Fransa), Afrika (Kenya ve Tanzanya), Asya (Kore ve Japonya), Kuzey Amerika (ABD, Kanada), Gürcistan, Rusya, Yeni Zelanda, İskoçya ve iyi bilindiği gibi Türkiye’de bulunmaktadır.

Erionit temasının en iyi tanımlandığı bölgelerden biri Kapadokya’daki bazı köylerdir (16,17). Buradaki insanlar evlerin duvarlarında kullanılan taşların erionit içermesi nedeniyle yaşadığı süre boyunca erionite maruz kalmışlardır. Bu bölgelerde ölümlerin %50’den fazlası mezotelyomaya bağlıdır (16,30). Diğer mineral lifler ile karşılaştırıldığında mezotelyoma gelişmesini en fazla indükleyen lif erionittir (31). Yapılan bir çalışmada asbest enjekte edilen hayvanların yarısında mezotelyoma gelişirken bu oran erionitte tama yakındır (32).

Radyasyon

Mezotelyoma gelişimde suçlanan etiyolojik ajanlardan biri de iyonize radyasyondur. Daha önce başka bir nedenle abdominal veya torakal radyoterapi alan hastalarda mezotelyoma geliştiği öne sürülmüştür (33). Benzer ilişki hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Çeşitli iyonize radyasyon kaynaklarının mezotelyoma etyolojisindeki yerini değerlendiren, nükleer tesisler ve toraks çekimlerini kapsayan bir derlemede iyonize radyasyon ve mezotelyoma güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (34). Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi alan bireylerde mezotelyoma gelişiminin yüksek olduğu ve radyasyona bağlı mezotelyoma gelişen olguların daha genç yaşta oldukları saptanmıştır (34). Lenfoma nedeniyle radyoterapi alan hastalarda mezotelyoma dışında yumuşak doku ve kemik sarkomları, tiroid kanseri, meme kanseri ve mide kanseri riski de artmaktadır.

SV40

Primatların böbreklerinden izole edilen SV40; tümör supresör genleri baskılayarak ve hücre ölümünü erteleyerek primatlarda kansere ve böbrek hastalıklarına yol açmaktadır. 1960'lı yıllarda Amerika'da kullanılan polio aşıları primatlardan izole edildiğinden SV40 ile kontamine olmuştur. Bu sürede 100 milyon kadar bireyin kontamine aşılarda aşılandığı düşünülmektedir. SV40'ın insanlarda kanserlere yol açtığı tartışılan bir konu olup yapılan çalışmalarda SV40'ın insan hücrelerinde kansere yol açtığını destekleyen bir epidemiyolojik çalışmanın olmadığı öne sürülmektedir (35). 1997 yılında yayınlanan bir makalede malign mezotelyoma tanısı alan olguların %54'ünde SV40 izole edildiği bildirilmiş, ancak devam eden yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın %5-6'da kaldığı saptanmıştır (36-40). Bu durum SV40 ile mezotelyoma gelişimi arasındaki bağlantıyı şüphede bırakmış, SV40'ın malign süreci başlatmada tek başına yeterli olmadığı kanaati oluşmuştur. İlerleyen çalışmalarda SV40 ve asbestin, in vitro ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla mezotelyoma gelişimini indükleyen ko-kanserojenler olduğu gösterilmiştir. Bocchetta ve ark. tarafından yapılan hücre kültürü çalışmasında SV40 ve asbest teması olan hücrelerde sadece SV40 ile enfekte hücrelere göre daha yüksek oranda mezotelyoma geliştiği ileri sürülmüştür (23). Kroczyńska ve ark.'nın rat üzerindeki deneylerinde asbest ve SV40'ın ko-karsinojen olduğu belirtilmiştir (41). Asbeste maruz kalmış insan mezotel hücreleri, hem HMGB1 / TNF- α aksı tarafından indüklenen NF-kB hem de SV40 ile enfekte hücrelerde fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) / Akt yolağını aktive eden Tag aracılığıyla hayatta kalır (42). Bütün bu çalışmalara rağmen SV40'ın mezotelyoma gelişiminde insanlar üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Ülkemizde söz konusu aşı kullanılmamıştır.

Genetik

Mezotelyoma gelişimi poliklonaldır yani farklı mutasyon setlerini barındıran farklı hücrelerde aynı anda gelişir (43). Mezotelyoma, çeşitli kompleks genetik değişiklikler ile karakterize bir malignitedir. Son on yılda tüm genom ve yeni nesil dizileme yöntemleri ile bu konudaki bilgi birikimi önemli ölçüde artmıştır. Latent periyot kromozomal hasar oluşumu ve mutasyonların birikmesiyle geniş bir somatik genetik değişikliğe neden olur (44). Eşiğin aşılması ile birlikte sürecin sonucunda mezotelyoma gelişir. Genomik kayıplar kazançlardan fazladır (44,45). Bir çok genomik bölgede heterozigozite kaybı vardır. En çok saptanan kromozom kayıpları 1p, 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q, ve 22q'da iken, kromozom kazançları 1q, 5p, 7p, 8q, ve 17q'da bulunmuştur (45).

Mezotelyomada mutasyonlar daha çok tümör baskılayıcı genlerde görülmektedir. En sık delesyona uğrayan genler: kromozom 9p21'de CDKN2A/ARF lokusu, kromozom 22q12'de NF2 ve kromozom 3p21'de BAP1'dir (46–48). Tümör baskılayıcı genlerin sessizleşmesi, kontrol ettikleri büyümeyi ve proliferasyonu uyaran hücre içi sinyal ileti yollarının kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olmaktadır.

Mezotelyomada en sık görülen gen kaybı kromozom 9p21.3'te lokalize CDKN2A/ARF'nin homozigot delesyonudur. Bu gen p16ink4a ve p14ARF'yi kodlar. Bu iki protein hücre döngüsünde tümör süpresör olarak görev alır. p16ink4a siklin bağımlı kinaz 4 ve 6'yı inhibe ederek Rb ailesi proteinlerini aktifleştirir. Aktive Rb ise G1'den S fazına geçişi durdurur. p14ARF ise p53 tümör süpresör genini aktifleştirir (49). Bu genlerin kaybı, tümör baskılanmasında iki ana yolun inaktivasyonuna neden olarak anormal hücre bölünmesine, kromozomların yanlış ayrışmasına, anöploidi ve genomik dengesizliğe, bunlar da kontrolsüz hücre çoğalması, tümörleşme ve büyümeye neden olur. Yapılan çalışmalarda CDKN2A mutasyonu mezotelyoma olgularında kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (49,50). MPM'de görülme sıklığı %80'nin üstündedir ve sarkomatoid tipte daha sıktır (51).

NF2 geni merlin proteinini kodlar ve tümör süpresör olarak görev alır. Mezotelyomada ikinci en sık görülen mutasyon olup olguların yaklaşık %60'ında görülür (45). Merlin'i kodlamanın yanı sıra, NF2 ayrıca siklin D1'in ifadesini de baskılar ve p16ink4a'nın etkisine benzer şekilde, Rb'yi fosforile ederek hücre döngüsünün ilerlemesini inhibe eder (52). Merlin ayrıca LATS2 fosforilasyonu ile YAP1'i inaktive edip Hippo yolağını inhibe eder (53). YAP1 bir onkogendir ve kodladığı transkripsiyon faktörü bir çok tümörjenik geni düzenler. Merlin ayrıca FAK'ı negatif yönde düzenler, bunu FAK'ın SRC ve PI3K'nın p85 düzenleyici alt birimi ile etkileşimini bozarak yapar (54). FAK hücre adezyonu, invazyon ve göçünü kontrol eden bir protein kinazdır (55). NF2 mutasyonu CDKN2A mutasyonunun aksine prognozla veya herhangi bir alt tip ile ilişkili bulunamamıştır.

BAP-1 geni, bir nükleer deubikuitinaz kodlayan ve tümör süpresör olarak görev alan bir genidir. Kodladığı protein, DNA hasarı tepkisi ve hücre siklusunun kontrolü sırasında deubikitinasyonu düzenler ve gen ifadesinin kontrolünde yer alır. G1-S hücre siklusu kontrol noktası boyunca ilerlemeye yardımcı olduğu ve böylece apoptotik ve nekrotik ölüme neden olduğu gösterilmiştir (56). Mezotelyoma, renal hücreli karsinom, uveal ve kutanöz melanomdan oluşan bir BAP1 kanser sendromu tanımlanmıştır (57,58). Bu durum ilk olarak daha önce asbeste veya erionite maruz kalmamış 2 farklı ailede söz konusu kanserlerin kümelenmesi üzerine yapılan karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemi ile 3p21.1'de BAP1 lokusunda veya yakınında genetik değişiklikler saptanmasıyla gösterilmiştir (58). BAP-1 mutasyonu asbest temaslı bireylerde mezotelyoma gelişimi için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. BAP1'de değişik çalışmalarda farklı mutasyon oranları belirtilmiş olup bu durum kullanılan tekniklerin farklı olmasına bağlanmaktadır. Sporadik mezotelyoma olgularında BAP-1 mutasyon oranı %23 olarak bulunmuştur (48). Bir başka çalışmada BAP1 mutasyonu %65 civarında saptanmıştır (59). Onbir mezotelyoma olgusunun tümör dokusunda yapılan tüm genom dizileme çalışmasında ise BAP-1 mutasyon oranı %36 olarak saptanmıştır (60). Yapılan çalışmaların çoğu tümoral dokuda olup somatik mutasyonları göstermektedir. Yakın zamanda yapılan, 74 hastayı içeren çok merkezli, kapsamlı integre genomik çalışmada, The Cancer Genome Atlas (TCGA) çalışmasında, ekzom dizileme, kopya sayısı, gen ifadesi, kodlamayan RNA (miRNA ve lncRNA) ifadesi, DNA metilasyonu ve proteomik çalışılmıştır (61). Bu çalışmanın sonucunda histolojiden bağımsız prognostik bir alt grup tespit edilmiştir. TP53 ve SETDB1 mutasyonları ile yeni bir genomik subtip ve heterozigotitede yaygın kayıp tanımlanmıştır. Epiteloid tipte immun-kontrol noktası geni olan VISTA'nın aşırı ifade edildiği saptanmıştır. BAP-1 germline mutasyon saptanmamış olup somatik mutasyon sıklığı önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur (61).

Hücre proliferasyonu, tümörögenesis ve hücre döngüsü gibi kritik görevlerde rol alan kodlamayan RNA'lar diğer bütün kanserlerde olduğu gibi mezotelyomada da çalışılmıştır. Bu grupta hakkında en fazla çalışma yapılanlar miRNA'lardır. Mezotelyomanın tanı, ayırıcı tanı, subtip tayini ve prognozunda miRNA'ların yeri halen yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (62–66). Kromatin düzenlenmeleri, DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar, kritik genlerin ifadesini ve aktivitesini düzenleyerek mezotelyoma patogenezinde önemli bir rol oynar. Promotor bölgelerin hipermetilasyonu ve daha sonra gen ifadesindeki değişiklikler mezotelyomada sık görülür (67).

Diğer birçok kanserde olduğu gibi mezotelyomada da Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGFR), Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), Mesenchymal Epithelial Transition Fa-

ctor; c-MET Oncogene (MET), AXL, Insulin Growth Factor (IGFR), Fibroblast Growth Factor (FGFR) gibi reseptör tirozin kinazlar ve MAPK, PI3K/AKT/mTOR, Hippo, Hedgehog, WNT gibi birçok sinyal yolağı da normal mezotel hücresinin malign dönüşümünde rol almaktadır (68).

Patoloji

MPM tipik olarak “yaygın” bir tümördür. Başlangıçta, genellikle tek taraflı olarak aynı anda birkaç farklı odaktan başlayan ve visseral ve paryetal serozal yüzeylerde küçük küçük odaklar halinde olan tümöral lezyonlar gittikçe yaygınlaşıp birleşerek ilerleyen dönemde akciğeri kalın bir tabaka gibi çepeçevre sarar (69). Plevral boşluğa doğru uzanan lezyonlardan yer çekiminin etkisi ile dökülen hücreler alt plevral yüzeylerde implantasyon metastazlarına yol açar. Başlangıçta tümör kendine özgü büyüme özelliği nedeniyle lokal olarak yayılır ve ileri evrede tipik olarak fissürler boyunca uzanarak akciğerin içine, göğüs duvarı, mediyasten ve diyafram altı komşu yapılara doğru girer. Tanı sırasında toraks dışına lenfojen ve hematojen yayım nadirdir ancak, hastalığın ilerleyen döneminde hastaların yarıya yakınında uzak metastaz görülür.

MPM histolojik olarak üç ana gruba ayrılır: epiteloid, sarkomatoid ve bifazik (miks) tip (69). Üç ana alt tipin görülme sıklığı şu şekildedir: epiteloid %50, bifazik %30 ve sarkomatoid %15–20. Bifazik alt tipin tümöral lezyonların tamamının çıkarılıp analiz edildiğinde sıklığının daha fazla olacağı bilinmelidir. Histolojik alt tiplerin tanımlanması tedavi ve prognoz değerlendirmesi için önemlidir. Sarkomatoid histolojisi olan hastalar diğer alt tiplere göre daha kısa bir sağkalıma sahiptir, cerrahiden faydalanamazlar ve sistemik tedaviye cevap verme olasılıkları daha düşüktür. Bifazik tümörler, epiteloid ve sarkomatoid arasında orta dereceli bir prognoza sahiptir. Epiteloid alt tipin tipik histolojik görünümleri tubulopapiller, asiner (glandüler), adenomatoid ve solid epiteloid paternleri içerir. Ayırıcı tanıda reaktif mezotelyal hiperplaziye ek olarak, metastatik karsinomlar ve diğer epiteloid tümörler düşünülmelidir. Sarkomatoid mezotelyomalar, leiomyosarkom veya sinovyal sarkom gibi malign mezenkimal tümörleri taklit edebilen malign işi hücrelerden oluşur. Desmoplastik mezotelyoma, sarkomatoid mezotelyomanın alt tipi olarak kabul edilir. Fibrinöz plörite ek olarak ayırıcı tanı sarkomatoid karsinom ve diğer sarkomları içerir. Epiteloid mezotelyomanın reaktif mezotelyal hiperplaziden, desmoplastik mezotelyomanın fibrinöz plöritden ayırt edilmesi önemlidir (70,71). Bu iki tabloyu maligniteden ayırmada en güvenilir kriter stromal invazyonun gösterilmesidir. Bu da alınan biyopsi örneklerinin alttaki fibroadipöz dokuyu da içerecek şekilde yeterli olması ile mümkündür.

İmmünohistokimya, mezotelyomanın doğru tanısında ve metastatik neoplazmlardan ayırt edilmesinde kullanılan temel tekniktir (72–74). Bu amaçla kullanılan belirteçler iki ana gruba ayrılmaktadır: a) Mezotelyoma için pozitif belirteçler (kalretinin, keratin 5/6, nükleer WT1, podoplanin); b) Mezotelyoma için negatif belirteçler (CEA, EPCAM (MOC31, BerEP4), blood group 8, Claudin 4, napsin A, TTF-1). Bu belirteçler ayırıcı tanıları dikkate alınarak diğer belirteçler ile desteklenir. Genellikle, akciğer adenokarsinomu ve mezotelyomayı ayırt etmek için dört farklı belirteç (iki pozitif ve iki negatif) kullanılır. 9p21’de p16 / CDKN2A lokusunun hetero veya homozigot kaybının floresan in situ hibridizasyon ile tespiti mezotelyomanın reaktif mezotelyal proliferasyondan ayırımında kullanılabilir (75).

DSÖ tarafından 2015 yılında gözden geçirilen MPM’nin histolojik sınıflandırması temel olarak 2004 ile aynı kalmakla birlikte bazı durumların üzerinde durulmuştur (76,77). Buna göre, epiteloid mezotelyomanın histolojik alt tiplmesi konusunda daha ayrıntılı bir çalışma yapılmış ve özellikle, pleomorfik alt tipin sarkomatoid mezotelyomaya benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Malign mezotelyomanın metastatik karsinomlardan ayırımında immünohistokimyanın rolü vurgulanmıştır. Yine mezotelyomayı reaktif mezotelyal proliferasyonlardan ayırmak için kriterler geliştirilmiştir. Sarkomatoid mezotelyoma ile ilgili olarak çeşitli histolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin sıklığı ve spektrumu tanımlanmış, sarkomatoidler arasında, özellikle agresif bir alt tip olan desmoplastik tipin ayırt edilmesi gerektiği belirtilmiştir (76,77).

Klinik

MPM tipik olarak asbest temasından yıllar sonra gittikçe kötüleşen özgün olmayan pulmoner semptomlar ile kendini gösterir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı 60 yaş civarı olup, cinslere dağılımı mesleksi serilerde erkekler lehine iken ülkemizde çevresel temas nedeniyle mesleksi serilerden farklı olarak her iki cinste de benzer sıklıktadır (11). Başlangıçta hastaların yaklaşık %90’ında plevral sıvı saptanır. Başlıca semptomlar göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürüktür. Hastaların çoğunda görülen, başlangıçta plevral sıvı ve tümörün plevrayı tutması ile ortaya çıkan bu semptomlar zamanla tümörün toraks içindeki etkisinin artması ile şiddetlenir ve etkilenen yapılarla bağlı olarak ses kısıklığı, disfaji gibi özgün olmayan semptomlar ile halsizlik, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar tabloya eklenebilir. Çok daha nadir olarak, brakial pleksusun tutulması veya omuriliğin sıkışması fokal nörolojik defisitlere yol açabilir. Tümörün diyafram boyunca büyümesi karın ağrısı, şişkinlik ve kusmaya neden olabilir. Superior vena kavanın etkilenmesi baş ağrısı, boyun venöz dolgunluğu veya yüzde ödeme neden olabilir. Kardiyak tutulum aritmiye veya kalp

yetmezliğine yol açabilir. Paraneoplastik sendromlar MPM’de nadir görülür. Bunlar arasında dissemine intravasküler koagülasyon, gezici tromboflebit, trombositoz, hipoglisemi, çeşitli nörolojik bozukluklar ve hiperkalsemi yer almaktadır. Semptomlar tanı konmadan haftalar önce ortaya çıkabileceği gibi aylar önce de gelişebilir. Ortalama semptom süresi 2–3 ay civarındadır (78).

Tanı sırasındaki fizik muayenede plevral sıvı ve/veya kalınlaşmaya bağlı bulgular tespit edilir. Masif sıvı durumunda şişkin çepeçevre plevral kalınlaşma durumunda çökük hemitoraks ile asimetrik toraks görünümü, etkilenen hemitoraksın solunuma katılımlında azalma, vibrasyon torasik kaybı, matite, solunum seslerinde kaybolma saptanır. Başlangıçta palpe edilebilen göğüs duvarı kitlelerinin saptanması nadirdir. Buna karşın, önceki girişim bölgelerinde tümör nodülleri ilerlemiş hastalıkta nadir olmayarak görülebilir. Yine nadir de olsa vena kava superior sendromu, Horner sendromu ve metastatik tutulumlara ait bulgular da saptanabilir (78).

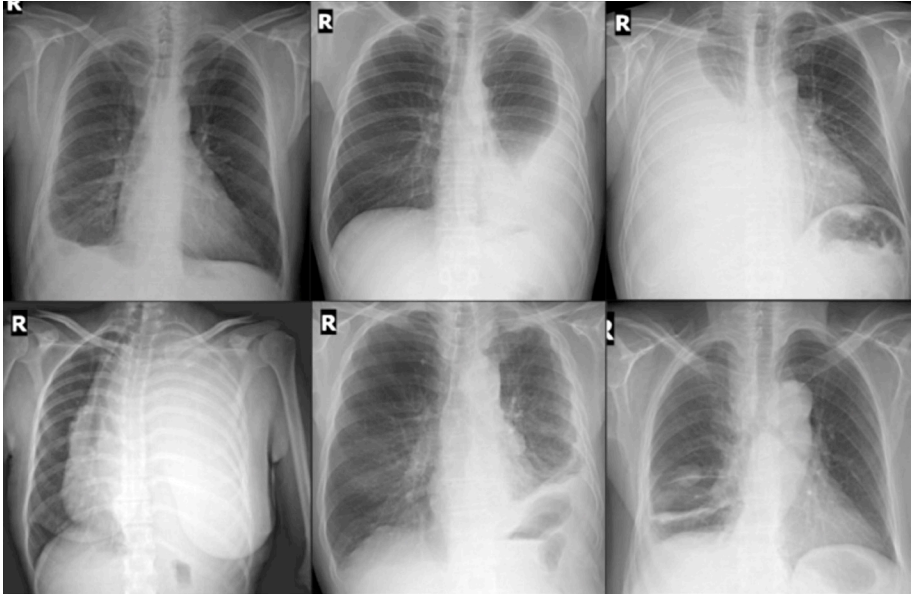
Rutinde çalışılan testler arasında MPM’ye özgü bir kan ya da plevral sıvı laboratuvar parametresi yoktur. Plevral sıvı eksuda vafında, hastaların yaklaşık yarısında hemorajik vasıfta ve bazı hastalarda da hyaluronik asit nedeniyle koyu kıvamlıdır.

Görüntüleme

MPM’nin tanı aşamasındaki görüntüleme bulguları tek taraflı plevral efüzyon, plevral kalınlaşma, plevral nodüller ve plevral tabanlı kitleleri, lenf nodu tutulumlarını ve sonraki dönemlerde sistemik metastazları içermektedir (79). Sağ taraf tutulumu soldan daha sıktır. İlk bulgu genellikle plevral efüzyon ve/veya kalınlaşmadır, plevral tabanlı kitleler daha nadirdir (80). Hastaların büyük bir çoğunluğunda başlangıçta plevral sıvı vardır. Ancak daha az bir oranla (yaklaşık %10) sıvısız hastalarla “kuru mezotelyoma” ile karşılaşmak mümkündür. Kendine özgü büyüme özelliği nedeniyle lokal olarak büyüyen MPM en sık göğüs duvarı olmak üzere, mediasten ve diyafragmatik plevral yüzeyler ve komşu yapıları invaze eder. Uzak yayım daha sonraki aşamalarda görülebilir ve kontralateral plevral efüzyon, pulmoner nodüller, beyin ve kemik metastazları ile karşımıza çıkabilir. MPM esas olarak asbest teması sonucu gelişen bir hastalık olduğundan asbeste bağlı kalsifiye ve kalsifiye olmayan plevral plaklar ve diffüz plevral fibrozis de görülebilir. Ancak plak olmaması mezotelyoma olmayacağı anlamı taşımaz.

Konvansiyonel Grafiler

MPM’ye özgü bir direkt grafi bulgusu bulunmamaktadır. Akciğer grafisinde plevral sıvı, plevral kalınlaşma, plevral tabanlı nodüller / kitleler veya komşu yapılarda

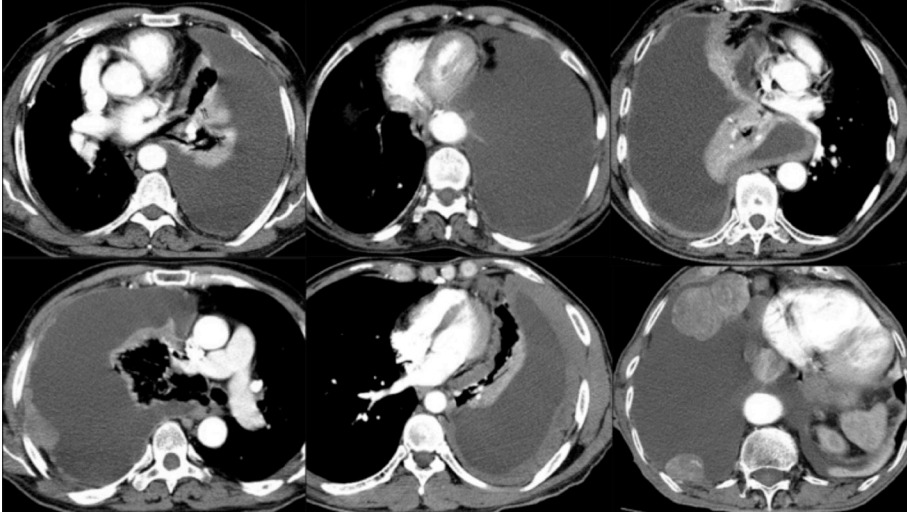


Şekil 3: Malign plevral mezotelyomada konvansiyonel grafi bulguları. Soldan sağa, yukarıdan aşağıya sırasıyla; az miktarda plevral sıvı ve düzgün yüzeyli kalınlaşma, orta miktarda plevral sıvı, masif plevral sıvı ve karşı tarafa itme, bir hemitoraksı dolduran ve karşı akciğeri iten kitle, hemitoraksı çepeçevre sarıp çökerten buna karşın invazyon nedeniyle mediasteninin yerinde kalmasını sağlayan kalınlaşma, paryetal plevral yüzeylerdeki kalınlaşmaya ilave olarak fissürlerde nodül ve düzensiz kalınlaşma.

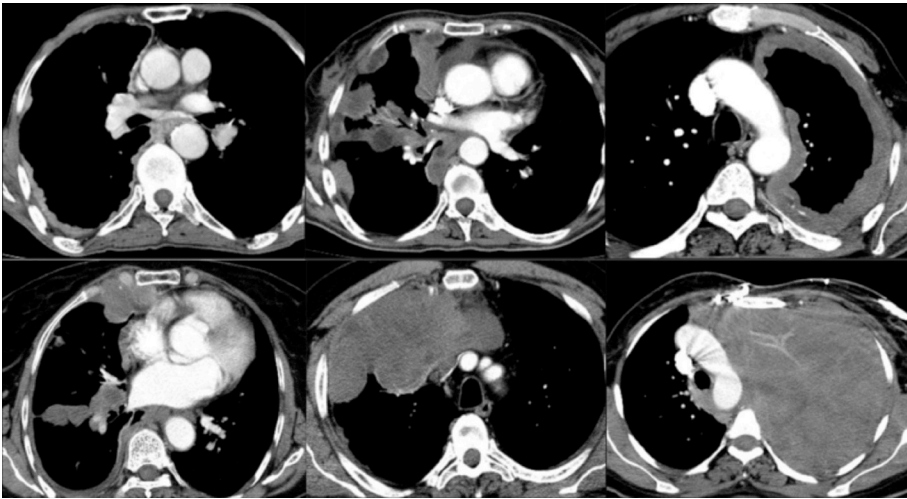
değişiklikler saptanabilir (**Şekil 3**). Tümörün plevral yüzeyleri çepeçevre tutması ve komşu yapıları invaze etmesi sonucu hemitoraksın çökmesine rağmen mediastinal invazyon nedeniyle mediastinal yapıların yerinde kalması (donmuş göğüs) MPM'yi akla getirir.

Bilgisayarlı Toraks Tomografisi

Bilgisayarlı tomografi (BT) MPM'nin tanı, evreleme ve tedaviye cevap aşamalarında kullanılan temel görüntüleme yöntemidir (81). En sık saptanan BT bulguları plevral sıvı, düzgün yüzeyli plevral kalınlaşma, düzensiz yüzeyli plevral kalınlaşma, nodüler plevral kalınlaşma ve plevral tabanlı kitlelerdir (**Şekil 4 ve 5**). Plevral lezyon olmadan plevral sıvı görünümü nadir olup, sıvı genellikle orta veya masif miktardadır. Plevral tutulumun halka şeklinde olması, 1 cm'den fazla olması, mediastinal plevranın tutulması, fissürde nodüler kalınlaşma, komşu yapıların invazyonu ve ekstraplevral yağ dokusu içinde lenf nodları MPM'yi diğer malignitelerden kesin olarak ayırt edeme-



Şekil 4: Malign plevral mezotelyomada bilgisayarlı tomografi bulguları. Plevral sıvı/ veya eşlik eden lezyonlar. Soldan sağa, yukarıdan aşağıya sırasıyla; yalnızca plevral sıvı, düzgün yüzeyli plevral kalınlaşma, düzensiz yüzeyli plevral kalınlaşma, nodüler plevral kalınlaşma, rind şeklinde plevral kalınlaşma ve plevral tabanlı kiteller.



Şekil 5: Malign plevral mezotelyomada bilgisayarlı tomografi bulguları. Plevral sıvı olmadan plevral kalınlaşma ve/veya kitle şeklindeki lezyonlar.

mekle birlikte kuvvetle akla getiren bulgulardır (78,79,82,83). Genel olarak BT'nin plevral malignitelerin tespitinde tanısal doğruluğu %68–97, özgüllüğü %78–89'dur (84). Yeni geliştirilen BT cihazları ve kontrast madde kullanımı diğer yöntemlere

olan ihtiyacı büyük ölçüde azaltsa da bazı hastalarda göğüs duvarı, diyafram ve altı, perikard, mediastinal organlar ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT yetersiz kalabilir. BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)'ye başvurulur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG MPM'de rutinde kullanılmayan, daha çok evreleme aşamasında BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda başvuru olan bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle T'yi belirlerken göğüs duvarı kas tutulumu, perikardın transmural olmayan tutulumu, diyafram ve altının tutulumu BT'ye ve bazen de PET-BT'ye göre MRG ile daha iyi değerlendirilebilmektedir (82,85–87). MRG morfolojik değerlendirme sağlamlasının yanı sıra son zamanlarda kontrast madde kullanımı ve difüzyon ağırlıklı / dinamik kontrastlı MRG gibi tekniklerle fonksiyonel görüntüleme de sağlayabilir. Bu şekilde benign / malign ayırımında duyarlılık ve özgüllük değerleri nispeten yüksektir (88). Genel olarak MRG'nin plevral malignitelerin tanısında duyarlılığı %60–100, özgüllüğü %73–95'tir (84). Buna rağmen, MRG MPM'de tanı amaçlı rutin olarak kullanılmaz.

Ultrasonografi

MPM'li hastalarda ultrasonografi (US) ile plevral sıvı, plevral kalınlaşma veya plevral tabanlı lezyonlar görüntülenebilir. Ancak torasik US çoğu zaman torasentez ve biyopsi işlemlerinde rehber olarak kullanılır ve bu işlemlerin etkinliği ve güvenliğini belirgin ölçüde artırdığı tartışılmaz bir gerçektir.

Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

PET-BT ile görüntüleme, MPM'nin anatomo-metabolik boyutunun detaylı analizine izin verir. Tanı, evreleme ve tedavi takibinde kullanılabilir. Tümör boyutu küçük olan veya yavaş seyirli epiteloid alt tipe sahip olan hastalarda yalnızca negatif sonuç verebileceği gibi, talk plörodezis yapılan ya da enfeksiyonun eşlik ettiği hastalarda yalnızca pozitif sonuç verebilir (89,90). Talk yapılan hastalarda tanı amacıyla elde edilen PET-BT'nin manası yoktur. Sarkomatoid alt tipe SUV değerleri diğer alt tiplere göre daha yüksektir (91). Ancak ne PET-BT ne de yukarıda bahsedilen diğer görüntüleme yöntemleri halen histolojik alt tipler arasında kesin olarak bir ayırım yapamamaktadır. Genel olarak PET-BT'nin plevral malignitelerin tanısında duyarlılığı %88–95, özgüllüğü %35–100'dür (84). PET-BT evreleme, özellikle cerrahi tedavi öncesi uzak metastazların tespiti için günümüzde tercih edilen yöntemdir (92).

Biyobelirteçler

Son iki dekatta mezotelyomada çok sayıda biyobelirteç çalışılmıştır. MPM'de bir biyobelirteçden beklenen hastalığı henüz klinik belirti vermeden erken dönemde tespit etmesidir. Halen bu beklentiyi tam olarak karşılayabilen bir biyobelirteç olmasa da başta mezotelin olmak üzere birçok biyobelirteç MPM'de başta tanı amaçlı olmak üzere, kemoterapiye cevabın belirlenmesinde, nüks tayininde ve prognoz analizinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, dahil edilen popülasyonlar ve o popülasyondaki mezotelyoma sıklığı, karşılaştırılan gruplar ve kestirim değerleri bakımından oldukça çeşitlidir.

Mezotelin, MPM'de en çok çalışılan biyobelirteçtir (93). İnsan mezotelin geninin kodladığı 69 kDa ağırlığında bir proteindir. Bu ürün 31 kDa N-terminal parçası olan megakaryocyte potentiating factor (MPF; NERC/mesothelin) ve 40 kDa C-terminal fragmanı olan soluble mesothelin related peptide (SMRP; CERC/mesothelin) isimli iki parçayı oluşturacak şekilde fizyolojik olarak ikiye ayrılır (94). Serum mezotelin düzeyleri, MPM'li hastalarda asbeste maruz kalan kontrol gruplarına kıyasla yüksektir (95). Hastalığın ortaya çıkış aşamasında boylamsal olarak mezotelin seviyelerinin artabileceği belirtirse de erken tanı için yeterli duyarlılığa sahip olmadığı düşünülmektedir (96,97). En yüksek değerler ileri evre epiteloid tümörü olan hastalarda saptanırken, en düşük değerler sarkomatoid alt tipe sahip hastalarda görülmektedir. Bir meta-analizde mezotelyoma tanısında serum mezotelin için %32 duyarlılık, %95 özgüllük bildirilmiştir (98). Plevral sıvı mezotelin seviyeleri serum ile benzer tanı değerine sahiptir (99). Sonuç olarak duyarlılığın düşük olması nedeniyle mezotelinin mezotelyoma tanısındaki değeri orta düzeyde kalmaktadır. Yani, yüksek serum veya plevral sıvı mezotelin düzeyleri malignite açısından ileri işlem gerektirirken, negatif test sonucu maligniteyi dışlamada yeterli değildir.

Mezotelin dışında fibulin-3, Syndecan-1, hyaluronan, midkine, osteopontin MPM'de çalışılan diğer biyobelirteçler arasında yer almaktadır (100–103). Ancak, bu biyobelirteçlerin hiçbiri mezoteline tanısız üstünlük gösterememiştir. Osteopontin nispeten yüksek özgüllük gösterirken, fibülin-3'ün duyarlılığı oldukça değişkendir (84). Tanı dışında biyobelirteçlerin tümör yükü, tedaviye yanıt ve prognoz ile ilişkileri de araştırılmaktadır (104–106). SMRP seviyesi tümör yükü ile ilişkili olup, kemoterapiye cevap veren ve cerrahi uygulanan hastalarda seviyesinde düşme olmaktadır (84). Gerek tedavi yanıtını belirlemede gerek prognoz tayininde biyobelirteçlerin önemine dair yeterince bilgi birikimi oluşmamıştır. Bu konuda yol gösterici çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Sonuç olarak henüz mezotelin de dahil olmak üzere mezotelyomanın tanı, tedaviye yanıt ve prognoz değerlendirmesinde rutinde kullanılması önerilebilecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Tanı

MPM'nin tanısında torasentez, iğne biyopsileri, medikal torakoskopi (MT), videotorakoskopi (VATS) sıklıkla başvurulan; torakotomi ve metastaz alanlarından biyopsi daha nadiren başvurulan invaziv yöntemlerdir. Endobronşial ultrasonografi – iğne aspirasyonu (EBUS-İA) ve özefageal ultrasonografi – iğne aspirasyonu (ÖÜS-İA) ise daha çok evreleme amaçlı kullanılan yöntemlerdir.

MPM tanısı alt tip tayini gerekliliği ve plevranın diğer primer maligniteleri, metastatik maligniteler, benign lezyonlar ve enflamatuar / fibrotik anormallikleri içine alan ayrıca tanılar dikkate alındığında patolojik açıdan oldukça zor olabilir. Tanı için yukarıda bahsedilen standart antikor panellerini kullanarak immünohistokimyasal çalışma yapmak önemlidir. Bunun için genellikle doku tercih edilir. Yeterli derinlikte doku elde edilerek, mezotelyal proliferasyon ile mezotelyomanın ayırt edilmesini sağlayan invazyonun gösterilmesi hedeflenir. Ancak hastaların büyük bir çoğunluğu tanı aşamasında plevral sıvı ile geldiğinden başvurulan ilk tanısal işlem torasentez ve plevral sıvının sitolojik incelemesi olmaktadır. Torasentezin tanı değeri metastatik plevral sıvılar ile karşılaştırıldığında MPM'de düşüktür. Plevral sıvı sitolojisinin tanı başarısı sitoloğun tecrübesine ve kullanılan tekniklere bağlı olarak değişebilir. Ayrıca visseral plevranın tutulması da sitoloji tanı başarısını etkilemektedir (107). Sitoblok yapılması tanı başarısını artırmaktadır. Avustralya'da mezotelyoma konusunda tecrübeli bir merkezde sitolojinin tanı başarısı %73 olarak bildirilse de genel olarak hastaların yarısından daha azına sitoloji ile tanı konulabilmektedir (108,109). Bunun yanında torasentezin tanısal faydası MPM'de epiteloid alt tip ile sınırlı olup plevral sıvı örneklerinde sarkomatoid ve bifazik mezotelyoma nadiren teşhis edilebilmektedir. Sonuç olarak eğer hasta biyopsi işlemlerine isteksiz değil ve klinik durumu invaziv işlemlere uygun ise tek başına sitolojik tanıdan kaçınmak, mümkün olduğunca doku tanısı elde etmek daha doğru bir yaklaşımdır.

MPM tanısında kör yapılan kapalı plevra iğne biyopsinin yeri yoktur. MPM ön tanısıyla plevra biyopsisi planlanan bir hastada öncelikle hastanın toraks BT'sinin görülmesi ve biyopsi yönteminin BT bulgularına göre belirlenmesi gerekir (110). BT bulgularını yukarıda da değinildiği üzere yalnız sıvı, sıvıya eşlik eden ulaşılabilir plevral kalınlaşma ve/veya nodül, sıvı olmadan yalnız kalınlaşma olarak tanımlayabiliriz. Buna göre, plevral sıvıya eşlik eden ulaşılabilir plevral kalınlaşma ve/veya nodül olan hastalarda görüntüleme rehberliğinde (GR) iğne biyopsileri; sıvı olmadan yalnız kalınlaşma olan hastalarda kesici iğne biyopsisi; yalnızca sıvı veya sıvıya eşlik eden iğne biyopsileri ile ulaşılabilen lezyonu olan veya plörodezis gereken hastalarda ise MT veya VATS uygun yaklaşımdır. Bu algoritma ile MPM'de tanı başarısı yaklaşık %90'ın üzerindedir (110).

İğne biyopsilerinin mutlaka GR yapılması gerekir (111–114). GR-iğne biyopsileri, Abrams veya kesici iğnelerle yapılabilir. MPM’de GR-iğne biyopsilerinin tanısız değeri %80’in üstüne çıkmakta, bir üst basamakta yer alan daha invaziv girişimlere olan ihtiyacı büyük ölçüde azaltmaktadır (112,114,115). GR-Abrams iğne biyopsisinde hastanın BT’si incelenip kesitler üzerinde biyopsiye uygun lezyonlu alanlar belirlendikten sonra, bazı nirengi noktalarına göre hastanın üstünde giriş yeri işaretlenir ve bu alandan biyopsi yapılır (112). Burada BT gerçek zamanlı değildir. Farklı açılarla 4–6 örnek tanı için yeterlidir. GR-kesici iğne biyopsilerinde otomatik olmayan, yarı otomatik veya otomatik iğneler kullanılabilir. US veya BT rehberliğinde yapılabilir. Tercih edilen iğne kalınlığı daha iyi örnek elde edebilmek için 14 veya 18 G’dir. Sıvılı ya da sıvısız hastalarda, sıvılı olup Abrams iğnesi ile ulaşılması güç alanlarda lezyonu olan hastalarda yapılabilir. Tanıya ulaşabilmek için burada da en az 3 örnek alınması gerekir. Sıvılı hastalarda plevral kalınlık 1 cm’in altında olduğunda kesici iğnenin tanı başarısı düşmektedir (113).

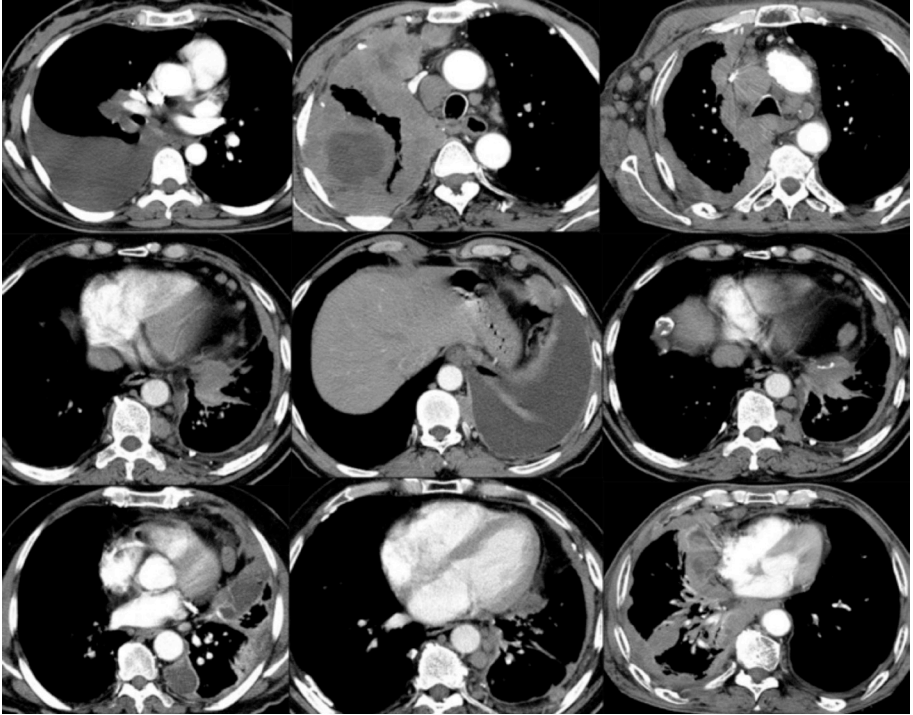
MT veya VATS yukarıda bahsedilen algoritma dahilinde tanı konulamayan hastalarda ya da aynı sırada plevral sıvıya müdahale planlanan hastalarda tercih edilir. MT endoskopi ünitesinde lokal anestezi ve sedasyon altında yapılabilirken, VATS genel anestezi altında ameliyathane şartlarında yapılmaktadır. Torakoskopik biyopsinin avantajları farklı alanlardan, paryetal plevranın tüm yüzlerinden, çok sayıda görerek biyopsi alınması, visseral plevranın gözlemlenip gerektiğinde örneklenebilmesidir. Bu şekilde evrelemeye katkı sağlanır ve cerrahi tedavi buna göre planlanabilir; patolojik alt tiplerin tanımlanması daha doğru bir şekilde yapılabilir; gittikçe genişleyen bir alan olan moleküler bazlı testler ve hedefe yönelik tedaviler açısından gerekli çalışmalar yapılabilir. Torakoskopi MPM tanısında diğer yöntemlere göre daha etkin olup tanısız değeri %95 civarındadır (112,116,117).

Yeterli plevral boşluğu olmayan, yapışıklıkların yoğun olduğu ve bu nedenle torakoskopik biyopsiye elverişli olmayan hastalarda bir alternatif olarak açık plevral biyopsi düşünülebilir. Desmoplastik mezotelyoma gibi yaygın olarak görülmeyen MPM tiplerinde malign hücreler nadir olup fibrotik stroma hacmi içinde serpiştirilmiş şekilde görülebilir ve büyük torakoskopik veya açık plevral biyopsilerde bile tanı konulamayabilir. MPM şüphesi olan hastaların biyopsileri, MPM tanısında deneyimli bir patoloğ tarafından gözden geçirilmeli ve tanı konusunda belirsizlik varsa ikinci bir görüş alınmalıdır.

Evreleme

Evre MPM’de tedavi şekli ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. MPM paryetal plevra üzerinde aynı anda birkaç farklı odaktan köken alabilen ve

kendine özgü büyüme özellikleri ile lokal olarak büyüyen bir tümördür. Hem büyüme özelliği hem de bu radyolojik bulgulara plevral sıvı, atelektazi ve fibrozis gibi bulguların eşlik etmesi radyolojik olarak tümörün yaygınlığının değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca mevcut evreleme sistemindeki nodal evreleme tanımları akciğer kanserindekine benzer şekilde yapılmıştır ve visseral plevranın lenfatik drenajına uygun tanımlamalardır. Ancak MPM'de hastalığın başladığı yeri yani paryetal plevrayı drene eden nodal gruplar (anterior paryetal plevra internal mammarian lenf nodlarına, posterior paryetal plevra ekstraplevral veya interkostal lenf nodlarına, anterior ve lateral diyafragmatik lenfatikler internal mammarian ve anterior diyafragmatik lenf nodlarına, posterior diyafragmatik lenfatikler para-aortik ve posterior mediastinal lenf nodlarına drene olur) ilk etkilenen drenaj istasyonları olabilir (**Şekil 6**). Retrokrural, inferior frenik, gastrohepatik ve çölyak alanları içine alan diyafragmanın her iki yanındaki lenfatikler arasında bağlantılar vardır. Yine mediastinal alandaki plevral kalınlaşmalar hiler ve mediastinal lenf nodlarının



Şekil 6: Malign plevral mezotelyomada lenf nodu tutulumları. Visseral plevranın lenfatik drenajına uyan nodal tutulumların yanı sıra paryetal plevranın lenfatik drenajına uyan nodal tutulumlar (internal mammarian, peridiyafragmatik, perikardiyal veya interkostal) nadir olmayarak görülür.

görüntülenmesini engelleyebilir. Mevcut görüntüleme teknikleri ile T ve N değerlendirmesinin yeterince doğru yapılamadığı, klinik ve patolojik evre arasındaki uyumun kötü olduğu ve evre grupları ile prognoz arasındaki ilişkinin yeterince kurulamadığı görülmektedir. Bugüne kadar birçok evreleme sistemi önerilmiş olup bu ve benzeri sorunlar nedeni ile uluslararası platformda prognozla en uyumlu olan sistemi geliştirme çalışmaları devam etmektedir (118–123).

2016 yılında, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ve International Mesothelioma Interest Group (IMIG) aracılığıyla uluslararası bir veritabanı geliştirilerek, American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) TNM sınıflamasının sekizinci baskısında T, N ve M tanımlayıcılarının revizyonları için öneriler yayınladı (123). Buna göre: T1a ve T1b tek bir T1 olarak birleştirildi; ipsilateral, intratorasik nodal metastazlar (daha evvel N1 ve N2 olarak tanımlanan) N1 içine toplandı; daha önce N3 olarak sınıflandırılan lenf nodları N2 olarak tanımlandı. M kategorisi değişmeden kaldı. Önerilen TNM ve evre grupları **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

MPM'de evreleme yky, fizik muayene, direkt grafi ve temel laboratuvar testleri ile başlar. Fizik muayenede hemitoraksın okmesi ve cilt altında nodüllerin saptanması kesin olmamakla birlikte hastalığın evresinin ileri olduğunu dşndrebilir. MPM'de evreleme esas olarak BT, MR ve PET-BT'yi içeren görüntüleme tetkikleriyle başlayıp, lenf nodu örnekleme için başvurulan EBUS-İA, US-İA ve mediastinoskopi ile cerrahi tedavi planlanan bazı hastalarda torakoskopi ve laparoskopi gibi invaziv yöntemlere kadar uzanabilmektedir. Tanı aşamasında hastalık çoğu hastada ipsilateral hemitoraksa sınırlıdır. Metastazlar sıklıkla periton ve karşı taraf plevraya olur. Beyin metastazı olasılığı son derece nadir olduğundan beyin MR klinik şüphe oluşması durumunda yapılmalıdır.

Toraks BT tetkiki MPM'de bir çok klinikte başlangıç görüntüleme yöntemidir. İnt-ravenz kontrast madde kullanılarak toraks ve üst abdomeni de içine alacak şekilde ve mümkünse sıvı drene edildikten sonra yapılmalıdır. Abdomen tutulumuna ilişkin bulgu saptanması halinde pelvisi de içine alacak şekilde tüm abdomenin görülmesi faydalıdır. BT ile visseral ve paryetal plevral yüzeylerin tutulumu; akciğer parankimi, göğüs duvarı ve diyafram invazyonu; lenf nodlarının tutulumu; karşı plevra ve akciğer tutulumu; tümörün diyaframı geçerek peritona yayılımı değerlendirilebilir. Ancak BT, yukarıda da değinildiği gibi koronal ve sagittal kesitlere rağmen evrelemede bazı dezavantajlara sahiptir. T4' değerlendirirken, özellikle diyafram, mediyasten ve göğüs duvarı yumuşak doku invazyonunun belirlenmesinde yetersiz kalabilmektedir. Aynı şekilde lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kötü performans gösterir (124). MRG göğüs duvarı, diyafram ve mediyasten invazyonunun değerlendirmesinde BT'ye üstün olmakla birlikte lenf nodları için aynı etkinliğe sahip değildir (84,86).

Tablo 1: Malign plevral mezotelyoma TNM evrelemesinin sekizinci baskısı
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör kanıtı yok
T1: Yalnızca ipsilateral paryetal veya visseral plevrayı tutan tümör
T2: İpsilateral plevrayı tutup (paryetal veya visseral) aşağıdakilerden en az birini invaze eden tümör: - Diyafram kası - Akciğer parankimi
T3¹: İpsilateral plevrayı tutup (paryetal veya visseral) aşağıdakilerden en az birini invaze eden tümör: - Endotorasik fasya - Mediastinal yağ dokusu - Göğüs duvarı (rezeke edilebilen soliter tümör odakları şeklinde) - Perikard (transmural olmayan invazyon)
T4²: İpsilateral plevrayı tutup (paryetal veya visseral) aşağıdakilerden en az birini invaze eden tümör: - Göğüs duvarı (diffüz yayım veya multifokal odaklar şeklinde tutulum) (kosta yıkımı olsun / olmasın) - Periton (direkt transdiyafragmatik yayım yoluyla) - Karşı taraf plevra (direkt yayım yoluyla) - Mediastinal organlar (özefagus, trakea, kalp, büyük damarlar) (direkt yayım yoluyla) - Vertebra, nöroforamen, spinal kord veya brakial pleksus (direkt yayım yoluyla) - Perikardın iç yüzü, myokard (direkt yayım yoluyla) (perikardiyal efüzyon olsun / olmasın)
Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
N1: Aynı taraf bronkopulmoner, hiler veya mediastinal (internal mammarian, peridiyafragmatik, perikardiyal veya interkostal dahil) lenf nodlarına metastaz
N2: Karşı taraf intratorasik, aynı veya karşı taraf supraklavikuler lenf nodlarına metastaz
M0: Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var.
Evre Grupları
Evre I: IA: T1N0M0 IB: T2-3N0M0
Evre II: T1-2N1M0
Evre III: IIIA: T3N1M0 IIIB: T1-3N2M0; T4N0-2M0
Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1
¹ T3 lokal ileri, ancak potansiyel olarak rezeke edilebilen tümörü tanımlamaktadır. ² T4 lokal ileri, ancak teknik olarak rezeke edilemeyen tümörü tanımlamaktadır.

PET-BT MPM'nin klinik evrelemesinde özellikle lenf nodunu ve uzak metastazı belirlemede faydalıdır (125). Hastaların %10'unda BT'de görülmeyen metastazları tespit edebilir (126). Bu nedenle cerrahi tedavi öncesi mutlaka görülmesi gerekir. Ancak hastaların çoğunda uygulanan talk plörodezin neden olduğu inflamasyondan dolayı FDG uptake'inin plörodezis sonrası uzun bir süre devam ettiği bunun da PET-BT'nin evrelemedeki doğruluğunu etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

MPM'de mediastinal lenf nodu metastazı kötü prognoz işaretidir ve cerrahi serilerde hastaların yaklaşık yarısında saptandığı rapor edilmiştir. Mediastinal lenf nodu metastazının patolojik olarak EBUS-İA, ÖUS-İA veya mediastinoskopi ile cerrahi öncesi belirlenmesi gereksiz cerrahi işlemlerin önlenmesini sağlayacaktır (127-129). Ancak MPM'de tutulan lenf nodlarının yaklaşık yarısı bu yöntemlerin ulaşamayacakları bölgelerdedir. Laparoskopi diyaframa yerleşmiş tümörün T4/M1 ayrımını yapmak için bazı kliniklerde cerrahi öncesi başvurulmuş bir yöntem olup bir çok klinikte rutinde kullanılmamaktadır. Aynı şekilde karşı taraf plevra tutulumunu dışlamak için nadiren de olsa torakoskopi yapılabilir.

MPM'nin mevcut klinik T evrelemesi primer tümörün plevral yüzeylere ve komşu yapılara invazyonunu temel almaktadır. Bu değerlendirme özellikle erken evre hastalarda zorluklara, klinik ve patolojik evreleme arasında uyumsuzluğa yol açmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda tümör kalınlığı ve hacmini temel alan evreleme çalışmaları yapılmaktadır (130,131).

Tedavi

Günümüzde MPM'nin küratif bir tedavisi bulunmamaktadır. İleri evre hastalarda tek seçenek sistemik kemoterapidir. Erken evre hastalığı ve fonksiyonel durumu iyi olan hastalarda kemoterapi – cerrahi ve/veya radyoterapiyi içeren multimodal tedavi yaklaşımı yaşam süresini uzatır. Bu durumda palyatif bakım ve semptom yönetimi önem kazanır.

Destek Tedavisi

Küratif tedavi eksikliği ve sınırlı yaşam beklentisi göz önüne alındığında, MPM'li hastalarda öncelikli hedef semptomları azaltıp yaşam kalitesini koruyarak hayatlarının kalan dönemini rahat sürdürmelerini sağlamaktır. Bu da iyi bir palyatif bakımla mümkündür. MPM'li hastalarda palyatif ve destekleyici bakım tanı anında başlamalıdır. Palyatif ve destekleyici bakımın geciktirilmesi, gerekli olan bakım kalitesini sağlamayı engellemektedir. Sık görülen şikayetlerin tedavisi, beslenme desteğinin sağlanması,

psiko-sosyal destek, bakıcılarına ve ailelerine destek sağlamak tedavide kilit rol oynar. Her bir hasta, mevcut kanser rehberlerinin palyatif bakımla ilgili önerileri dikkate alınarak, hastanın ihtiyacına göre özelleştirilmiş çok yönlü bir yaklaşım ile ele alınmalıdır.

MPM'de en sık görülen semptomlar ağrı, nefes darlığı, halsizlik, iştahsızlık ve öksürüktür. İnatçı ağrılar sıkça görülür. Ağrı genellikle künt ve yaygındır; ancak paryetal plevranın direk invazyonuyla plöretik de olabilir. İnterkostal sinirlerin basısına veya tutulumuna bağlı olarak nöropatik ağrılar görülebilir. Ağrının sağaltımında DSÖ'nün kanser ağrısı yönetim ilkeleri izlenebilir (**Şekil 7**). Buna göre opioidler sıkça başvuru alan ajanlardır (132). Analjezik yapısında olmayan ancak diğer analjeziklerle birlikte kullanıldığında ağrı sağaltımında etkili olan antidepresan, antikonvülsan, nöroleptik, benzodiazepin grubu ilaçlar adjuvan ilaçlar olarak birinci basamaktan itibaren tedaviye eklenir. Yine nöropatik ağrı tedavisinde bu ilaçlardan amitriptilin, duloksetin, gabapentin veya pregabalin etkilidir (133). Göğüs duvarı invazyonu olan hastalarda palyatif radyoterapi düşünülmelidir. Palyatif radyoterapi ile tedavi edilen mezotelyoma hastalarının yarısından fazlasında etkili ağrı kontrolü sağlanmaktadır (84). Ancak radyoterapinin etkisi değişken ve kısa sürelidir. MPM'de ağrı kontrolü için lokalize radyoterapi çalışmalarında kullanılan radyasyon dozunun değiştiği görülmektedir. En uygun doz konusunda görüş birliği yoktur. Hastaların ~ %10–20'sinde ağrı kontrolü için girişimsel yöntemler gerekebilir (134). Girişimsel yöntemler; konservatif tedaviye yanıtızsız ya da yan etkileri nedeniyle bu tedavilerin kullanılmadığı hastalara uygulanır. Nöroaksiyel opioid ve lokal anesteziik uygulamaları ilk tercih edilen yöntemlerdir.

Dispne hasta açısından oldukça rahatsız edici bir semptomdur. MPM'de dispne plevral sıvı; visseral plevranın tümör ile kaplanıp restriktif tipte solunum fonksiyon kaybı yapması; ilerleyen dönemlerde karşı taraf, perikard ve peritonun tutularak burarlarda sıvı birikmesi; pulmoner emboli; parankim tutulumu; anemi ya da sarkopeni nedenli olabilir. En sık dispne sebebi plevral efüzyondur. Diğer malign plevral sıvılar da olduğu gibi MPM'de de tekrarlayan semptomatik sıvılara müdahale edilmelidir.

Hafif ağrı Opioid dışı ilaçlar (parasetamol, NSAID) ± adjuvan
Hafif – orta ağrı Opioid (kodein, tramadol v.b.) ± opioid dışı ilaçlar ± adjuvan
Orta – şiddetli ağrı Opioid (morfin, fentanil v.b.) ± opioid dışı ilaçlar ± adjuvan

Şekil 7: Dünya Sağlık Örgütü kanser ağrısı basamak tedavisi.

Yaşam süresi kısıtlı olan (<1 ay) ve plevral sıvı toplanma hızı yavaş olan hastalarda boşaltıcı torasentez yeterli olabilir. Aksi halde plevral sıvıya plörodezis veya kalıcı plevral kateter uygulamaları ile müdahale edilmelidir. Ancak sanıldığı gibi aksine MPM'de plörodezise hastaların yarısından daha azında gereksinim duyulmaktadır (135). Plörodezis için en sık kullanılan ajan talk pudrasıdır. Talk plörodezis ince bir kateter veya torakoskopi yardımıyla bulamaç veya pudralama şeklinde yapılabilir. Bunun yanında VATS-parsiyel plörektomi uygulanan bir diğer yöntemdir, ancak talk plörodezise göre komplikasyon oranı daha yüksek, hastanede kalış süresi daha fazla ve daha pahalı bir uygulamadır (136). Bu nedenle çok fazla tercih edilmemektedir. Kalıcı plevral kateter akciğeri ekspansiyon sağlamadığı için plörodezise uygun bulunmayan hastalarda en uygun yaklaşım olmanın yanında, plörodezise uygun hastalarda da en az talk plörodezis kadar etkili olan alternatif bir uygulamadır (137). Kalıcı kateterin içinden talk uygulaması başarılı ve son zamanlarda tercih edilen bir yaklaşım haline gelmiştir.

Opioidler dispne hissini azaltmak için sık başvurulan ajanlardır (138). Bu amaçla sürekli salınımlı, düşük doz oral opioidler kullanılabilir. Genellikle başlangıç uygulaması her 4 saatte bir 2.5 mg morfin verilmesi şeklindedir. Genç hastalarda total dozun iki katı ile başlanabilir ancak ağır KOAH, kronik karaciğer hastalığı gibi ko-morbiditeleri olan hastalarda doz yarı yarıya azaltılarak başlanmalıdır. Kemoterapi uygulanan hastalarda kemoterapinin etkili olması halinde, tümör yükünün azalmasına bağlı olarak başta dispne olmak üzere semptomların azaldığı gözlenir. Dispnenin farmakolojik tedavisinde ikinci kullanılacak ilaçlar anksiyolitiklerdir (benzodiyazepinler ve fenotiazinler). Hipoksemisi olmayan hastalarda nefes darlığının giderilmesinde oksijen tedavisinin yararı yoktur, yüze soğuk hava üfleyen fan kullanımı dispne hissini azaltabilir (139). Nefes darlığının emosyonel ve psişik komponentinden dolayı, hasta kendini oksijen tedavisi ile rahat hissediyorsa hipoksemi varlığına bakılmaksızın oksijen önerilebilir.

MPM'li hastalarda halsizlik/yorgunluk, kilo kaybı, uykusuzluk ve öksürük sık görülen diğer semptomlardır. Bu semptomlar için spesifik tedavilerin etkinliği hakkında veri yoktur, ancak uykusuzluğun tedavisi ve öksürüğün giderilmesi hasta konforunu arttıran yaklaşımlardır. Hidrokodin inatçı öksürük varlığında en sık kullanılan opioid ajandır. Bupivakain ve lidokain gibi inhaler lokal anestezipler periferik antitussif etkisinden yararlanılarak kullanılabilir. Halsizlik için aerobik egzersizler önerilebilir.

MPM'li birçok hastada, anoreksi ve kilo kaybı olur. Diğer kanserli hasta gruplarında, beslenme taraması ve müdahalesinin, hastalık modifiye edici tedavi sırasında daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Konstipasyon, stomatit, gastroparazi gibi reverzibl etkenlerin tedavisi yapıldıktan sonra megestrol asetatın olanzapinle kombinasyon tedavisi iştahı ve kilo alımını artırır. Megestrol asetat kararı verilirken bu ilacın tromboz eğilimini artırıcı ve ödem etkisi akıldan tutulmalı, trombositozun sık

gözleendiği bu hasta grubunda kar-zarar hesabı göz önünde bulundurularak verimesi uygun olacaktır. Yine bu hastalara yüksek kalorili diyetler önerilmelidir. Kortikosteroidler de anoreksi tedavisinde kullanılabilir ancak istenen etki gözlenmezse kesilmelidir. Diğer bütün kanserlerde olduğu gibi MPM'de de psikososyal destek tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Hastaların bu desteği almaları sağlanmalıdır.

Kemoterapi

Kemoterapi MPM'li hastalarda tek başına bir tedavi seçeneği ya da multimodal tedavinin bir parçası olarak uygulanabilir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan ileri evre, medikal inoperabil, cerrahiye ve dolayısıyla multimodal tedaviyi reddeden, sarkomatoid veya miks histolojiye sahip hastalarda primer tedavi olarak uygulanır. Hastaların sağ kalım ve yaşam kalitesini iyileştirdiği için önerilmelidir. Kemoterapi uygulamalarında en belirleyici faktörlerden biri hastanın performans durumudur. Performansı iyi olan hastalara platin bazlı kombinasyon şemaları, ECOG 2 olan hastalara tek ajan kemoterapi, kötü olan (ECOG \geq 3) hastalara ise destek tedavisi ile izlem önerilebilir.

MPM'de kemoterapiyi değerlendiren 4 tane geniş Faz III çalışma bulunmaktadır (140–143). Bu çalışmaların ilki 2003 yılında sisplatin-pemetreksed ile tek ajan sisplatin karşılaştıran çalışmadır ve bu çalışmadan sonra sisplatin-pemetreksed dünyanın birçok ülkesinde standart uygulama haline gelmiştir (140). Çalışmada cevap oranı sisplatin-pemetreksed kolunda %41 iken kontrol grubunda %17, genel sağ kalım sisplatin-pemetreksed kolunda 12.1 ay iken kontrol grubunda 9.3 ay olarak saptanmış, sağ kalımlar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışma grubunda kontrol grubuna göre progresyonsuz sağ kalım ve yaşam kalitesi de daha iyi olarak saptanmıştır. Sisplatin-pemetreksed şeması 21 günde bir 500 mg/m² dozunda I.V. pemetreksed ve 75 mg/m² dozunda I.V. sisplatin şeklindedir. Pemetreksed nedeni gelişebilecek cilt reaksiyonlarının sıklığını ve şiddetini azaltmak için tedaviden 1 gün önce başlayıp, tedavi günü ve sonrasındaki gün, toplam 3 gün boyunca, günde 2 kez, oral 4 mg deksametazon verilir. Hematolojik ve gastrointestinal toksisiteyi azaltmak için de tedaviden 5–7 gün önce başlayıp, son kürden sonra 21 gün daha devam etmek üzere 400 mcg/gün oral folik asit ve yine tedaviden 1 hafta önce başlayıp tedavi boyunca devam etmek üzere 1000 mcg B12 vitamini I.M. olarak her 2 ayda bir uygulanır. Daha sonraki dönemde ilaca erken erişim programları kapsamında yapılan uygulamalar ve bunların sonuçlarına göre karboplatinin sisplatin alternatif olabileceği gösterilmiştir (144). Bu nedenle bozuk böbrek fonksiyonları veya iştme problemleri gibi nedenlerle sisplatinin kontrendike olduğu hastalarda karboplatin (AUC=5)-pemetreksed kombinasyonu tercih edilebilir. Sisplatin uygulaması daha fazla sıvı yüklenmesini gerektirir ve daha emetojeniktir. Bu ve benzeri du-

rumları tolere edemeyecek hastalarda da yine karboplatin verilebilir. Önerilen tedavi süresi cevap veren veya durağan seyreden hastalarda 4–6 kür olup, idame tedavisi konusunda yeterli kanıt olmadığından, bu aşamada durmak ve izlemek daha doğru bir yaklaşımdır. Cerrahi için uygun olmayan veya istemeyen, tümör yükü az - erken evre, epiteloid histolojiye sahip hastalarda kemoterapi uygulamaları hastanın isteği dikkate alınarak progresyon durumuna göre geciktirilebilir. Bu tanımın dışında kalan hastalarda eğer hasta isteksiz değilse kemoterapi geciktirilmeden başlanmalıdır.

İkinci geniş çalışma 2005 yılında sisplatin-raltitrekse ile tek ajan sisplatin karşılaştıran çalışmadır (141). Bu çalışmada cevap oranı Sisplatin-raltitrekse kolunda %23.6 iken kontrol grubunda %13.6, genel sağ kalım sisplatin-raltitrekse kolunda 11.4 ay iken kontrol grubunda 8.8 ay olarak saptanmış, sağ kalımlar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Sisplatin-raltitrekse şeması 3 haftada bir 3 mg/m² dozunda I.V. raltitrekse ve 75 mg/m² dozunda I.V. sisplatin şeklindedir. Raltitrekse uygulanan hastalarda herhangi bir premedikasyon ya da vitamin desteğine gerek yoktur.

Üçüncü geniş çalışma İngiltere’de yapılmıştır (142). Bu çalışmada hastalar 3 gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba aktif semptom kontrolü, ikinci gruba aktif semptom kontrolüne ilave mitomisin-sisplatin-vinblastin, üçüncü gruba aktif semptom kontrolüne ilave tek ajan vinorelbin uygulanmıştır. Çalışmada kemoterapi kolları birleştirilerek aktif semptom kontrolü grubu ile karşılaştırılmış ve sağ kalım bakımından fark tespit edilmediği belirtilmiştir (8.5 aya karşın 7.6 ay). Ancak bu çalışma kullanılan kemoterapi rejimleri ve iki kemoterapi kolunun birleştirilerek analiz edilmesi nedeniyle eleştirilmiştir.

Son geniş çalışma 2016 yılında yapılan standart rejime bevasizumabın eklendiği çalışmadır (143). Bu çalışmada Sisplatin-pemetrekse-bevasizumab ile Sisplatin-pemetrekse karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ECOG performans skoru 0–2 olan ve önemli bir kardiyovasküler ko-morbiditesi, kontrolsüz hipertansiyonu, kanama veya pıhtılaşma riski ve bevasizumaba karşı diğer kontrendikasyonlara sahip olmayan, antiagregan, vitamin K antagonisti, düşük moleküler ağırlıklı heparin veya nonsteroid antiinflatuar ajan kullanmayan 75 yaş ve altı hastalar dahil edilmiştir. Sağ kalım sisplatin-pemetrekse-bevasizumab kolunda 18.8 ay, kontrol grubunda 16.1 ay olarak belirlenmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Buna karşın grade 3 hipertansiyon ve trombotik olay sıklığı bevasizumab alan grupta kontrol grubuna göre daha sık olarak saptanmıştır. Ayrıca tedaviyi yarım bırakan hasta sayısı da bevasizumab kolunda daha fazla olmuştur. Önerilen bevasizumab 21 günde bir 15 mg/kg’dır. Çalışmada hastalık ilerleyene ya da toksisite gelişene dek bevasizumab ile idame tedavisi yapılmıştır. Bu çalışmanın kontrol grubu olan sisplatin-pemetrekse kolunda 2003 yılında Vogelzang ve ark.’nın çalışmasına göre daha yüksek sağ kalım gösterilmesi, çalışmaya nispeten iyi hastaların dahil edilmesine bağlanarak

eleştirilmiştir. Dolayısıyla dünya genelinde geniş bir uygulama alanı bulamamıştır. Bevasizumab uygulanacak hastalarda kontrendikasyonlar dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Bu şemaya platin olarak karboplatin eklenmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bunların dışında platin bazlı gemsitabin veya vinorelbin şemaları pemetreksed uygulanamayan hastalarda MPM için önerilebilecek şemalar arasında yer almaktadır. Platin verilemeyen hastalarda tek ajan kemoterapi olarak pemetreksed, vinorelbin veya gemsitabin verilebilir. Bunlar arasında tek başına gemsitabinin etkinliği diğerlerine göre daha zayıftır. Tek ajan şemalar platin bazlı kombinasyonlar kadar etkili değildir. MPM'de uygulanabilecek kemoterapi seçenekleri **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

MPM'de ikinci basamak kemoterapi seçenekleri kısıtlıdır. Bu aşamada hastalara önerilebilecek seçenekler: daha evvel pemetreksed almayan veya daha evvel platin-pemetreksed alan ve hastalığı 6 ay hareketsiz kalan hastalarda pemetreksed verilmesi, varsa klinik çalışmalara katılması, bu da mümkün değilse vinorelbin verilmesidir (126).

Tablo 2: Malign plevral mezotelyomada uygulanabilecek kemoterapi şemaları

Sisplatin 75 mg/m ² , 1. gün Pemetreksed 500 mg/m ² , 1. gün Her 3 haftada bir
Sisplatin 80 mg/m ² , 1. gün Raltireksed 3 mg/m ² , 1. gün Her 3 haftada bir
Sisplatin 75 mg/m ² , 1. gün Pemetreksed 500 mg/m ² , 1. gün Bevasizumab 15 mg/kg, 1. gün Her 3 haftada bir
Sisplatin 80–100 mg/m ² , 1. gün Gemsitabin 1000–1250 mg/m ² , 1., 8., 15. gün Her 3–4 haftada bir
Sisplatin 80–100 mg/m ² , 1. gün Vinorelbin haftalık 25 mg/m ² Her 4 haftada bir
Pemetreksed 500 mg/m ² Her 3 haftada bir
Vinorelbin 25–30 mg/m ² Haftalık

Kemoterapi Cevabının bBirlenmesi

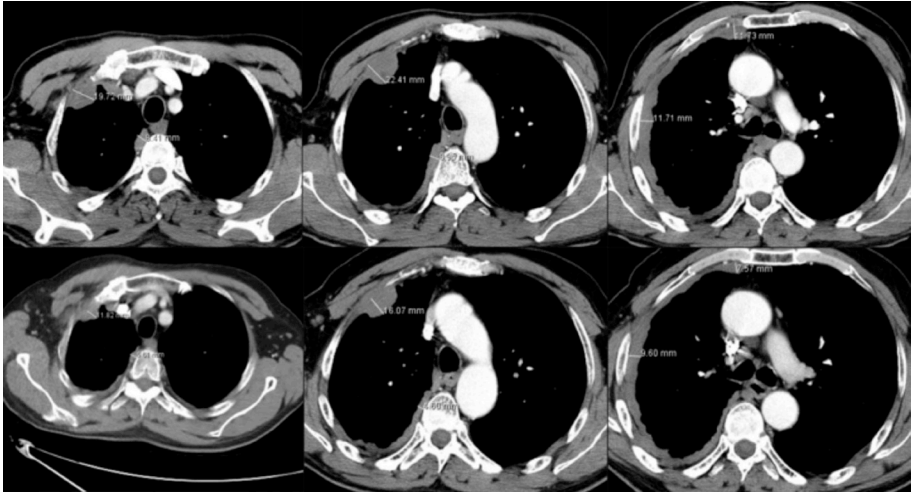
MPM'de kemoterapiye cevabın belirlenmesinde rutin uygulamada morfolojik bir görüntüleme yöntemi olan toraks BT kullanılır. MRG, PET-BT ve biyolojik belirteçler ile cevap ölçümü rutinde kullanılmayıp klinik çalışmalarda değerlendirilen konulardır. MPM'nin diğer solid tümörlerden farklı olarak kendine özgü bir morfolojisi ve nonsferik büyüme özelliği vardır. Bu durum ölçme ve değerlendirmelerde bazı sorunlara yol açmaktadır. Uzun yıllar tüm solid tümörlerde olduğu gibi MPM'de de DSÖ'nün iki boyutlu ölçüm kriterleri kullanılmıştır (145). Ancak tümörün nonsferik büyüme özelliğinden dolayı iki boyutlu ölçümün bu hastalarda uygulanmasının kolay olmadığı bir gerçektir. Daha sonraki yıllarda solid tümörlerde tedaviye cevabın belirlenmesi için geliştirilen tek boyutlu ölçüm yöntemi olan Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) MPM'de de kabul görmüştür (146). Ancak hemen akabinde hedef lezyon seçme ve tümörün en uzun çapının ölçülmesi gibi yine tümörün nonsferik büyüme özelliğinden kaynaklanan zorluklar nedeniyle modifiye RECIST (mRECIST) kriterleri geliştirilmiş ve MPM'de kemoterapiye cevabın belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (147). mRECIST RECIST ile aynı cevap kriterlerini kullanıp tümör kalınlığını esas alarak bir öneri sunmuş ancak RECIST'in diğer yönlerini ele almamıştır. Solid tümörlerde kemoterapi cevabını belirlemedeki sorunların devam etmesi nedeniyle kriterler 2009 yılında gözden geçirilmiş ve RECIST version 1.1 olarak yeniden düzenlenmiştir (148). MPM'de 10 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan mRECIST ile özellikle klinik çalışmalarda karşılaşılan tutarsız sonuçlar nedeniyle mRECIST version 1.1 ile ilgili öneriler yakın tarihte geliştirilmiş ve sunulmuştur (149).

mRECIST 1.1'de MPM için geliştirilen öneriler: ölçülebilir minimal hastalık tanımı; ölçülebilir lezyonların tanımı; kabul edilebilir ölçüm yeri; plevral olmayan hastalıklar; ölçülemeyen plevral hastalıkların karakterizasyonu; patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesi; progresif hastalık tanımı; bilateral plevral hastalık için değerlendirmedir. MPM'de tek bir lezyonun en uzun çapının belirlenip ölçülmesi yerine, ölçülebilir alanların tespit edilmesi ve bu alanlardan ölçüm yapılması daha doğru bulunmuştur. mRECIST'te belirtilen bu durum mRECIST 1.1'de açıkça ifade edilmiştir. Ölçümlerin seçilen bu alanlardan yapılması MPM'de tümör cevabı değerlendirmesinin temelini oluşturmaktadır. RECIST 1.1'de BT kesitlerinin maksimum 5 mm kalınlıkta alınması, ölçülebilir lezyon tanımının da bunun iki katı, yani 10 mm (kesit kalınlığı 5 mm'nin altında olsa bile) olması gerektiği belirtilmiştir. Ancak MPM'nin diğer solid tümörlerden farklı olarak kendine özgü morfolojisi nedeniyle mRECIST 1.1 bunun 7 mm'ye çekilmesini tavsiye etmiştir (149,150). Aynı şekilde tedavi sonrası küçülen ve minimum ölçülebilir boyutun altına inen tümörlerde bir ölçüm elde edilebiliyorsa ölçüm yapılmasını, ölçmeye izin vermeyecek derecede ince ise "2 mm"lik bir ölçüm

değerinin varsayılmasını önermiştir. Ölçümler deneyimli gözlemciler tarafından yapılmalıdır. Aynı gözlemcinin kendi ölçümleri arasındaki değişkenliği ya da farklı gözlemciler arasındaki değişkenliği en aza indirgeyerek ölçümler arası uyumu artırmak hedeflenmeli bunun için ölçüm yapılan kesitler kayıt edilerek, tedavi sonrası aynı cihazla, aynı alanlardan benzer şekilde ölçümler alınmalıdır.

mRECIST 1.1'e göre birbirinden en az 1 cm uzakta olan 3 farklı kesitte, mediasten veya göğüs duvarına dik 2 ölçüm olmak üzere, en fazla 6 ölçüm yapıp, elde edilen ölçümlerin toplamı alınır (**Şekil 8**). Yumuşak doku penceresinde, aksial BT kesitlerinde ölçüm tercih edilir. Tüm plevral tümöral lezyonlar, plevral olmayan lezyonlar ve patolojik lenf nodları toplanır. Başlangıçta elde edilen bu ölçümler tedavi sonrası ölçümler ile kıyaslanır. Plevral efüzyon tümör ölçümüne dahil edilmez. Eğer başlangıç görüntüleri elektronik ortamda saklanabiliyor ve ölçüm sırasında sonraki görüntülerle yan yana değerlendirilebiliyorsa daha evvel mRECIST'te tarif edilen nirengi noktalarına dikkat etmek gerekemeyebilir (149). Ancak ölçümlerin tekrarlanabilir olması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Bilateral hastalık durumunda her iki hemitorakstaki plevra tek bir organ gibi düşünülüp, her bir plevrada 3 lezyon, toplamda 6 ölçüm yapılabileceği belirtilmiştir. mRECIST plevra dışı lezyonlar için bir öneri sunmamıştır. RECIST 1.1'de plevra dışı lezyonların da ölçülmesi uygun bulunmuştur. Buna göre fissür tutulumu plevral bir lezyon, akciğer tutulumu farklı bir organ olarak kabul edilmektedir. Lenf nodlarının değerlendirilmesi



Şekil 8: Malign plevral mezotelyomada kemoterapi cevap ölçümü. Aynı kesitlerden kemoterapi öncesi (ilk sıra) ve kemoterapi sonrası (ikinci sıra) alınan ölçümler toplanarak ikisi arasındaki farkın kemoterapi öncesi değerlere göre yüzde değişimi belirlenir.

dirilmesine ilişkin mRECIST 1.1 RECIST 1.1'in önerilerinin aynısını almıştır. Buna göre ölçülebilir ve hedef lezyon olarak kabul edilebilecek lenf nodunun kısa aksı BT'de ≥ 15 mm'dir. Bunun dışında < 10 mm olan lenf nodları patolojik kabul edilmezken, $\geq 10 - < 15$ mm arası olanlar patolojik kabul edilir fakat ölçülebilir olarak kabul edilmezler. Ancak MPM'de gerek evreleme gerek cevap ölçümü ile ilgili mevcut öneri ve uygulamalar eleştiriye açık olup bu konuda çalışmaların devam etmesi gerektiği açıktır (151).

Cevap kriterleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Tam Cevap: Plevral ve non-plevral tüm lezyonların kaybolmasıdır. Tam cevap en az 4 hafta sonra bir takip taraması ile doğrulanmalıdır.

Kısmi Cevap: Toplam tümör ölçümlerinde bazale göre en az %30 azalma olmasıdır. En az 4 hafta sonra bir takip taraması ile doğrulanmalıdır.

Durağan Hastalık: Toplam tümör ölçümlerinde %30'dan az azalma, %20'den az artma olmasıdır.

İlerleyen Hastalık: Toplam tümör ölçümlerinde en az %20 artma veya bir veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkmasıdır. mRECIST 1.1'e göre yeni bir non-plevral lezyon veya minimum ölçülebilir boyutu aşan yeni bir plevral kalınlaşma odağı ilerleyen hastalık olarak kabul edilir.

İmmünoterapi MPM'de henüz klinik araştırmalara konu olan bir tedavi şekli olup, bu tedaviyi alan hastalarda cevap ölçümünün iRECIST ile yapılması tavsiye edilmektedir. Volümetrik cevap ölçümü çalışmaları henüz araştırma aşamasında olup rutinde kullanılmamaktadır.

Cerrahi

Erken evre hastalığı olan seçilmiş hastalarda, multimodal tedavinin bir parçası olarak kemoterapi ve / veya radyoterapi ile birlikte, cerrahi yapılması tavsiye edilmektedir (126). Daha önceki çalışmalarda lenf nodu tutulumu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (152,153). Bu nedenle ipsilateral, histolojik olarak doğrulanmış mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalara da sadece multimodal tedavi (neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi / radyoterapi) bağlamında cerrahi tedavi yapılmalıdır. Yine ileri evre hastalarda (transdiyafragmatik geçiş, multifokal göğüs duvarı invazyonu veya histolojik olarak doğrulanmış kontralateral mediastinal veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu olan) da cerrahi tedavi uygun değildir. Öncesinde neoadjuvan tedavi almalıdır.

Epiteloid alt tipe sahip hastalar cerrahiden fayda görürken, sarkomatoid alt tipler fayda görmemektedir (154). Bu nedenle sarkomatoid alt tipe sahip hastalara cerrahi uygulanmamalıdır. Miks tip tümörlerde epiteloid farklılaşma oranı önemlidir. Bu oran ne kadar yüksek ise sağ kalım da o oranda epiteloid histolojinin sağ kalım özelliklerine yaklaşmaktadır.

Bir diğer konu uygulanacak cerrahi tekniktir. IASLC cerrahi teknik için şu sınıflamaları yapmıştır (155):

- Parsiyel plörektomi (PP): Paryetal ve/veya visseral plevranın tanısal veya palyatif amaçlarla parsiyel olarak çıkarılması ancak geride bariz tümör bırakılması.
- Plörektomi / Dekortikasyon (PD): Diyafram veya perikard rezeksiyonu yapmadan tüm bariz tümörleri çıkararak paryetal ve visseral plörektomi.
- Genişletilmiş Plörektomi / Dekortikasyon (EPD): Gerekirse diyafram ve perikard rezeksiyonu da yapıp, makroskopik tam rezeksiyon yaparak, yani görünen ve palpe edilen tüm tümörleri çıkararak paryetal ve visseral plörektomi.
- Ekstraplevral pnömonektomi (EPP): Paryetal plevranın, perikardın, diyaframın, akciğer ve visseral plevranın blok rezeksiyonu.

Makroskopik tam rezeksiyon EPD veya EPP ile sağlanabilmektedir. Daha önceki yıllarda MPM cerrahisinde EPP uygulanırken son yıllarda yerini akciğer koruyucu cerrahiye, PD'ye bırakmıştır (156,157). Cerrahi yöntemdeki bu PD lehine kaymada EPP'nin ağır bir cerrahi olması ve cerrahi sırası ve sonrasında karşılaşılan morbidite ve mortalitenin yüksek olması, buna karşın sağ kalım sonuçlarının benzer olmasının rolü büyüktür (158,159). Perioperatif mortalite, morbidite ve sağ kalım EPD yapılan hastalarda %2.9, %27.9 ve 13–29 ay arası iken; EPP yapılan hastalarda bu sonuçlar sırasıyla %6.8, %62.0 ve 12–22 aydır (159). Ancak akciğer ve fissür tutulumu bariz olan hastalarda EPP daha uygun olabilir. EPP tam olarak terk edilmemeli, cerrahi yöntem kararı hasta bazında verilmelidir.

MPM'de cerrahi tedavi için hastaların performans durumu, kardiyak ve solunum fonksiyonlarının iyi olması gerekir. Aksi halde morbidite ve mortalite riski nedeniyle cerrahi tedavi uygun olmaz. Cerrahiye uygun olmayan ve VATS-PP yapılan hastalarla yalnızca talk yapılan hastalar kıyaslandığında iki grup arasında sağ kalım farkı olmadığı buna karşın VATS-PP yapılan grupta komplikasyon oranı ve hastanede kalma süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (136).

Radyoterapi

MPM'de radyoterapi üç şekilde uygulanabilir: girişim yerlerine profilaktik olarak, semptom palyasyonu için ve multimodal tedavinin bir parçası olarak. Göğüs duvarı girişim yerlerine profilaktik radyoterapi uygulaması yaşam kalitesini, göğüs ağrısını, analjezik gereksinimini veya sağkalımı iyileştirmeden rutin olarak önerilmemektedir (84,160). MPM'de başta ağrı olmak üzere semptom palyasyonu için radyoterapi uygulanabilir. Bunun için önerilen doz 20–40 Gy arasında değişmektedir. Standart palyatif dozlarda uygulanan radyoterapi ile hastaların yaklaşık %50'sinde

ağrı önemli ölçüde giderilebilir. Bu nedenle lokal hastalığı olan ve ağrı veya obstrüktif semptomları olan hastalarda palyatif radyoterapi göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı şekilde asemptomatik lokal nüks saptanan hastalara da radyoterapi verilebilir.

EPP sonrası multimodal tedavinin bir parçası olarak deneyimli merkezlerde hemitorasik adjuvan radyoterapi uygulanabilir (161). Bu şekilde lokal nüksü azaltmak hedeflenmektedir. Ancak dikkat edilmesi gereken başta karşı akciğer olmak üzere komşu organlar üzerindeki radyoterapi toksisitesinden kaçınmaktır. Eski radyoterapi teknikleriyle komplikasyon riski yüksek, lokal kontrol oranı düşüktür. Bunun için intensity-modulated radiation therapy (IMRT) gibi modern teknikler tercih edilmektedir. IMRT radyasyon pnömonitisinden korunmak için mutlaka deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. EPP ile kombine olarak yapılan bir diğer uygulama ise neoadjuvan IMRT'den bir hafta sonra cerrahi yapılmasıdır (162). Ancak bu uygulama henüz klinik çalışmanın bir parçası olarak yapılmaktadır.

Akciğer koruyucu cerrahi uygulanan hastalara (PD veya EPD) hemitorasik adjuvan IMRT verilebilir (163,164). Toksikite riski, özellikle radyasyon pnömonitisi, yüksek olabileceğinden yalnızca deneyimli merkezlerde, klinik çalışmalar kapsamında uygulanmalıdır. Akciğer koruyucu cerrahi uygulanan hastalara bu konuda veri olmadığından toksisite riski nedeniyle neoadjuvan radyoterapi önerilmemektedir. Kullanılan radyoterapi tekniği radyasyon tedavisinin amacına, verilecek hedef doza, hedef alana, risk altındaki organlara ve elbette merkezin deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Radyasyon pnömonitisini öngörmemizi sağlayacak belirleyiciler yoktur.

Multimodal Tedavi

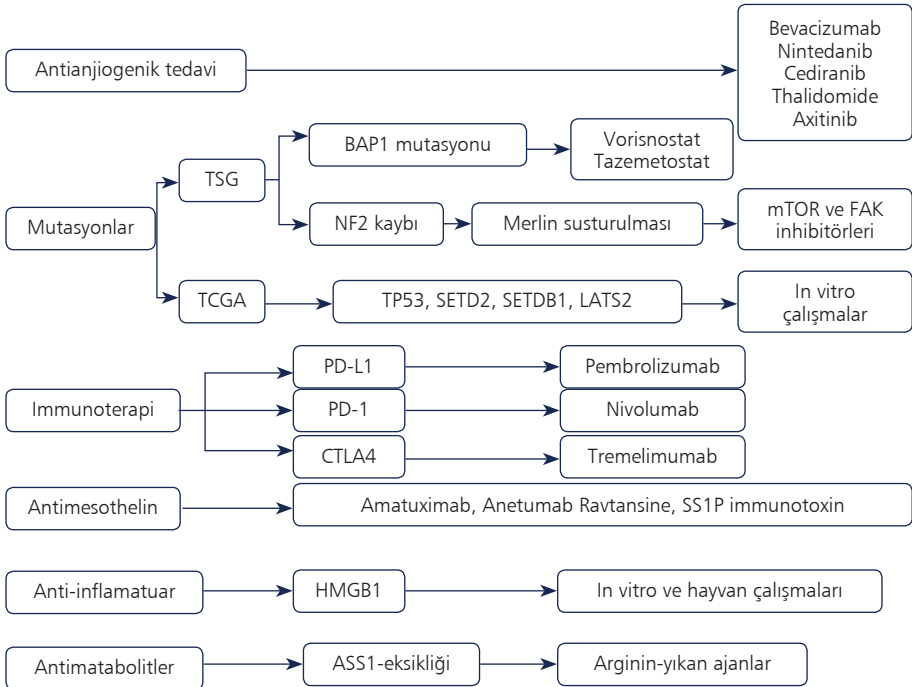
Her üç tedavi yönteminin birlikte uygulanmasıdır. Burada amaç cerrahi ile tümörün çıkarılması, radyoterapi ile lokal kontrolün sağlanması ve kemoterapi ile mikrometastazların yok edilmesidir. Cerrahide yukarıda da bahsedildiği gibi makroskopik tam rezeksiyon hedeflenmelidir. Daha önceleri EPP uygulanmakta iken MARS çalışmasından sonra bir çok ülkede EPP yerini akciğer koruyucu cerrahilere bırakmıştır (156). Devamında literatür birikimine bakıldığında EPP'nin tam olarak terkedilmemesi gerektiği, hasta bazında karar vermenin daha doğru olacağı söylenebilir (78,84,126). Uygulama bakımından standart bir yaklaşım yoktur. Hasta ve kliniğin tecrübesine göre değişmekle birlikte EPP sonrası ardışık radyoterapi ve kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi sonrası EPP ve radyoterapi, EPD sonrası kemoterapi ve insizyon yerine radyoterapi ve neoadjuvan kemoterapi sonrası EPD, adjuvan kemoterapi ve insizyon yerine radyoterapi şeklinde uygulamalar yapılabilir.

Neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi ve / veya radyoterapi uygulanmayacak ise MPM'de tek başına cerrahinin bir faydası olmayacaktır. Multimodal tedavi kapsa-

mında 4–6 kür sisplatin-pemetreksed kemoterapisi neoadjuvan ya da adjuvan verilebilir. Radyoterapi postop nüksü azaltacağından cerrahi yapılan hastalara tecrübeli kliniklerce uygulanabilir. İntrakaviter tedaviler (kemoterapi veya fotodinamik tedavi) etkinlikleri belirsiz olduğu için klinik çalışmalar kapsamında, tecrübeli merkezlerce uygulanmalıdır (78,84,126). Multimodal tedavi için hastanın pulmoner ve kardiyak fonksiyonlarının uygun, evresinin erken olması gerekir.

Yeni Tedaviler

Küratif tedavisi olmayan MPM'de, son yıllarda tümörleşme sürecindeki bir mezotel hücresinde meydana gelen değişiklikler üzerinden geliştirilmeye çalışılan yeni tedavi seçenekleri ilgi odağı olmuştur. Anjiogenez, mutasyonlar, mezotelin, immunoterapi, inflamasyon gibi birçok süreçte etkili olabilecek hedefe yönelik moleküller yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (165,166) (**Şekil 9**). Antianjiogenik tedaviler arasında bevacizumab, nintedanib, cediranib, thalidomide, axitinib gibi ajanlar yer almaktadır (167–171) Bu ajanlar arasından bevasizumabla ilgili 2012'de yapılan ve sisplatin-gemcitabin kombinasyonuna eklenen bevasizumabın sisplatin-gemcitabin rejimi



Şekil 9: Malign plevral mezotelyomada yeni tedavi çalışmaları.

ile kıyaslandığı çalışmada sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım değerlerinin benzer olduğu belirtilmiştir. Ancak daha sonra 2016 yılında yapılan çalışmada, kemoterapi bölümünde de belirtildiği üzere, sisleptin-pemetredes-bevasizumab kombinasyonunun sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Bunun dışında diğer anjiyogenik ajanların değerlendirildiği çalışmalarda sağ kalım avantajı gösterilememiştir.

MPM'de en çok mutasyona uğrayan genler tümör supresör genler olup bu genleri, özellikle BAP1'i hedefleyen ajan geliştirme çabaları devam etmektedir. Bununla ilgili olarak epigenetik etkileşimler de dikkate alınarak bir histon deasetilaz inhibitörü olan vorinostat ile ilgili yapılan çalışmada vorinostatın birinci veya ikinci seri tedavi sonrası progresyon gelişen hastalarda etkin olmadığı gösterilmiştir (172). Yine BAP1 mutasyonunun EZH2 seviyesinde artışa neden olmasından yola çıkılarak geliştirilen ve bir EZH2 inhibitörü olan tazemetostat ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Aynı şekilde Merlin genini kodlayan NF2 ile etkili olabilecek mTOR ve FAK inhibitörleri ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

Diğer bütün kanserlerde olduğu gibi MPM'de de immünoterapi büyük bir ilgi odağıdır. Pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, durvalumab gibi birçok ajan ve bunların kombinasyonları yaygın bir şekilde çalışılmaktadır (165,166).

Mezotelini hedefleyen amatuximab, SS1P immunotoksin, anetumab ravtansine (173,174) gibi ajanların çok etkili olmadığı görülmektedir. Aynı şekilde TKI'lar ile ilgili bir çok çalışma akciğer kanserinin aksine mezotelyomada hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu ajanlardan dasatinib ile ilgili çalışmanın ilk sonuçları başarısız olup reseptör alt tiplerinin tedavi direnci üzerine etkisi olabileceği belirtilmiş ve çalışmaya farklı şekilde devam edilmesi planlanmıştır (175).

Argininosüksinat sentaz 1 kaybı olan hastalarda arjinin yıkan ajanlar, pegile adeozin deiminaz, ile yapılan ve özellikle bifazik ve sarkomatoidlere odaklanan çalışma devam etmektedir (176). Devam eden çalışmalar arasında WT-1 aşısı da yer almaktadır (177). Çalışmanın ilk sonuçları ümit verici olmamıştır. Son olarak viral tedavilerle ilgili uzun yıllardır devam eden bir çaba vardır. Ancak henüz etkili olabilecek bir ajan gösterilememiştir.

Prognoz

MPM genel olarak kötü prognozlu bir tümör olup, beklenen ortanca yaşam süresi destek tedavisi alan grupta 7–8 ay, kemoterapi alan grupta 11–12 ay ve multimodal tedavi alan grupta 21–29 ay civarındadır (140–143,156,178,179).

Bugüne değin prognostik faktörleri konu edinen çok sayıda çalışma yapılmış, çeşitli değişkenler üzerinde durulmuş ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Skor-

lama sistemleri arasında European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC), Cancer and Leukemia Group B (CALGB), LENT skoru, modified Glasgow prognostic score (mGPS), Decision Tree Analysis skora sistemleri sayılabilir (180–184). Bunlara konu olan parametreler arasında da demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ırk), hastalık özellikleri (histolojik alt tip, etkilenen taraf, evre), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru veya Karnofsky performans skoru (KPS), semptomlar (göğüs ağrısı ve kilo kaybı), enflamasyon belirteçleri (WBC, trombosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit / lenfosit oranı (PLR), C-reaktif protein (CRP)) ve hemoglobin (Hb) ve serum albümin seviyesi gibi faktörler yer almaktadır.

Mezotelyoma tanısı alan hastalarda yaş artıkcı mortalite belirgin artmakta, beklenen yaşam süresi azalmaktadır. İngiltere’de 33751 vakayı içeren bir meta-analizde yaş artıkcı mezotelyoma mortalitesinde belirgin artış saptanmış olup, en yüksek mortalite oranı en yüksek yaş grubunda görülmüştür (185). Aynı sonuçlar diğeri geniş meta-analizlerde de gösterilmiştir (186,187). Mezotelyomada kadın cinsiyet iyi prognoz göstergesidir. Sağ kalımdaki bu anlamlı yükseklik kadınlardaki yüksek östrojen ve progesteron seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (188,189). Çeşitli serilerinde kadın hastaların ortalama yaşam süresi erkek hastalardan daha uzun saptanmıştır (180,190).

Epiteloid tip mezotelyoma evre ve tedaviden bağımsız olarak non-epiteloid tip mezotelyomadan daha iyi bir prognoza sahiptir. Epiteloid tümörü olan hastalarda diğeriğine göre klinik seyir daha iyi, tümör büyümesi daha yavaş, rezektabilite daha yüksek, semptomların ciddiyeti daha hafif, kemoterapiye yanıt daha iyi, ilerleme / tekrarlama süresi ve genel sağkalım daha olumludur (186,187). Yine 8740 hastayı içeren geniş bir meta-analizde epiteloid mezotelyomada median sağ kalım 13.1 ay iken; bifazik mezotelyomada 8.4 ay, sarkomatoid mezotelyomada ise 4 aydır (191).

Evre ve evrelere göre uygulanan tedavi şemaları sağ kalım ile yakından ilişkilidir. Plörektomi veya ekstraplevral pnömonektomi yapılan 663 hastanın ortalama yaşam süresi; evre 1 hastalıkta 38 ay, evre 2 hastalıkta 19 ay, evre 3 hastalıkta 11 ay ve evre 4 hastalıkta 7 ay olarak saptanmıştır (192). Ancak MPM’li hastaların büyük bir çoğunluğu ileri evre tümör nedeniyle multimodal tedavi seçeneklerine uygun değildir. Bu nedenle bir çok hasta kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Kemoterapi alan hastalarda yukarıda da değinildiği üzere tek ajan ile tedavi gören bireylerle kombine ajanlarla tedavi gören bireyler arasında da sağ kalım farkı mevcuttur.

Malign hastalığın günlük yaşam kabiliyetlerini nasıl etkilediğini belirleyen ECOG, KPS gibi ölçekler de sağ kalımı belirlemede yardımcıdır. Performans durumu iyi olan hastalarda yaşam süresi daha uzundur (180,181,193). Geniş bir derlemede performans skoru iyi olan hastaların ortalama sağ kalımı 15 ay iken, kötü olan hastaların

1.1 ay olarak saptanmıştır (191). Ayrıca göğüs ağrısı ve kilo kaybı olan hastaların prognozu daha kötü olarak raporlanmıştır.

Trombositoz mezotelyomada kötü prognoz göstergesidir. Trombosit sayısının >400.000 olması mezotelyomada kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (194). Artmış sistemik inflamatuvar yanıtın solid organ tümörlerinde kötü prognozla uyumlu olduğu da bilinmektedir. Bunların dışında mezotelyomada prognoz tayininde mezotelin, fibulin-3, osteopontin, hyaluridik asit, midkine gibi birçok biyobelirteçler ile PET-BT'nin yeri de çalışılmaktadır. Ancak henüz bu konularda net öneriler getirilememiştir (102,125,195,196).

Sonuç olarak, ileri yaş, erkek cinsiyet, ileri evre tümör, non-epiteloid histoloji ve kötü performans skoru kötü prognozun bağımsız belirleyicileridir (84). WBC, platelet count, NLR, PLR, CRP ve serum albumin değerleri prognozu belirleyebilir ancak bu parametrelerle ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Yukarıda belirtilen skorlama sistemlerini kullanarak, hekim ve hastaya yardımcı olmak üzere bir prognoz değerlendirilmesi yapılabildiği bilgisi sahibi olunabilir, ancak bu ölçüklerin sonucuna göre tedavi kararı verilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
2. World Health Organization. *Chrysotile Asbestos 2014*, Geneva.
3. International Agency for Research on Cancer. *A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon, France 2012.
4. Frank AL, Joshi TK. The global spread of asbestos. *Ann Glob Health* 2014; 80: 257-62.
5. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72.
6. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-93.
7. Delgermaa V, Takahashi K, Park E, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 716-24.
8. Metintas S, Ak G, Metintas M, et al. A review of the cohorts with environmental and occupational mineral fiber exposure. *Arch Environ Occup Health* 2018; 20: 1-9.
9. Constantopoulos SH. Environmental mesothelioma associated with tremolite asbestos: lessons from the experiences of Turkey, Greece, Corsica, New Caledonia and Cyprus. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52: 110-15.
10. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. Follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-9.
11. Metintas S, Batirel HF, Bayram H, Yilmaz U, Karadag M, Ak G, et al. Turkey National Mesothelio-

- ma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: E1293.
12. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, Yalcin H, Cevit R, Dumortier P, et al. High risk of malignant mesothelioma and pleural plaques in subjects born close to ophiolites. *Chest* 2013; 143: 164-71.
 13. Senyigit A, Dalgic A, Kavak O, Tanrikulu AC. Determination of environmental exposure to asbestos (tremolite) and mesothelioma risks in the southeastern region of Turkey. *Arch Environ Health* 2004; 59: 658-62.
 14. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, Ucgun I, Metintas S, Baykul C, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.
 15. Metintas M. Turkey asbestos control strategic plan final report. *Turk Thorac J* 2015; 16: S1-S26.
 16. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J* 1999; 13: 523-6.
 17. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 86-93.
 18. Baris YI, Saracci R, Simonato L, Skidmore JW, Artvinli M. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in Central Turkey. An epidemiological and environmental investigation. *Lancet* 1981; 1: 984-7.
 19. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718-21.
 20. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 348-53.
 21. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 565-601.
 22. Suzuki Y, Yuen SR, Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 201-10.
 23. Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, Fresco R, Tosolini A, Testa JR, et al. Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10214-9.
 24. Xu A, Zhou H, Yu DZ, Hei TK. Mechanisms of the genotoxicity of crocidolite asbestos in mammalian cells: implication from mutation patterns induced by reactive oxygen species. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1003-8.
 25. Shukla A, Gulumian M, Hei TK, Kamp D, Rahman Q, Mossman BT. Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1117-29.
 26. Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 598-604.
 27. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, Elmishad AG, Chen Y, Liu Z, et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappa B dependent pathway, a possible mechanism for asbestos induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10397-402.
 28. Yang H, Rivera Z, Jube S, Nasu M, Bertino P, Goparaju C, et al. Programmed necrosis induced by asbestos in human mesothelial cells causes high-mobility group box 1 protein release and resultant inflammation. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 12611-6.
 29. Choe N, Tanaka S, Xia W, Hemenway DR, Roggli VL, Kagan E. Pleural macrophage recruitment and activation in asbestos-induced pleural injury. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1257-60.

30. Barış YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 414-7.
31. Ozesmi M, Patiroglu T, Hillerdal G, Ozesmi C. Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Br J Ind Med* 1985; 42: 746-9.
32. Wagner JC, Skidmore JW, Hill RJ, Griffiths DM. Erionite exposure and mesotheliomas in rats. *Br J Cancer* 1985; 51: 727-30.
33. Roggli VL, Oury TD, Moffatt EJ. Malignant mesothelioma in women. *Anat Pathol* 1997; 2: 147-63.
34. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: A risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1237-54.
35. Stratton K, Almario DA, McCormick MC. Immunization safety review SV40 contamination of polio vaccine and cancer. Washington (DC): The National Academies Press 2002.
36. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9: 1781-90.
37. Testa JR, Carbone M, Hirvonen A, Khalili K, Krynska B, Linnainmaa K, et al. A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998; 58: 4505-9.
38. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Toyooka S, Shivapurkar N, Gazdar AF, et al. Infrequent existence of simian virus 40 large T antigen DNA in malignant mesothelioma in Japan. *Cancer Sci* 2006; 97: 292-5.
39. Lopez-Rios F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004; 364: 1157-66.
40. Ziegler A, Seemayer CA, Hinterberger M, Vogt P, Bigosch C, Gautschi O, et al. Low prevalence of SV40 in Swiss mesothelioma patients after elimination of false-positive PCR results. *Lung Cancer* 2007; 57: 282-91.
41. Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, Yang H, Elmishad AG, Vacek P, et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14128-33.
42. Cacciotti P, Barbone D, Porta C, Altomare DA, Testa JR, Mutti L, et al. SV40-dependent AKT activity drives mesothelial cell transformation after asbestos exposure. *Cancer Res* 2005; 65: 5256-62.
43. Comertpay S, Pastorino S, Tanji M, Mezzapelle R, Strianese O, Napolitano A, et al. Evaluation of clonal origin of malignant mesothelioma. *J Transl Med* 2014; 12: 301.
44. Carbone M, Bedrossian CW. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 56-60.
45. Jean D, Daubriac J, Jaurand MC, Galateau-Salle F, Jaurand MC. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 277-93.
46. Illei PB, Rusch VW, Zakowski MF, Ladanyi M. Homozygous deletion of CDKN2A and codeletion of the methylthioadenosine phosphorylase gene in the majority of pleural mesotheliomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2108-13.
47. Thurneysen C, Opitz I, Kurtz S, Weder W, Stahel RA, Felley-Bosco E. Functional inactivation of NF2/merlin in human mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 64: 140-7.
48. Bott M, Brevet M, Wang L, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 668-72.
49. Krasinskas AM, Bartlett DL, Ciepły K, Dacic S. CDKN2A and MTAP deletions in peritoneal me-

- sotheliomas are correlated with loss of p16 protein expression and poor survival. Mod Pathol* 2010; 23: 531-8.
50. Dacic S, Kothmaier H, Popper H, Shuai Y, Halbwedl I, Morbini P, et al. Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch* 2008; 453: 627-35.
 51. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 647-67.
 52. Xiao GH, Gallagher R, Shetler J, Skele K, Altomare DA, Pestell RG, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, inhibits cell proliferation and cell cycle progression by repressing cyclin D1 expression. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 2384-94.
 53. Yokoyama T, Osada H, Murakami H, Tatematsu Y, Taniguchi T, Kondo Y, et al. YAP1 is involved in mesothelioma development and negatively regulated by Merlin through phosphorylation. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2139-46.
 54. Poulikakos PI, Xiao GH, Gallagher R, Jablonski S, Jhanwar SC, Testa JR. Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK. *Oncogene* 2006; 25: 5960-8.
 55. Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 56-68.
 56. Ventii, KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res* 2008; 68: 6953-62.
 57. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med* 2012; 10: 179.
 58. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022-5.
 59. Nasu M, Emi M, Pastorino S, Tanji M, Powers A, Luk H, et al. High Incidence of Somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 565-76.
 60. Ugurluer G, Chang K, Gamez ME, Arnett AL, Jayakrishnan R, Miller RC, et al. Genome-based mutational analysis by next generation sequencing in patients with malignant pleural and peritoneal mesothelioma. *Anticancer Res* 2016; 36: 2331-8.
 61. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, et al. Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov* 2018; 8: 1548-65.
 62. Guled M, Lahti L, Knuutila S, Salmenkivi K, Bagwan I, Nicholson AG, et al. CDKN2A, NF2, and JUN are dysregulated among other genes by miRNAs in malignant mesothelioma -A miRNA microarray analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 615-23.
 63. Mairinger FD, Werner R, Flom E, Schmeller J, Borchert S, Wessolly M, et al. miRNA regulation is important for DNA damage repair and recognition in malignant pleural mesothelioma. *Virchows Arch* 2017; 470: 627-37.
 64. Ak G, Tomaszek SC, Kosari F, Metintas M, Jett JR, Metintas S, et al. MicroRNA and mRNA features of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos-related pleural effusion. *Biomed Res Int* 2015; 635748.
 65. Truini A, Coco S, Nadal E, Genova C, Mora M, Dal Bello MG, et al. Downregulation of miR-99a/let-7c/miR-125b miRNA cluster predicts clinical outcome in patients with unresected malignant pleural mesothelioma. *Oncotarget* 2017; 8: 68627-40.
 66. Kirschner MB, Cheng YY, Badrian B, Kao SC, Creaney J, Edelman JJ, et al. Increased circulating miR-625-3p: A potential biomarker for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac*

- Oncol* 2012; 7: 1184-91.
67. Vandermeers F, Neelature Sriramareddy S, Costa C, Hubaux R, Cosse JP, Willems L. The role of epigenetics in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 311-8.
 68. Jaurand MC, Jean D. Biomolecular pathways and malignant pleural mesothelioma. In: Mineo TC, editor. *Malignant Pleural Mesothelioma: Present Status and Future Directions*. 1st ed. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers; 2016.p.169-92.
 69. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon, France: IARC, 2004.
 70. Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1183-200.
 71. Mangano WE, Cagle PT, Churg A, Vollmer RT, Roggli VL. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy: a histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 191-9.
 72. Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA, Battifora H. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: a reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1409-19.
 73. Brockstedt U, Gulyas M, Dobra K, Dejmek A, Hjerpe A. An optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 203-9.
 74. Arif Q, Husain AN. Malignant mesothelioma diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 978-80.
 75. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89-108.
 76. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC, 2015.
 77. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 142-54.
 78. Metintaş M, Batirel HF, Zamani A, Demirci NY, Saygı A, Kara V, et al. Malign pleural mezotelyoma Türkiye standartlar rehberi. *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17: S1-21.
 79. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1-9.
 80. Cardinale L, Ardissone F, Gned D, Sverzellati N, Piacibello E, Veltri A. Diagnostic Imaging and workup of Malignant Pleural Mesothelioma. *Acta Biomed* 2017; 88: 134-42.
 81. Frauenfelder T, Kestenholz P, Hunziker R, Nguyen TD, Fries M, Veit-Haibach P, et al. Use of computed tomography and positron emission tomography/computed tomography for staging of local extent in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39: 160-5.
 82. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR* 1990; 154: 487-92.
 83. Zhou H, Tamura T, Kusaka Y, Sukanuma N, Subhannachart P, Vijitsanguan C, et al. Evaluation of the efficacy of the guideline on reading CT images of malignant pleural mesothelioma with reference CT films for improving the proficiency of radiologists. *Eur J Radiol* 2013; 82: 169-76.
 84. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseka D, Edey A, Edwards J, et al. *British Thoracic*

- Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax* 2018; 73: i1-i30.
85. Gill RR, Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Current trends in radiologic management of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 111-20.
 86. Heelan R, Rusch V, Begg C, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: Comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1039-47.
 87. Stewart D, Waller D, Edwards J, Jeyapalan K, Entwisle J. Is there a role for pre-operative contrast enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur J CardioThorac Surg* 2003; 24: 1019-24.
 88. Coolen J, De Keyzer F, Naftoux P, De Wever W, Dooms C, Vansteenkiste J, et al. Malignant pleural disease: diagnosis by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging – initial experience. *Radiology* 2012; 263: 884-92.
 89. Vandemoortele T, Laroumagne S, Roca E, Bylicki O, Dales JP, Dutau H, et al. Positive FDG-PET/CT of the pleura twenty years after talc pleurodesis: three cases of benign talcoma. *Respiration* 2014; 87: 243-8.
 90. Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, Treves ST. Metabolic significance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2003; 58: 1077-82.
 91. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, Aschoff P, Zuna I, Pfannenbergl C, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008; 43: 737-44.
 92. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1480-4.
 93. Creaney J, Robinson BWS. Malignant mesothelioma biomarkers: From discovery to use in clinical practise for diagnosis, monitoring, screening and treatment. *Chest* 2017; 152: 143-9.
 94. Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 447-53.
 95. Robinson BW, Crraney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612-6.
 96. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, Dick IM, Musk AW, de Klerk NH, et al. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2238-46.
 97. Felten MK, Khatib K, Knoll L, Schettgen T, Müller-Berndorff H, Kraus T. Changes of mesothelin and osteopontin levels over time in formerly asbestos-exposed power industry workers. *Int Arch Occupat Environ Health* 2014; 87: 195-204.
 98. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1541-9.
 99. Cui A, Jin X-G, Zhai K, Tong ZH, Shi HZ. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e004145.
 100. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM, Leong SL, Leon JS, Demelker Y, et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 895-902.
 101. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J. et al. Fibulin-3 as a blood

- and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012; 367: 1417-27.
102. Ak G, Tada Y, Shimada H, Metintas S, Ito M, Hiroshima K, et al. Midkine is a potential novel marker for malignant mesothelioma with different prognostic and diagnostic values from mesothelin. *BMC Cancer* 2017; 17: 212.
 103. Mundt F, Heidari-Hamedani G, Nilsson G, Metintas M, Hjerpe A, Dobra K. Diagnostic and prognostic value of soluble Syndecan-1 in pleural malignancies. *Biomed Res Int* 2014; 419853.
 104. Kirschner MB, Pulford E, Hoda MA, Rozsas A, Griggs K, Cheng YY, et al. Fibulin-3 levels in malignant pleural mesothelioma are associated with prognosis but not diagnosis. *Br J Cancer* 2015; 113: 963-9.
 105. Creaney J, Francis RJ, Dick IM, Musk AW, Robinson BW, Byrne MJ, et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1181-9.
 106. Hooper CE, Lyburn ID, Searle J, Darby M, Hall T, Hall D, et al. The South West Area Mesothelioma and Pemetrexed trial: a multicentre prospective observational study evaluating novel markers of chemotherapy response and prognostication. *Br J Cancer* 2015; 112: 1175-82.
 107. Pinelli V, Laroumagne S, Sakr L, Marchetti GP, Tassi GF, Astoul P. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 595-8.
 108. Segal A, Sterrett GF, Frost FA, Shilkin KB, Olsen NJ, Musk AW, et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathology* 2013; 45: 44-8.
 109. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, Sugarbaker DJ, Cibas ES. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 1997; 111: 106-9.
 110. Metintas M, Ak G, Metintas S, Yildirim H, Dundar E, Rahman N. Prospective study of the utility of computed tomography triage of pleural biopsy strategies in patients with pleural disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; yayın aşamasında.
 111. Bibby AC, Maskell NA. Pleural biopsies in undiagnosed pleural effusions; Abrams vs image-guided vs thoracoscopic biopsies. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 392-8.
 112. Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 1362-8.
 113. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, Ak G, Dundar E, Ozkan R, et al. CT scan-guided Abrams' needle pleural biopsy versus ultrasound-assisted cutting needle pleural biopsy for diagnosis in patients with pleural effusion: A randomized, controlled trial. *Respiration* 2016; 91: 156-63.
 114. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1326-30.
 115. Metintaş M, Ozdemir N, Işıksoy S, Kaya T, Ekici M, Erginel S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 370-4.
 116. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
 117. Loddenkemper R. Thoracoscopy-state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213-21.
 118. American Joint Committee on Cancer. *Handbook for staging of cancer*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993.p.137-8.
 119. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122-8.
 120. Pass H, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. The IASLC Mesothelioma Stag-

- ing Project: Improving staging of a rare disease through international participation. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2082-8.
121. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2089-99.
 122. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2100-11.
 123. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2112-9.
 124. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, Aughenbaugh GL, Nichols Iii FC, Aubry MC, et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 244-8.
 125. Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 806-11.
 126. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343-73.
 127. Ghigna MR, Crutu A, Florea V, Soummer-Feulliet S, Baldeyrou P. The role of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of pleural mesothelioma. *Cytopathology* 2016; 27: 284-8.
 128. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, Eapen G, Jimenez CA, Lee JH, et al. Endoscopic ultrasound – guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 862-9.
 129. Tournoy KG, Burgers SA, Annema JT, Vermassen F, Praet M, Smits M, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the preoperative staging of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6259-63.
 130. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, Naidich D, Rice DC, Pass HI, et al. A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2016; 102:1059-66.
 131. Gill R, Naidich DP, Mitchell A, Ginsberg M, Erasmus J, Armato SG 3rd, et al. North American multicenter volumetric CT study for clinical staging of malignant pleural mesothelioma: Feasibility and logistics of setting up a quantitative imaging study. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1335-44.
 132. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
 133. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-73.
 134. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479-95.
 135. Fysh E, Tan S, Read C, Lee F, McKenzie K, Olsen N, et al. Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2013; 68: 594-6.

136. Rintoul R, Ritchie A, Edwards J, Waller DA, Coonar AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1118-27.
137. Lee YC, Fysh ET. Indwelling pleural catheter: changing the paradigm of malignant effusion management. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 655-7.
138. Jennings A-L, Davies A, Higgins J, Gibbs J, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57: 939-44.
139. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 831-8.
140. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
141. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881-9.
142. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94.
143. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405-14.
144. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756-63.
145. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
146. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
147. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257-60.
148. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
149. Armato SG 3rd, Nowak AN. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (Version 1.1). *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1012-21.
150. Armato SG III, Nowak AK, Francis RJ, Kocherginsky M, Byrne MJ. Observer variability in mesothelioma tumor thickness measurements: defining minimally measurable lesions. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1187-94.
151. Tsao AS, Gladish GW, Gill RR. Revised Modified RECIST Criteria in malignant pleural mesotheli-

- oma (Version 1.1): A Step Forward in a Long Race. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 871-3.
152. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: Novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* 2014; 260: 577-82.
 153. Flores RM, Routledge T, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Hirth Y, et al. The impact of lymph node station on survival in 348 patients with surgically resected malignant pleural mesothelioma: Implications for revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 605-10.
 154. Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 2015; 196: 23-32.
 155. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1304-12.
 156. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extrapleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: Clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 763-72.
 157. Bueno R, Opitz I. IASLC Mesothelioma Taskforce. Surgery in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1638-54.
 158. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 472-80.
 159. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 83: 240-5.
 160. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1094-104.
 161. Patel PR, Yoo S, Broadwater G, Marks LB, Miles EF, D'Amico TA, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 362-8.
 162. de Perrot M, Feld R, Leighl NB, Hope A, Waddell TK, Keshavjee S, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 468-73.
 163. Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS, Fontanilla HP, Liao Z, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy / decortication for malignant pleural mesothelioma: Toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 149-56.
 164. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II study of hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) as part of lung sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2761-68.
 165. Mutti L, Peikert T, Robinson BWS, Scherpereel A, Tsao AS, de Perrot M, et al. Scientific advances and new frontiers in mesothelioma therapeutics. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1269-83.
 166. Tsao AS, Wolf Lindwasser O, Adjei AA, Adusumilli PS, Beyers ML, Blumenthal GM, et al. Current and future management of malignant mesothelioma: A consensus report from the National

- Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1655-67.
167. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2509-15.
 168. Buikhuisen WA, Scharpfenecker M, Griffioen AW, Korse CM, van Tinteren H, Baas P. A randomized phase II study adding axitinib to pemetrexed-cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a singlecenter trial combining clinical and translational outcomes. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 758-68.
 169. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, Korse CM, van Klaveren RJ, Schramel FM, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 543-51.
 170. Tsao AS, Moon J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Kalemkerian GP, Redman MW, et al. Phase I trial of cediranib in combination with cisplatin and pemetrexed in chemo-naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (SWOG S0905). *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1299-308.
 171. Grosso F, Steele N, Novello S, Nowak AK, Popat S, Greillier L, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: Phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3591-600.
 172. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 447-56.
 173. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, Bazhenova L, Reck M, Thomas A, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5927-36.
 174. Hassan R, Sharon E, Thomas A, Zhang J, Ling A, Miettinen M, et al. Phase 1 study of the antimesothelin immunotoxin SS1P in combination with pemetrexed and cisplatin for front-line therapy of pleural mesothelioma and correlation of tumor response with serum mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and cancer antigen 125. *Cancer* 2014; 120: 3311-9.
 175. Tsao AS, Lin H, Carter BW, Lee JJ, Rice D, Vaporcyan A, et al. Biomarker-integrated neoadjuvant dasatinib trial in resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 246-57.
 176. Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer J, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 58-66.
 177. Zauderer MG, Tsao AS, Dao T, Panageas K, Lai WV, Rimmer A, et al. A randomized phase II trial of adjuvant galinpepimut-S, WT-1 analogue peptide vaccine, after multimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 7483-9.
 178. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007-13.
 179. Ak G, Metintas S, Metintas M, Yildirim H, Erginel S, Kurt E, et al. Prognostic factors according to the treatment schedule in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1425-30.
 180. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145-52.
 181. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive

- of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
182. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax* 2014; 69: 1098-104.
 183. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab L, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 587-94.
 184. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, de Fonseca D, Segal A, Creaney J, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using Decision Tree Analysis. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 573-82.
 185. Darnton A, Hodgson J, Benson P, Coggon D. Mortality from asbestosis and mesothelioma in Britain by birth cohort. *Occup Med (Lond)* 2012; 62: 549-52.
 186. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Kaufman A, Lee DS, Nicastrì D, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Study of 14,228 Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0145039.
 187. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1841-8.
 188. Chua TC, Yao P, Akther J, Young L, Bao S, Samaraweera U, et al. Differential expression of Ki-67 and sex steroid hormone receptors between genders in peritoneal mesothelioma. *Pathol Oncol Res* 2009; 15: 671-8.
 189. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Oestrogen receptors are prognostic factors in malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 987-94.
 190. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura: diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986; 58: 1540-51.
 191. Beckett P, Edwards J, Fennell D, Hubbard R, Woolhouse I, Peake MD. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *Lung Cancer* 2015; 88: 344-8.
 192. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6.
 193. Kataoka Y, Yamamoto Y, Otsuki T, Shinomiya M, Terada T, Fukuma S, et al. A new prognostic index for overall survival in malignant pleural mesothelioma: the rPHS (regimen, PS, histology or stage) index. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 562-8.
 194. Zhuo Y, Lin L, Zhang M. Pretreatment thrombocytosis as a significant prognostic factor in malignant mesothelioma: a meta-analysis. *Platelets* 2017; 28: 560-6.
 195. Hollevoet K, Nackaerts K, Gosselin R, De Wever W, Bosquée L, De Vuyst P, et al. Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1930-7.
 196. Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BW. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 82: 491-8.

Mediyastinal Tümörler

Derya Özaydın Kızılgöz

Giriş

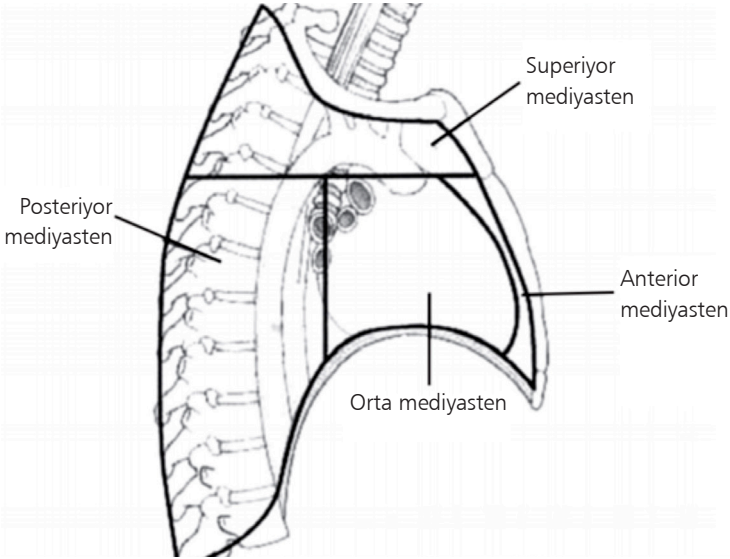
Mediyastinal tümörler torakal kavitenin nadir görülen tümörlerindedir. Bu anatomik bölgenin çok farklı yapıda doku ve organ yapılarını içermesi nedeniyle çok çeşitli tümörler gelişebilmektedir (1). Mediyastinal kitlelerin yaklaşık 2/3'ü anterior mediyasten yerleşimlidir (2). Anterior mediyastende timik kitleler, lenfoma, germ hücreli tümörler, tiroid ve paratiroid lezyonları, orta mediyastende lenfoma, metastatik lezyonlar, perikard lezyonları, posterior mediyastende ise nörojenik tümörler ve özefagus lezyonları daha sık gözlenir (**Şekil 1**) (1). Bu bölgenin anatomik yapısını ve içerdiği yapıları bilmek gelişebilecek tümörlerin ayırıcı tanısı için önemlidir.

Anatomi

Mediyasten, mediyastinal plevral yapraklar arasında kalan boşluktur. Akciğerler ve plevral yapraklar mediyastinal yapılara dahil edilmez. Mediyastenin sınırlarını üstte torasik inlet, altta diafragma, önde sternum, arkada kolumna vertebralis oluşturur. Anatomik olarak mediyasten; önde sternum açısı ile T4 vertebra korpusunun alt sınırı arasında çizilen hayali düzlem ile üst ve alt mediyasten olarak iki bölümde incelenir. Alt mediyasten de ön, orta ve arka mediyasten olmak üzere üç alt bölümde incelenir (**Şekil 1**).

Üst Mediyaşten

Horizontal planda önde Louis açısı, arkada ise 4–5. torakal vertebraların ekleminden



Şekil 1: Mediasten kompartmanları.

geçen çizginin üstünde kalan bölümdür. Bu bölümün ön sınırını sternumun üst-ar-ka yüzeyi oluştururken, üstte torasik giriş, arkada ise vertebral kolon oluşturur.

Ön (Prevasküler) Mediasten

Üstte innominate damarlar, aşağıda diyafragma, yanlarda ise parietal plevraların mediastinal yüzleri, önde sternumun arka yüzü, arkada ise büyük damarlar ve perikardiyum ile sınırlıdır.

Orta (Visseral) Mediasten

Perikardın anterior yüzeyi ön sınırını, posterior yüzeyi ise arka sınırını oluşturur. Perikard, kalp, büyük damarlar, frenik sinir ve ana bronşları içeren en yoğun mediastinal bölgedir.

Arka Mediasten

Perikardın arka yüzeyinde vertebral kolona kadar olan kısımdır. Özefagus ve inen torasik aortayı içerir.

Mediasten anatomik olarak kompartmanlara ayırmak ve içerisinde yer alan organ ve yapıları tanımlamak lezyonların yerleşim yerine göre tanı koymayı kolaylaştırır. Kompartmanlarda yer alan organ ve yapılar **Tablo 1**'de (1) özetlenmiştir.

Tablo 1: Mediasten kompartmanlarındaki organ ve yapılar

Üst mediasten	Ön mediasten	Orta mediasten	Arka mediasten
Arcus aorta ve dalları	Timus	Kalp ve perikard	Arteria, vena ve nervus interkostalis posterior
Trunkus sempatikus	Arteria ve vena mammaria interna	Vena cava superior	
Vena cava superior		Vena azigos	Trunkus sempatikus
Timus ve artıkları	Parasternal lenf nodu	Bifurkasyo trakea	İnen aorta
Vena brakiosefalika	Arteria torasika interna	Ana bronşlar	Torasik spinal ganglion
Özefagus	Bağ ve yağ dokular	Trunkus pulmonalis	Bronşial arterler
Trakea	Ektopik tiroid dokusu (nadir)	Arteria ve vena pulmonalis	Özefagus
Nervus laringeus superior		Nervus vagus	Vena azigos
Nervus vagus		Nervus frenikus	Vena hemiazigos
Nervus frenikus		Duktus torasikus	Nervus vagus (sağ)
Duktus torasikus		Lenf nodları	Duktus torasikus
Lenf nodları			

Klinik

Mediastinal tümörler sıklıkla asemptomatiktir. Tanı genelde başka bir nedenle çekilen akciğer grafisi ile konulur. Malign mediastinal tümörler daha sıklıkla bulgu verir (3). Semptomlar tümörün lokal ve ya sistemik etkisine bağlı gelişebilir (4).

Mediastinal tümörün bası ve invazyonuna bağlı öksürük, nefes darlığı, stridor, göğüs ağrısı, disfaji, ses kısıklığı ve hemoptizi; vasküler yapılara bası sonucu gelişen cava superior sendromu, sempatik sistem tutulumuna bağlı horner sendromu, rekurren sinir paralizi, diyafragma paralizi, perikard ve plevral sıvıya bağlı semptomlar görülebilir.

Tümörün sistemik etkisine bağlı ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve paraneoplastik sendromlar izlenebilir.

Tanı

Mediastinal tümörlerin tanısında ayrıntılı öykü ve fizik muayene önemlidir. Gerek lokal invazyona bağlı semptomlar gerekse sistemik semptomların sorgulanması mediastinal tümörlerin ayırıcı tanısında yönlendiricidir. Yine fizik muayenede özellikle baş-boyun bölgesi, üst ekstremiteler, göğüs ve karın bölgesini içeren sistemik muayene, periferik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve skrotal muayene önemlidir.

Laboratuvar

Tanı koymada yönlendirici olması nedeniyle tümör belirteçleri istenebilir. Tümör belirteçleri özellikle timoma ve germ hücreli tümörlerin tanısında yararlı olabilir. Anti-asetilkolin reseptör antikoru timik tümörler ve ya miyastenia graviste, beta-human koryonik gonadotropin (β HCG) seminoma ve non seminomatöz germ hücreli tümörlerde, alfa fetoprotein (AFP) malign germ hücreli tümörlerde ve nonseminomatöz disembriyomada, laktat dehidrogenaz (LDH)'in diğerleri kadar spesifik olmasa da nonseminomatöz disembriyoma ve lenfomada yükselmesi tanı koymada yönlendirici olabilir.

Radyoloji

Akciğer grafisinde mediastinal kitleden şüphelenilen hastalarda öncelikle kontrastlı toraks tomografisi çekilmelidir ve çoğunlukla mediastinal kitleleri saptamada yeterlidir. Toraks tomografisi aynı zamanda mediastinal anormalliğin yeri, büyüklüğü, diğer dokularla ilişkisi, doku yapısı (sıvı, yağ, kalsifikasyon gibi) hakkında ayrıntılı bilgi verir. Çoğunlukla kesin tanı için yapılacak biyopsi veya cerrahi rezeksiyon için toraks tomografisi yeterlidir. Diğer görüntüleme yöntemleri bazı özel durumlarda tanı ve tedavi planlaması için kullanılabilir. Toraks manyetik rezonans (MR) yöntemi, özellikle büyük anterior kitlelerin toraks tomografisi ile ayırt edilemediği durumlarda mediastinal invazyonu ve ya basıyı saptamak için kullanılır. Pozitron emisyon tomografi (PET), özellikle lenfoma gibi malign hastalıklarda biyopsi yerini belirlemek ve ya tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir. Ancak, malign olmayan durumlarda da PET tutulumunun olabileceği akılda tutulmalıdır (5). Vertebral MR posterior mediasten tümörlerinin belirlenmesi ve nöral foramene ve ya spinal kanala uzanımın belirlenmesinde toraks tomografisine göre daha ayrıntılı bilgi sağlar. Teknesyum ile tarama özellikle ektopik tiroid dokusu ve ya substernal guatr tanısı için kullanılabilir. [¹³¹I] meta-iodobenzylguanidine mediastinal feokromasitomada, skrotal ultrasonografi germ hücreli tümörlerde primer gonadal tümörü göstermede yararlıdır.

Doku Tanısı

Kesin tanı için doku biyopsisi mutlaka gereklidir. Ancak görüntülemelerde malign özellikler barındırmayan basit kistik lezyonlar biyopsi gerektirmez. Lenfoma şüphesi olan hastalarda cerrahi rezeksiyona uygun bile olsa biyopsi ile tanıyı doğrulamak gerekir. Diğer taraftan timomada biyopsi tümör ekimine neden olabilir (6). Nadiren de olsa sklerozan hodgkin lenfoma gibi hastalıklarda yeterli doku biyopsisi alınmasına rağmen tanısız olmayabilir. Bu gibi durumlarda PET ile metabolik aktivitesi yüksek olan

bölgeden biyopsi alınarak tanı olasılığı artırılabilir. Anterior ve posterior mediastinal tümörlerde sıklıkla CT altında perkütan biyopsi yapılır (7). Perkütan biyopsinin mediastinal kitlelerde tanı başarısı %74–77 oranındadır, timik neoplazilerde bu oran %100'lere çıkmakla birlikte, tanısız olmayan biyopsilerin %75'inde lenfoma tespit edilmektedir (8). Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) mediastinal kitlesi olan ve transtorasik biyopsi ile ulaşılamayan hastalarda tanı koymak için kullanılabilir. Transtorasik biyopsi veya EBUS ile tanı konamayan hastalarda cerrahi biyopsi yapılabilir.

Mediastinal Tümörler

Mediastinal bölgedeki kompartmanlara göre mediastinal tümörler anterior, orta ve posterior mediastinal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Mediasten kompartmanlarında en sık görülen tümörler **Tablo 2**'de özetlenmiştir (9).

Anterior Mediastinal Tümörler

1. Timik Kitleler

Timoma ve timik karsinom, anterior mediastenin nadir görülen tümörlerinden olmakla birlikte timusun en sık görülen neoplazileridir. Bilinen bir risk faktörü yoktur. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte en sık 40–60 yaşları arasında görülür. Her iki cinsiyette neredeyse eşit sıklıktadır. Mediastinal tümörlerin %20'sini oluşturur. Hastalık asemptomatik olabilir veya tümörün lokal semptomları veya paraneoplastik sendromlarla kendisini gösterebilir. Sıklıkla paraneoplastik sendromlarla birlikte en sık sendrom miyastenia gravistir. Hastaların yaklaşık yarısında miyastenia gravis

Tablo 2: Mediasten kompartman tümörleri

Anterior	Orta	Posterior
Timoma	Lenfoma	Nörojenik tümörler
Timik karsinoma	Castelman hastalığı	Meningosel
Diğer timik tümörler	Paraganglioma	Torasik spinal lezyonlar
Germ hücreli tümörler		Paraganglioma
Teratoma		
Malign germ hücreli tümör		
Lenfoma		
Paratiroid adenomu		
Substernal tiroid		

bulguları görülür (10). Bazı hastalarda hastalık m.gravis semptomları ile ortaya çıkar. M.graviste diplopi, pitozis, disfaji ve halsizlik gibi semptomlar görülür. M.gravis ile birlektiliği olan timoma muhtemelen nöromuskuler semptomların erken bulgu vermesi nedeniyle erken tanı alır ve daha erken evrede saptanır (11). Bu hastalarda timektomi bazı semptomlar devam etse de çoğunlukla semptom şiddetinin azalmasını sağlar (12). Timoma ile birlikte pür kırmızı hücre aplazisi, immünglobulin yetmezliği, SLE, uygunsuz ADH sendromu gibi paraneoplastik durumlar izlenebilir.

Timik karsinomlar, timomaya göre daha agresif tümörlerdir. Mediastinal yapılara invazyon gösterebilir. Hastalarda göğüs ağrısı, öksürük, frenik sinir paralizisi, superior vena cava sendromu görülebilir (13). Ekstratorasik metastaz hastaların %7' sinden azında görülür ve sıklıkla böbrek, ekstratorasik lenf nodları, karaciğer, beyin, adrenal gland, tiroid ve kemiğe metastaz yapar (14).

Timik tümörlerde görüntüleme yöntemleri ile timoma ve timik karsinoma ayrımı yapılabilir. Timik karsinomalar bilgisayarlı tomografide sıklıkla nekrotik, kistik ve kalsifiye alanlar içerir (15). Düzgün sınırlı timomayla karşılaştırıldığında timik karsinomaların çevresi düzensizdir (16). Timomada, PET-BT'de metabolik aktivite artışı izlenmezken timik karsinomada izlenir (17).

Timik tümörlerin tanısı doku biyopsisi ile konur. Rezeksiyonu mümkün olan timomalar için öncelikli seçenek cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyonu mümkün olmayan, çevre dokulara invazyon gösteren, cerrahi için kontrendikasyonu olan hastalara önce doku biyopsisi yapılır. Ancak histolojik olarak lenfomaya benzer özellikler gösterdiğinden ince iğne biyopsisi kesin tanı için kullanılmamalıdır (18). Çevre dokuya invazyon yapmamış, iyi sınırlı tümörü olan hastalarda cerrahi komplet rezeksiyon en önemli tedavi seçeneğidir. Çevre yapılara invazyon gösteren tam rezeksiyon yapılamayacak hastalarda preoperatif kemoterapi ve postoperatif radyoterapi/kemoterapiyi kapsayan multimodal tedavi planlanmalıdır (19). Timomalar yavaş büyüyen tümörlerdir ve invazyon en önemli negatif prognostik belirteçtir (20). Timik karsinoma ise daha agresiftir ve prognozu kötüdür. En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir.

Diğer Timik Tümörler

Timik kistler benignidir ve rezeksiyon sadece diğer dokulara bası varsa ve ya diğer tanıları dışlamak için kullanılır. Eğer görüntülemelerde pür kistik görünüm yoksa ve ya solid komponent içeriyorsa biyopsi yapılmalıdır. Aynı şekilde timik hiperplazi paraneoplastik semptomlar taşııyorsa rezeksiyon gerektirmez. Timolipoma timik neoplazmların %2–9'unu oluşturur ve içersinde yağ dokusu barındırır, büyük boyutlara ulaşabilir, tedavisi cerrahidir. Timoliposarkom nadir görülen, nüks ve hematojen metastazı sık olan bir tümördür ve tedavisi cerrahidir.

2. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler eğer primer tümör testis veya overlerde değil ise ekstragonadal germ hücreli tümörler olarak adlandırılır. Mediasten ekstragonadal germ hücreli tümörlerin en sık yerleşim yeridir. Ekstragonadal germ hücreli tümörler tedavi ve prognoz farkı nedeniyle histolojilerine göre seminomlar (kadınlarda disgerminoma), non-seminomatöz germ hücreli tümörler (kadınlarda non-disgerminoma), matür teratom ve immatür teratom olarak sınıflandırılır (21).

Matür Teratom

Matür teratomlar embriyonik hücre katmanlarından (ektoderm, mezoderm, endoderm) en az ikisini içeren iyi diferansiye tümörlerdir. İçerisinde diş, kemik, kıl, deri, kıkırdak, sebace materyal, saç barındırabilir. Yavaş büyür, genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen saptanır. Semptomlar çevre organlara bası sonucu gelişen öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, bronş obstrüksiyonu ve postobstruktif pnömoni olarak kendisini gösterebilir. Bronş epitelinin erozyonuna bağlı saç veya sebace debris ekspektorasyonu olabilir (22). Yine benign over veya mediastinal teratom tanılı hastalarda anti-N-methyl-D-aspartate reseptor antikollarına bağlı paraneoplastik ensefalit rapor edilmiştir (23). Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans lezyonun lokalizasyonu ve çevre doku ilişkisi, içerdiği yapıları (yağ, sebace materyal veya kist) göstermesi açısından tanıda önemlidir (24). Tedavisi cerrahi rezeksiyondur ve küratiftir (25).

İmmatür Teratom

İmmatür teratomlar her üç germinal yaprağın matür ve immatür elementlerinden oluşur. Makroskopik olarak immatür teratomlar kanama ve nekroz alanları içeren kistik kitleler oluşturur. Optimal tedavisi belirsiz olmakla beraber, neoadjuvan tedavi sonrası radikal rezeksiyon önerilir. İmmatür teratomların prognozu kötü olmasına rağmen kemoterapi ve radikal cerrahi ile uzun sağkalım gözlenebilmektedir (26).

SEMİNOM

Mediastinal seminomlar mediastinal malign germ hücreli tümörlerin 1/3'ünü, mediastinal kitlelerin %2-4'ü oluşturur (27). Sıklıkla erkeklerde 20-40 yaşlarda görülür (28). Hastalarda göğüs ağrısı, öksürük, dispne, kilo kaybı, vena cava superior sendromu, ateş, bulantı şikayetleri olabilir. Nonseminomatöz tümörlere göre daha sık görülür. Alfa-fetoprotein normaldir. Hastaların 1/3'de β -HCG hafif yükselir. Hastaların çoğu tanı aldıklarında metastaz yapmıştır. En sık lenf nodlarına, sonra

akciğer, kemik ve/veya karaciğere metastaz yapar (29). Tedavide kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılır. Cerrahi eksizyon sadece tedavi sonrası rezidüel kitle durumunda düşünülebilir (30).

Non Seminomatöz Germ Hücreli Tümör

Sıklıkla 20–40 yaş erkek cinsiyette görülen bu tümörler, yolk sac tümörleri, embriyonik karsinoma ve koryokarsinomayı içerir. Mediastinal non seminomatöz tümörler daha sıklıkla yolk sac tümörleridir. Bu tümörlerin %80'i tanı anında metastaz yapmıştır. Seminoma ve teratomlara göre daha kötü prognozu olan bu tümörlerin 5 yıllık sağkalımı %40–45'tir (31). Bu hastalarda tümör basısına bağlı semptomların yanında ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi semptomlar görülebilir. Bu hastaların %90'da AFP ve /veya β -hCG yükselmiştir. Bu ikisinin yüksekliği nonseminomatöz germ hücreli tümörler için tipiktir, tanı koymada ve hastalığın takibinde kullanılırlar. Nonseminomatöz germ hücreli tümörlerin temel tedavisi platin bazlı kemoterapidir. Tedavi sonrası 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %44, toplam sağkalım %45 olarak belirtilmektedir (31).

3. Lenfoma

Mediastinal lenfomalar genellikle ön ve orta mediastende yer alır. Bu hastalarda tümörün lokal basısına bağlı semptomlar görülebileceği gibi ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi sistemik semptomlarla ortaya çıkabilir. Malign lenfomaların mediasten tutulumu siktir (32). Mediastende en sık görülen tipler noduler sklerozan hodgkin lenfoma ve primer mediastinal B-hücreli lenfomadır (33). Hastalarda bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastinal lenf nodlarında büyüme gözlenir. Özellikle non-hodgkin lenfomalı olgularda olmak üzere sağ paratrakeal lenf nodundaki büyümeye bağlı vena cava'ya bası görülebilir (34). Lenfoma subtiplerini ayırt etmek ve noduler skleron tip hodgkin lenfoma da tanı koymak zor olabildiğinden ince iğne aspirasyon biyopsisi yerine doku biyopsisi yapmak gerekir. Yine tanı güçlüğü yaşanan durumlarda cerrahi biyopsi gerekebilir. Lenfoma tanısı konulan hastaların evresine ve patolojisine göre kemoterapi ve/veya radyoterapi planlanabilir.

4. Endokrin Tümörler

Substernal Guatr

Tiroid dokusunun mediastinal alana uzanım göstermesi ile oluşur. Substernal guatr, %1–15 oranında görülür ve çoğunlukla benign lezyonlardır (35). Genellikle asemptomatik olmasına rağmen basıya bağlı nefes darlığı, wheezing, öksürük ve

disfaji semptomlarına yol açabilir. Hastalarda ayrıntılı fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi ile nodul değerlendirmesi yapılır. Substernal guatrın mediastinal uzanımı en iyi bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir. Asemptomatik hastalar takip edilebilir. Ancak brakiosefalik venin altına inen guatr asemptomatik bile olsa cerrahi önerilir (36). Semptomatik olgularda tedavi cerrahidir. Hastaların %95'ine transservikal tiroidektomi uygulanabilir. Daha az sıklıkla VATS ve ya sternotomi ile cerrahi rezeksiyon uygulanır.

Paratiroid Tümörler

Parathormon paratiroid bezinden salgılanan, böbrek ve kemik üzerine etki ederek kalsiyum-fosfat homeostazını sağlayan hormondur. Nadir olmakla beraber paratiroid tümörleri ektopik olarak en sık mediastinuma yerleşir (37). Mediastinal paratiroid kitlelerin yaklaşık %80'i ön mediastene, %20'si arka mediastene yerleşir (38). Hastalarda paratiroid lokalizasyonunu belirlemek için Tc-99m- Methoxy Isonitryl (MIBI) en sık kullanılan yöntemdir ve sensitivitesi %80-90'dır (39). Mediastinal paratiroid tümörlerinin çoğu median sternotomi ile çıkarılabilir (40).

Orta Mediasten Tümörleri

1. Castleman Hastalığı

Castleman hastalığı, nadir görülen, ortak histopatolojik özellikler taşıyan heterojen bir grup lenfoproliferatif hastalıktır. Lokalizasyonuna göre bir bölgeyi (unisentrik) ve ya birden fazla bölgeyi (multisentrik) tutabilir. Unisentrik castleman hastalığı daha çok genç erişkinde görülür, genellikle asemptomatiktir, tesadüfen tanı konulur. Hastalığın tanısı biyopsi ile konur. Hiyalen vasküler ve plazmoselüler olmak üzere iki histolojik tipi vardır. Hiyalen vasküler tip daha sık görülür, genellikle mediastende lokalizedir ve asemptomatik seyreder. Plazmoselüler tip daha nadir görülür, ateş, halsizlik, kilo kaybı, anemi, lökopeni, poliklonal hipergamaglobulinemi gibi sistemik bulgularla seyredebilir. Olguların %70'den fazlasında hastalık mediasten yerleşimlidir (41,42). Bilgisayarlı tomografide iyi kontrastlanan, sınırları düzenli mediastinal kitle olarak görülür. Tedavide cerrahi rezeksiyon altın standarttır ve çoğunlukla küratiftir (43). Hastalar nüks ve malign transformasyon olasılığı nedeniyle cerrahi tedavi sonrası takip edilmelidir.

2. Paraganglioma

Paragangliomalar sıklıkla posterior mediastene yerleşen ve mediasten tümörlerinin %0.3'den azını oluşturan nadir tümörlerdir (44). Genellikle orta yaş kadınlar-

da görülür (45). Orta ve arka mediastendeki paraaortik ve paravertebral sempatik gangliondan köken alır. Her ne kadar çoğunluğu yavaş büyüyen ve nadir malign özellik gösteren tümör de olsa kalp, özefagus ve trakeaya lokal invazyonu nedeniyle agresif seyir gösterebilir. Primer mediastinal paragangliomaların çoğunluğu asemptomatik olmakla beraber feokromasitoma gibi katekolamin salgılayabilir ve taşikardi, terleme ve hipertansiyon gibi semptomlara yol açabilir. Bazen de lokal invazyona bağlı göğüs ağrısı, dispne, öksürük gibi semptomlara yol açabilirler (46). Orta mediasten paragangliomaları genellikle asemptomatiktir ve yaşlı hastalarda görülürken, arka mediasten paragangliomaları genellikle fonksiyoneldir ve genç hastalarda görülür (47). Bilgisayarlı tomografide orta veya arka mediastende solid lezyon olarak görülür. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel paragangliomaların tedavisi cerrahi rezeksiyondur (48). Fonksiyonel tümörlerde cerrahi öncesi intraoperatif hipertansif krizi engellemek için perioperatif alfa bloker, beta bloker ve ya kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Benign lezyonlarda cerrahi tedavi yeterli iken, malign lezyonlarda cerrahi sonrası kemoterapi uygulanabilir.

Posterior Mediasten

1. Nörojenik Tümörler

Mediasteninin nörojenik tümörleri, tüm mediastinal tümörlerin %19–39'unu, posterior mediastinal tümörlerin %60'ını oluşturur. Mediastinal periferik sinirlerden, sempatik ve parasempatik ganglionlardan ve nöral tüpün embriyonik kalıntılarından gelişebilir. Basiya bağlı nörolojik semptomlara yol açabilirler. Bu bölgenin tümörleri benign ya da malign olabilir (49). Bu tümörler köken aldıkları nöral orijine göre sınıflandırılır. Schwannoma ve nörofibroma interkostal sinir kılıfından kaynaklanan, erişkin nörojenik tümörlerinin %90'ı oluşturan benign tümörlerdir. Nöroblastom ve ganglionöroblastom daha çok çocuklarda görülen ve sempatik ganglionlardan köken alan malign tümörlerdir. Ganglionöroma sempatik gangliondan köken alan ve sıklıkla genç erişkinlerde görülen benign lezyonlardır. Çoğu nörojenik tümör asemptomatiktir. Eğer nörojenik tümör semptomatikse malignite olasılığı artar. Tanıda bilgisayarlı tomografi ve intraspinal alana uzanımı daha iyi göstermesi açısından MR kullanılır. Benign lezyonlarda cerrahi ile kür sağlanırken, malign lezyonların tedavisi tümör tipi, yerleşim yeri ve invazyon derecesine göre değişkenlik gösterir.

2. Meningosel

Spinal meningesel, meninkslerin vertebral kolon defekti veya foraminadan fitiklaşmasıdır. En sık posterior ve lumbosakral bölgede bulunur. Nadir görülür. Anterior spinal meningesel görüntüleme üzerine posterior mediastinal kitle gibi görülür.

3. Torakal Vertebra Tümörleri

Anterior veya lateral olarak uzanan torasik vertebra kitleleri veya lezyonları posterior mediyastinal kitleler olarak görülebilir. Bu hastalarda spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar görülebilir. Bu bölgedeki tümörler genellikle metastazlara bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Thomas W.Shields. Overview of Primary Mediastinal Tumors and cysts. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 2489-93.
2. Cohen AJ, Thompson LN, Edwards FH, Bellamy RF. Primary cysts and tumors of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 378-86.
3. Su S, Colson YL. Overview of benign and malignant mediastinal diseases. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, editors. *Adult Chest Surgery*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1234.
4. Lardinois D, Weder W. Diagnostic strategies in mediastinal mass. In: Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, editors. *Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery*. 3rd ed. Churchill Livingstone, Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1506.
5. Kitami A, Sano F, Ohashi S, Suzuki K, Uematsu S, Suzuki T, et al. The Usefulness of Positron-Emission Tomography Findings in the Management of Anterior Mediastinal Tumors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 26.
6. Kattach H, Hasan S, Clelland C, Pillai R. Seeding of stage I thymoma into the chest wall 12 years after needle biopsy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 323-4.
7. Kulkarni S, Kulkarni A, Roy D, Thakur MH. Percutaneous computed tomography-guided core biopsy for the diagnosis of mediastinal masses. *Ann Thorac Med* 2008; 3: 13-7.
8. Neyaz Z, Lal H, Thakral A, Nath A, Rao RN, Verma R. Percutaneous computed tomography-guided aspiration and biopsy of intrathoracic lesions: Results of 265 procedures. *Lung India* 2016; 33: 620.
9. Carter BW, Benveniste MF, Madan R, Godoy MC, de Groot PM, Truong MT, et al. ITMIG Classification of Mediastinal Compartments and Multidisciplinary Approach to Mediastinal Masses. *Radiographics* 2017; 37: 413-36.
10. Safieddine N, Liu G, Cuningham K, Ming T, Hwang D, Brade A, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1018-22.
11. Filosso PL, Evangelista A, Ruffini E, Rendina EA, Margaritora S, Novelli P, et al. Does myasthenia gravis influence overall survival and cumulative incidence of recurrence in thymoma patients? A Retrospective clinicopathological multicentre analysis on 797 patients. *Lung Cancer* 2015; 88: 338-43.
12. Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, Bendick PJ, Glover JL. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128: 855-62.
13. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, Bains Y, Thomas CR Jr. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 654-64.
14. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
15. Quagliano PV. Thymic carcinoma: case reports and review. *J Thorac Imaging* 1996; 11:66-74.

16. Tomiyama N, Johkoh T, Mihara N, Honda O, Kozuka T, Koyama M, et al. Using the World Health Organization Classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 881-6.
17. Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, Cafarotti S, Filosso P, Lococo F. Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. *Lung Cancer* 2014; 86: 5-13.
18. Petranovic M, Gilman MD, Muniappan A, Hasserjian RP, Digumarthy SR, Muse VV, et al. Diagnostic Yield of CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy for Diagnosis of Anterior Mediastinal Masses. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: 774.
19. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 673-84.
20. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998; 83:1495-503.
21. Wick MR, Perlman EJ, Orazi A, Muller-Hermelink HK. Germ cell tumours of the mediastinum. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 1st ed. World Health Organization; 2004.
22. Adebajo SA, Nicola ML. Teratoid tumors of the mediastinum. *Am Surg* 1976; 42:361-5.
23. Stover DG, Eisenberg R, Johnson DH. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a young woman with a mature mediastinal teratoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1872-3.
24. Moeller KH, Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA. Mediastinal mature teratoma: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 985-90.
25. Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer* 2003; 97: 367-76.
26. Arai K, Ohta S, Suzuki M, Suzuki H. Primary immature mediastinal teratoma in adulthood. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 64-7.
27. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: II. Mediastinal seminomas—a clinicopathologic and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997; 80: 691-8.
28. Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B, Verley JM. Germ cell tumors of the mediastinum. A 30-year experience. *Cancer* 1993; 72: 1894-901.
29. Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR. Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
30. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996; 14: 454-60.
31. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1864-73.
32. Strikler J, Kurtin P. Mediastinal lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 2.
33. van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1855-64.
34. Samuales TH, Margolies M, Hamilton PA. Mediastinal large-cell lymphoma. *Can Assoc Radiol J* 1992; 43: 120-6.
35. Katlic MR, Grillo HC, Wang CA. Substernal goiter. Analysis of 80 patients from Massachusetts General Hospital. *Am J Surg* 1985; 149: 283-7.

36. Erbil Y, Bozbora A, Barbaros U, Ozarmağan S, Azezli A, Molvalilar S. Surgical management of substernal goiters: clinical experience of 170 cases. *Surg Today* 2004; 34: 732-6.
37. Chang B, Sharma A, Anderson D. Ectopic parathyroid adenoma in the soft palate: a case report. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45: 53.
38. Clark O. Mediastinal parathyroid tumors. *Arch Surg* 1988; 123: 1096-100.
39. Hu J, Ngiam K, Parameswaran R. Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 259-61.
40. Kitada M, Yasuda S, Nana T, Ishibashi K, Hayashi S, Okazaki S. Surgical treatment for mediastinal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016; 11: 44.
41. Jemi Olak. Benign lymph node disease involving the mediastinum. In: *General thoracic surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 2254-5.
42. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's Disease. A report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer*. 1999; 85: 706-17.
43. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol* 2018; 180: 206-16.
44. Al-Jehani Y, Saleh W, Al Halees Z, Ashour M. Successful resection of a huge paraganglioma utilizing cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2012; 20: 482-5.
45. Kim KN, Lee KN, Roh MS, Choi PJ, Yang DK. et al. Pulmonary Paraganglioma Manifesting as an Endobronchial Mass. *Korean J Radiol* 2008; 9: 87-90.
46. Wald O, Shapira OM, Murar A, Izhar U. Paraganglioma of the mediastinum: challenges in diagnosis and surgical management. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 19.
47. Mehta CK, Gillespie CT, Lin X, Yeldandi A, DeCamp M, Bharat A. Rare Middle Mediastinal Paraganglioma Mimicking Metastatic Neuroendocrine Tumor. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 702-5.
48. Suzawa K, Yamamoto H, Ichimura K, Toyooka S, Miyoshi S. Asymptomatic but functional paraganglioma of the posterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1077-80.
49. Marchevisky AM. Mediastinal tumors of peripheral nervous system origin. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16: 65-78.

Nöroendokrin Tümörler

Sibel Yurt
Mithat Fazlıoğlu

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) kafa karıştırıcı çeşitli histoloji ve terminolojiye sahip heterojen bir gruptur. "Nöroendokrin" terimi "nöro" ve "endokrin" özellikler taşıyan yaygın hücre grupları için kullanılır. "Nöro" özellik, monoaminler depolayan serotonerjik nöronlarda bulunan yoğun çekirdek granüllerinin varlığından kaynaklanır (1). Nöronların aksine nöroendokrin hücreler sinaps içermezler. Endokrin özelliği de monoamin sentez ve sekresyonunu yansıtır. Nöroendokrin (NE) sistem hipofiz, paratiroid ve NE adrenal gibi endokrin glandları içerir. Endokrin adacık dokuları, tiroid ve pankreas içinde olduğu gibi sindirim ve solunum sistemi gibi ekzokrin parankim içinde dağılmış olarak bulunur. İyi diferansiye NET'ler karsinoid tümör olarak adlandırılır. NET ler santral sinir sistemi, solunum sistemi, larenks, gastrointestinal (GI) sistem, tiroid, deri, meme ve ürogenital sistemde tarif edilmişlerdir. Gastrointestinal sistem ve akciğerler tümörlerin en sık görüldüğu yerlerdir (2).

Klinik pratikte NET'ler lenfomalara benzer şekilde, klinik davranış, histoloji ve proliferasyon hızına göre yüksek grade agresif karsinomalar ya da düşük grade li tümörler olarak kategorize edilir (3). Düşük grade'li yavaş büyüyen tümörler tedavi verilme bile uzamış bir klinik süreç ve düşük bir uzak metastaz riski gösterir. Agresif karsinomlar ise pulmoner küçük hücreli karsinomla yakın ilişki gösterir ve hızlı progresyon ve kötü prognoz gösterir (4). Ancak bazı düşük grade li tümörler ileri evre progresif karsinomlar gibi davranabilir ve sistemik sitotoksik kemoterapi gerekebilir (5). Paradoksik olarak hızlı bölünen ve yüksek grade li karsinomlar çoklu ajan

kemoterapötiklerle potansiyel olarak tedavi edilebilir. Düşük grade li tümör ya da lenfomalar ise genellikle tedaviye rezistans gösterirler (6).

Klinik temel kural (istisnalar hariç) düşük grade li tümörler cerrahi rezeksiyonla tedavi edilme yoluna gidilirken rezeksiyona uygun olmayan ve semptomatik hastalık, somatostatin analogları ve veya interferon- α 'le tedavi edilir (7,8). Bununla birlikte bu ajanlarla tümör regresyonu nadirdir. Etoposid ve platin bazlı kemoterapi, yüksek grade li ya da metastatik nöroendokrin karsinomlar için ana seçenektir ancak diğer ajanlar araştırma aşamasındadır (9). Sunitinib ve everolimus gibi hedefe yönelik ajanlar yeni geliştirilen modalitelerdir.

Epidemiyoloji

Nöroendokrin tümörler (NET) yeni tanı konulan malignitelerin yaklaşık %0.5'ini oluşturur (10). Kadınlarda daha fazla oranda görülür (2.5:1) (11). En sık görülen primer bölgesi gastrointestinal sistem (%62–67) ve akciğerdır (%22–27). %12–22 oranında başlangıçta metastatik olarak saptanırlar (10). Nöroendokrin tümörlerin çoğu sporadik olarak ortaya çıkar, fakat multipl nöroendokrin neoplazi tip 1 sendromu ve ailesel ilişki de görülebilir. Sigara ve alkol tüketimi ile NET gelişme riskinin arttığı gösterilememiştir. Gastrointestinal (GI) NET'ler zenci ırkda daha sık görülürken, bronşiyal karsinoidler Kafkas ırkında daha fazla görülür (12).

Histoloji

İyi diferansiye NET'ler bol sekretuar granüller ve kromogranin A (CgA) ve sinaptofizin (Syn) gibi yoğun nöroendokrin belirteçler üretir (13). Tümör hücreleri küçüktür, yuvarlak-oval nükleus ve göze çarpmayan bir nükleolu ve kaba granuler kromatin paterni vardır. Bunun tersine Nöroendokrin karsinomlarda yüksek mitotik özellikli düzensiz nükleuslu, daha az sekretuar granüllü hücrelerin solid, plaka benzeri proliferasyonu izlenir. Nöroendokrin belirteçler için immünohistokimyasal boyama paterni sınırlıdır (Syn: diffüz boyanma, CgA: soluk fokal boyanma) (14). Nöroendokrin karsinomların %40 kadarı non-nöroendokrin histoloji elementleri içerir. Tanımlamada nöroendokrin komponentler %30'u aşarsa tümör NEK olarak adlandırılır aksi halde mikst adenonöroendokrin karsinoma olarak sınıflanır (15).

Terminoloji ve Sınıflandırma

Nöroendokrin tümörlerin terminolojisinde kafa karışıklığı devam etmektedir. Siegf-

ried Oberndorfer karsinomaya benzer anlamında karsinoid cümlesini ortaya atmış; tarif morfolojik olarak atipik ince bağırsak tümörlerinin bening davranışına atıfta bulunmuştur (16).

Karsinoid kelimesi çeşitli nedenlerle eleştirilmiştir. Etyoloji prognoz ve tedavisinde farklılıklar vardır, sadece birkaç mitoz içeren masum görünüşlü hücrelerin metastaz ve lokal invazyonu ve rezeksiyon sonrası rekürrensi nedeniyle terminolojik kafa karışıklığı olmaktadır (17). Özellikle G1 tümörlerde karsinoid tümörlerde terim bolluğu mevcuttur; APUDoma, argentaffinoma, enteroendokrin, difüz endokrin sistem tümörü, endokrin tümör, arginofilik hücreli karsinom vb...(18).

Gosset ve Masson 1928'de NET'leri amin alımı ve dekarboksilasyon özelliklerine göre tanımlamıştır (19). Williams ve Sandler karsinoidleri sindirim sisteminin embriyonik bölümlerine göre ön bağırsak (bronkopulmoner, mide, duodenum, biliyer, pankreas), orta bağırsak (jejunum, ileum, apendiks, proksimal kolon), arka bağırsak (distal kolon ve rektum) sınıflamışlardır (20). Arigoni ve arkadaşları tipik karsinoidin büyük pleomorfik çekirdekli, gland benzeri hücre düzenini atipik karsinoid olarak tanımlamıştır. Dünya Sağlık Organizasyonu (DSO-WHO) 1980'de pulmoner nöroendokrin tümörler (pNET) haricindeki tüm NET'leri tanımlamak için karsinoid terimini uygulamaya koymuştur (21).

Travis-WHO sınıflamasında pulmoner NE tümörler dört alt tipe ayırmıştır: düşük grade ve uzun hayat beklentisi olan tipik karsinoid, orta derecede diferansiyasyon gösteren daha saldırgan bir tümör olan atipik karsinoid ve yüksek grade ve kötü prognozlu büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar (BHNEK) ve küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) (22).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation: WHO) 2004 yılında akciğer ve timus neoplazmlarını mitotik indeks ve nekroz durumuna göre üçe ayırdı (**Tablo 1**) (23). Grade 3 NEK'lar başlangıçta lokalize bile olsa metastatik yayılım olabileceğini öngörür. Gastroenteropankreatik (GEP) sistem ekstrapulmoner NEK'ların en sık görüldüğü yerdir (%35–55) (24).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2010 yılında tüm NET'lerin tanımlamasını yeniden yapıldı. Gastrointestinal NET'ler mitoz sayısı ya da Ki67 indeksine göre subgrup-

Grade	Kullanımdaki terminoloji	Mitoz sayısı	Nekroz
G1	Karsinoid	<2	0
G2	Atipik karsinoid	2–10	Odaklar
G3	Kötü diferansiye NEK	> 10	Mevcut

Tablo 2: Gastrointestinal sistem NET'lerin WHO sınıflaması

Grade	Mitoz sayısı	% Ki-67 indeksi
G1	2	<2
G2	2–20	2–20
G3	>20	>20

lara ayrıldı (**Tablo 2**). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015 yılında tümör diferansiyasyon, mitoz oranı ve Ki-67 yi içeren patoloji raporu ile spesifik sınıflamayı önermiştir (25).

Histolojik grade her zaman klinik davranışla korele olmaz; NET'lerin düşük gradeli alt grupları saldırgan ve hızlı büyüyen ve metastaz yapan yüksek gradeli NEK'lar gibi davranabilir (26).

Evreleme

Pulmoner NET'ler için küçük hücre dışı kanser evreleme kriterleri adapte edilmiştir (yedinci TNM evreleme sistemi). Timik ya da ürogenital nöroendokrin neoplazmlar (NEN) için spesifik bir TNM evreleme sistemi yoktur.

Genetik

Nöroendokrin tümörlerin çoğunluğu sporadiktir. Herediter formları multipl endokrin neoplazmi tip 1 (MEN-1) ve MEN-2, (von Hippel-Lindau (VHL) sendromu, nörofibromatozis ve tuberoz skleroz) şeklinde olabilir (27,28).

Pulmoner NET'lerin mutasyonel analizlerinde büyük hücreli NEK'larda FGF2; atipik karsinoidlerde KIT, PTEN, HNF1A ve SMO; KHAK de JAK3, NRAS, RB1 ve VHL1 ve tipik karsinoidlerde SMAD4 mutasyonları şeklinde multipl genetik sapmalar gösterilmiştir (29).

Türleri ve Klinik Özellikleri

Gep-Net (Gastroenteropankreatik-Nöroendokrin Tümör)

GEP-NET'ler 50–60 yaşlarında çoğunlukla rastlantısal olarak başka bir nedenle yapılan cerrahi sırasında tanı konur (30). Semptomatik olursa abdominal rahatsızlık hissi olabilir ve belirsiz ve nonspesifiktir. GEP-NET'ler luminal GI sistem ve pankreatik NET'ler olarak iki alt gruba ayrılır.

Karsinoid Sendrom

Amin ve peptidlerin hipersekresyonundan kaynaklanan karsinoid sendromun varlığı NET tanısını kolaylaştırır. Bağırsak yaygın nöroendokrin hücrelerinin bir parçası olan enterokromaffin ya da Kulchitsky hücreleri, diyetteki triptofandan serotonin sentezlerler (31).

Klasik karsinoid sendrom sulu diyare, bronkospazm, hipotansiyon, flushing, sağ kalp hastalığı gibi serotonin hipersekresyonu ile korole bulgular izlenir (32). Serotonin metabolizması pasajı akciğerlerden olduğu için sol kalp hastalığı nadirdir. İnce barsak tümörlerinden salgılanan serotonin karaciğerde monoaminoksidazlar tarafından inaktive edildiği için karsinoid sendrom gelişmez. Serotonin karaciğerde metabolize edilemezse karsinoid sendrom gelişir. Serotonin metaboliti olan üriner 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) in ve plazma CgA'nın saptanması ile tanı doğrulanır (33). Esansiyel aminoasit olan triptofanın tüketimi neticesinde hipoproteinemi karsinoid sendromda koinsidans olarak bulunur (34). Niasin üretimi de triptofana bağlı olduğu için pellegra benzeri sendrom (diare, dermatit, demans) da niasin eksikliğine bağlı olarak görülür (35).

Genitoüriner Sistemin Nöroendokrin Tümörleri

Bu nadir tümörler böbrek ve mesanede bulunabilir, karın ağrısı, abdominal kitle, kilo kaybı ve hematüri görülebilir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (36). Kadının genital organlarında en sık servikste görülür. Ayrıca over, endometrium, vajina, vulvada görülebilir. Erkeklerde nadir olmakla birlikte prostatta en sık görülür. Testis skrotum ve penis, penil üretrada da görülebilir (37).

Pulmoner Nöroendokrin Tümörler

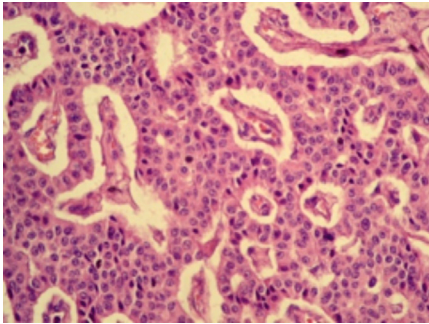
Pulmoner nöroendokrin tümörler (NET) pulmoner neoplazmların nadir görülen bir grubudur. Diğer karsinoid tümörler gibi peptid ve amin üreten nöroendokrin hücrelerden köken aldığı düşünülür. Gastrointestinal sistemden sonra en sık ikinci görüldüğü bölge akciğerlerdir. Akciğer NET'ler tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ve küçük hücreli nöroendokrin karsinom (KHAK) şeklinde prognozu giderek kötüleşen şekilde 4'e ayrılır (38). Klinik olarak biyolojik agresifliğine ve tümörün anatomik lokasyonuna bağlı olarak semptom ve bulguları değişkenlik gösterir (**Tablo 3**) (38). Tipik ve atipik karsinoidleri morfolojik olarak iyi diferansiye NET'lerdir. Organoid büyüme paternleri (rozet, trabeküler, kurdele, fisto, lobuler yuva şeklinde vepalizadik) ve her 2 mm²'de 10 mitozaya kadar ve fokal benekli nekroz alanları izlenir (**Şekil 1, 2**). Spektrumun diğer ucundaki KHAK ve

Tablo 3: Pulmoner NET'lerin sınıflama kriterleri

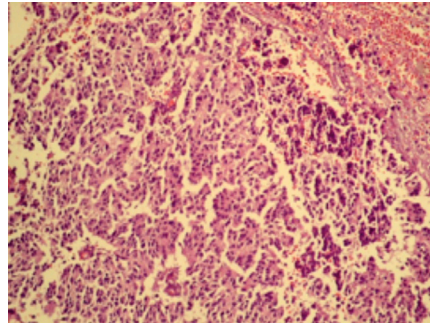
	KHAK	Tipik karsinoid	Atipik karsinoid	BHNEK
Diferansiyasyon grade	Düşük	Orta	Yüksek	Yüksek
Her 10 HPF alanında mitotik sayı (x40)	<2	2–10	>10	>10
Tanı sırasında lenf nodu metastazı	%10–15	%50	%60–80	%60–80
Nekroz	Yok	Fokal	Yaygın	Yaygın
Tanı sırasında metastaz	%3–5	%20–25	%40	%60–70
Sigara ilişkisi	Yok	Var	Var	Var
Paraneoplastik sendrom	+	++	+	++++
Akciğer lokalizasyonu	Santral	Periferik	Periferik	Hiler/perihiler

BHNEK'larda trabeküler ve solid büyüme paternleri, yaygın nekroz ve her 2 mm²'de mitoz sayısı 10'dan fazla olarak izlenir (39,40).

Tipik karsinoidler en benign NET olarak akciğer NET'ların yaklaşık %2'sini oluşturur ve genellikle daha genç hasta popülasyonunda (45–50 yaş) görülür, herhangi bir sigara ilişkisi, cinsiyet yatkınlığı göstermez (41). Santral yerleşimli karsinoidler tekrarlayan enfeksiyonlar, göğüs ağrısı, öksürük, wheezing, dispne, pnömoniye bağlı bulgular verebilir. Periferik yerleşimli karsinoidler ise genellikle asemptomatik kalır ve rastlantısal olarak yakalanırlar (42). GEP-NET'lerin tersine paraneoplastik sendromlar nadir görülür. Karsinoid sendrom ise karaciğer metastazları varlığında görülebilir (43).



Şekil 1: Organoid ve trabeküler paterde tipik karsinoid (H-E, x400JPG) (Patolog Doç. Dr. H. Nur Ürer'in izniyle).



Şekil 2: Solid ve organoid paternde atipik karsinoid (H-Ex200 JPG) (Patolog Doç. Dr. H. Nur Ürer'in izniyle).

Tipik karsinoidlerin tersine atipik karsinoidler, NET'lerin %0.2'sini oluşturur, sigarayla ilişkisi vardır ve sıklıkla erkeklerde görülür (44). Görülme yaşı tipik karsinoidlere göre ortalama 10 yaş fazladır (45). Periferik yerleşimi nedeniyle semptomlar daha geç görülür ve karsinoid sendrom karaciğer metastazının daha sık görülmesi nedeniyle daha fazladır (46).

Spektrumun diğer ucunda olan KHAK daha sık görülür (%20), sigara içimi ile ileri derecede ilişkilidir (47). Hayatı boyunca sigara içmemişlerde görülmesi oldukça nadirdir ve şüphelidir. İleri yaş erkek hastalarda daha sık görülür (ortalama 65 yaş)(48). Yorgunluk dispne, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, ağrı ve hemoptizi en sık görülen semptomlardır. Bilgisayarlı tomografide (BT)'de büyümüş lenf nodları sıklıkla görülür ve tanı esnasında beyin, kemik, karaciğer ve sürrenallerde metastaz sıklıkla görülür. Küçük hücreli akciğer kanserine eşlik eden paraneoplastik sendromlar: uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, Cushing sendromu, otoimmün nöropati ve ensefalomiyelit gibi nörolojik paraneoplastik sendromlar görülebilir (49).

Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar birkaç farklı özelliği dışında KHAK leri ile benzer özelliklere sahiptir. Primer BHNEK lar daha çok periferik yerleşimlidir, KHAK'lerinin aksine tanı sırasında daha sınırlı evrede yakalanabilir (yaklaşık olarak %25, KHAK de %5'den az). Paraneoplastik sendromlar nadirdir ve ortalama yaş 60'dır ve erkeklerde daha sık görülür (50).

Tümör Lokalizasyonu

Pulmoner nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi için BT dahil manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrason, sintigrafi ve pozitron emisyon tomografi gibi birçok görüntüleme metodu kullanılabilir. Nonmetastatik hastalıkta cerrahi yapılacağı için tümör lokalizasyonu mutlaka yapılmalıdır.

Nöroendokrin tümörden şüphelenilen durumlarda ilk seçenek göğüs radyografisidir. Hastaların %90'ında anormal bulgular izlenir (51). Bilgisayarlı tomografi ve MRG daha sensitiftir ve bronkoskopi yapılarak biyopsi alınabilir. Bu tümörler santral yerleşimli, düzgün sınırlı, postobstrüktif pnömoni ve mukus tıkaç görüntüsü veren radyografik bulgular izlenir.

Gastrointestinal endoskopi ile rektal, duodenal, kolonik ve gastrik NET'lara tanı konabilir. İnce barsak tümörlerine başlangıçta intestinal duvara sınırlı olduğu için tanı koymak zor olabilir. Baryumlu grafiler ve BT sonuçsuz kalırsa tümörün hipervasküler olması nedeniyle anjiyografi tercih edilebilir (29). MRG, BT ve ultrason özellikle karaciğer metastazlarını saptamada sensitiftir, ancak ekstrahepatik bölgelerin metastazları için düşük sensitiviteye sahiptirler.

GEP-NEN'lar genellikle somatostatin reseptörleri gösterir. Somatostatini taklit eden oktreotid 123-I ya da 111In radyonüklidleri ile işaretlenir ve somatostatin reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Somatostatin reseptör sintigrafisi primer tümör ve metastazlarını saptamada sensitif bir metoddur (52).

Tümör Belirteçleri

Sıklıkla kullanılan NEN tümör belirteçleri serum CgA ve 5-HİAA dır. 5-HİAA serotonin ürünü ve 24 saatlik idrar örneğinde çalışılır (53). Serum CgA ise serotonin salgılamayan bronşiyal ve rektal tümörleri için tercih edilir ve 5-HİAA'ya göre daha sensitiftir (54).

CgA tanıya yardımcı olduğu gibi, tümör yükü, diferansiyasyonu, sekreatuar aktivitesi, tedavi yanıtı ve sağ kalım ile de ilişkilidir (55). CgA ve 5-HİAA gibi birçok biyoaktif amin ve peptidler NEN'lar tarafından salgılanır, bunlar: 5-hidroksitriptamin, 5-hidroksitriptofan, serotonin, insülin, gastrin, glukagon, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid, büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon, melanosit stimulan hormon, pankreatik polipeptid. Kalsitonin, substans P, pankreastatin vb (56).

Onkolojik Tedavi

NEN'lar komplike ve heterojen bir grup tümör olduğu için multidisipliner yaklaşım gerektirir.

Düşük-Orta NEN'lar

Küratif amaçlı cerrahi, tedavinin ana dayanak noktasıdır. Adjuvan tedavi tartışmalıdır. Cerrahi mümkün değilse veya hastalık yaygın evrede ise hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve semptomları hafifletmek için medikal tedavi gereklidir (57). Cerrahi yaygın durumdaki hastalıkta tümör yükünü hafifletmek, palyatif amaçlı ve hormon üretimini azaltmak için yapılabilir. Mümkünse komplet metastatektomi özellikle karaciğer lezyonları varsa önerilebilir (58).

Nöroendokrin karaciğer lezyonları için diğer seçenekler ise ablatif terapiler, transarteriyel embolizasyon, transarteriyel kemoembolizasyon ve yttrium-90 ile selektif internal radyasyon terapisi olabilir (59). Somatostatin analogları, peptid reseptör radyonüklid terapi (PRRT), düşük doz interferon, everolimus, sunitinib, bevacizumab ve sitotoksik rejimler sistemik, cerrahi dışı tedaviler olarak önerilirler (60).

a. Somatostatin Analogları (SSA)

Peptid hormon somatostatin çok kısa yarı ömrü olduğu için (2–3 dakika) tedavide kullanılmamıştır. Bununla birlikte sentetik uzun ömürlü analogları olan octreotid ve lanreotid GEP tümörleri için onaylanmıştır. İki plasebo kontrollü çalışma (PROMID; Octerotid için ve CLARINET; Lanreotid) ile SSA'lar rezeke edilemeyen düşük dereceli ince barsak NET'ler için önerilmiştir (61). Birinci basamak SSA tedavisinden sonra ilerleyen hastalık için optimal tedavi stratejisi tanımlanmamıştır.

b. Peptid Reseptör Radyonuklid Terapi (PRRT)

GEP-NEN'lar sıklıkla somatostatin reseptörü içerdiği için tanısal gallium ya da indiyum somatostatin PET ile görüntülenebilir. Bir sonraki adım aynı reseptörleri bağlayan yttrium-90 ve/veya lutetium-177 gibi radyoaktif izotopların tedavi amacıyla kullanılmasıdır (62). PRRT tedavisi Amerikada henüz onaylanmamıştır ancak Avrupa ve Asyada lokal düzenlemeler ile uygulanmaktadır. Faz 3 NETTER-1 çalışması ile ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera) ve somatostatin octreotid LAR, sadece octreotid LAR ile karşılaştırılmış, Luthera kohortunda klinik olarak anlamlı ve proresyonsuz hastalıkta ve survide önemli artış izlenmiştir (63).

c. İnterferon Alfa (IFN- α)

IFN- α diyare ve flushing gibi hastalık semptomlarında palyasyon sağlayabilir (64). SSA ve subkutan oktreotid ile kombine tedavilerde 5 yıllık sürvilerde artış görülmüştür. Ancak ateş, titreme, myalji ve myelosüpresyon gibi yan etkileri kullanımı sınırlar (65).

d. Evorilimus

Birçok kanıt rapamisin (mTOR) yolağından anormal sinyaller ile NET gelişimini gösterir (66). Faz II çalışması RADIANT-2 ile mTOR inhibitörü everolimus ve octreotid LAR kombinasyonu ile sadece octreotidin karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi hastalısız sağkalım daha uzun iken istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Hastalık popülasyonu 429 kişi ve oldukça heterojen olması dolayısıyla böyle bir sonuç alındığı şeklinde yorumlanmış ve subgrup analizinde akciğer NET'lerinde kombinasyon tedavisinin etkili olduğu görülmüştür (67).

Randomize faz III RADIANT-3 çalışmasında ileri pNET hastalarında, everolimus plasebo ile karşılaştırılmış ve ortalama hastalısız survi everolimus kolunda 11 ay iken plasebo kolunda 4.6 ay ile yüksek istatistiksel anlamlı çıkmıştır (68). Başka bir faz III çalışması RADIANT-4 ile 302 ilerlemiş progresif akciğer NET'lü ve GI sistem hastala-

rında günde 10 mg everolimus plasebo ile karşılaştırılmış hastalısız survi everolimus ile tedavi edilen grupta 7.1 ay uzamış ve progresyon riski %52 azalmıştır (69).

e. Sunitinib

Sunitinib VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3'ü inhibe eden küçük bir moleküldür. NET'ler VEGF ve VEGFR sunduğu için sunitinib bu hastalarda test edilmiştir. FAZ II çalışmada pNET hastaların %16.7'sinde karsinoid hastaların %2.4'ünde yanıt alınmıştır (70). FAZ III çalışmada günlük 37.5 mg sunitinib plasebo ile karşılaştırılmış, (11.4 aya karşın 5.5 ay ve HR:0.42 $p < .001$) yanıt oranı %9.3 ile metastatik pNET tedavisinde FDA onayı almıştır (71).

f. Bevacizumab

Küçük bir 44 hastalık faz II çalışmasında octreotid ve bevacizumab kombinasyonu, octreotid ve interferon alfa-2b kombinasyonu ile karşılaştırılmış bevacizumab kolunda hastalısız survi ve yanıt oranı daha iyi bulunmuştur (72). Karsinoid hastaları ile 400 olguluk octreotid ve bevacizumabile octreotid ve interferon alfa-2b'nin karşılaştırdığı faz III(SWOG 0518) çalışması ve pNET hastalarında everolimus± bevacizumab faz II çalışması (CALGB 80701) halen devam etmektedir (73).

g. Sitotoksik ajanlar

1. PNET'ler

Bir nitrozüre streptozosin (STZ) PNET'lerde klinik etkinliği gösterilen ilk ajandır. Streptozosinin monoterapi ve diğer ajanlarla kombine tedavilerle ilgili çalışmaları vardır. Kombine tedavilerde yanıt oranı %45–69 arasında değişmekle birlikte hem streptozosinin hem de dakarbazin gibi sitotoksik ajanların kullanımı toksik profilleri ve yan etkileri nedeniyle kısıtlanır (74,75). Oral temozolamid metastatik pNET'lerde etkilidir ve daha az toksiktir. Talidomid, everolimus ve bevacizumab ile kombinasyonları yapılmış ancak en iyi capecitabin ile kombinasyonundan sonuç alınmıştır (yanıt oranı %70, hastalısız survi 18 ay). Capecitabinin temozolamiddenden önce kullanılmasıyla en iyi sonuç alındığı görülür (76).

2. GI-NEN'ler

Düşük veya orta- grade'li gastrointestinal non-pankreatik nöroendokrin neoplazmlarda (non-pNET) kemoterapinin rolü kesin değildir. Genel konsensus kemoterapinin başka seçenek olmadığı zamana saklanması yönündedir. Apendiksin metastatik goblet hücreli tümörlerinde kemoterapi önerilir (77).

3. Bronşiyal ve timik NEN'lar

Tipik ve atipik karsinoidler KHAK'ne göre daha az kemosensitif olmasına rağmen platinum bazlı etoposid kombinasyon tedavisi uygulanır. Temozolamid faz II çalışması ile 36 hastaya verilmiştir ve bronşiyal NEN'larda parsiyel cevap %31, stabil hastalık %31 ve timik NEN'larda satabil hastalık %71 oranında saptanmıştır (78).

Ekstrapulmoner Yüksek Grade Nöroendokrin Tümörler (YGNEK)

Yüksek grade nöroendokrin tümörler nadirdir. GI ve GU sistemde görülür ve yüksek mitotik oran ve progresif davranışları küçük ya da büyük hücreli tümörlere benzer. Tedavi KHAK'ne benzer. Metastatik hastalıkta platinum bazlı kemoterapi verilir yanıt oranı %42–67 ve medyan sürvi 15–19 aydır (79). Temozolamid ikinci basamak tedavi olarak verilebilir. KHAK'lerinde Topotekan ikinci basamak tedavide önerilir. Sunitinib ve everolimus ile klinik çalışmalar devam etmektedir.

Cerrahi ve Endobronşiyal Tedavi

Pulmoner karsinoid hastalarında lenf nodu tutulumu, histolojik derece, tümör yerleşimi ve tümör çapı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır ve önem taşımaktadır. Tümör yerleşimi ve tümör çapı, optimal tedavi stratejisine karar vermede yardımcı olabilecek önemli faktörlerdir. Santral yerleşimli küçük intraluminal pulmoner karsinoidler, metastatik değilse endobronşiyal tedavi veya parankim koruyucu cerrahi rezeksiyon gibi minimal invaziv yöntemlerle tedavi edilebilir. Ancak bu hastalar nüks açısından uzun süreli takiplerle izlenmelidir. Multidisipliner olarak, hastaların parankim koruyucu prosedürler veya anatomik rezeksiyon için uygun olup olmadıkları belirlenmelidir (80,81).

Lokalize akciğer NET hastaları için, cerrahi rezeksiyon, eğer akciğer fonksiyonları yeterli ise tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Durumu tam rezeksiyona izin vermeyen hastalar ve lezyonun tamamen endobronşiyal olduğu düşük grade'li vakalar için, transbronkoskopik rezeksiyon alternatif olabilir.

Cerrahi Rezeksiyon

Hastanın kliniği ve akciğer kapasitesi uygun ise tipik veya atipik akciğer NET Cerrahi, akciğer NET'leri için tercih edilen tedavi ve en iyi iyileşme sağlayan tedavi seçeneğidir. Amaç, tüm tümörün enblok rezeksiyonu ve mümkün olduğunca fonksiyonel akciğerin korunmasıdır. Hastalarda cerrahi rezeksiyon ile birlikte mediastinal lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonu önerilmektedir. Düşük dereceli (tipik) tümörler

için, lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi yerine akciğer koruyucu teknikleri (wedge rezeksiyonu) tercih edilir. Ancak atipik veya kötü diferansiye tümörleri için lobektomi veya gerektiğinde pnömonektomi tercih edilecek cerrahi tedavidir. (82,83) Bronkojenik karsinomlardan farklı olarak tipik akciğer NET'leri submukozal olarak yayılma eğiliminde olmadığından, 5 mm kadar dar bir endobronşiyal cerrahi sınır yeterli kabul edilir, ancak >2 cm histolojik olarak negatif bir akciğer parankimal sınırı tercih edilir. Bunu tespit etmek için intraoperatif frozen çalışılması bu yaklaşımın başarısı için kritik öneme sahiptir. Pozitif cerrahi sınır hastalarda uzun süreli sağkalım bildirilmiş olmasına rağmen (84,85) bu durumda tekrar rezeksiyon tercih edilir (82–86).

Proksimal Tümörlerde Cerrahi Tedavi: Ana bronş veya intermedier bronş polipoid tipik tümörleri için, bronkotomi ile bronş duvarının wedge veya sleeve rezeksiyonu ile distal akciğer parankimi tamamen korunmuş olmasını sağlayan cerrahi tedavilerdir (87). Ancak tümörün bronkoskopik olarak tamamen intralüminal görünmesine rağmen yüksek çözünürlüklü BT'de belirgin ekstralüminal bileşeni olduğu tespit edilen hastaların fazla olması nedeniyle bu cerrahi yöntem nadiren tercih edilmektedir (80).

Daha geniş santral parankimal tutulumu olan tümörler, ciddi distal parankimal hastalığı ve atipik akciğer NET'leri olan hastalarda daha geniş cerrahi (örneğin, lobektomi veya pnömonektomi) gerekmektedir (80).

Periferik Tümörlerde Cerrahi Tedavi: Akciğerin üçte birindeki periferik lezyonlar için ideal cerrahi yaklaşım tartışılmaktadır ve fikir birliği yoktur. Yeterli bir tümörsüz cerrahi sınır elde edilebilirse, <2 cm çapında, iyi diferansiye akciğer NET'lerinin segmental veya hatta geniş wedge rezeksiyonları kabul edilebilir. Segmental bronş ağzını içeren daha santral bir tümör durumunda çoğu zaman lobektomi yapılırken, lokal nüksün düşük olması nedeniyle tipik akciğer NET'leri için daha sınırlı bir rezeksiyonun (örneğin, segmentektomi) kabul edilebilir olduğu öne sürülmektedir (88).

Lenf Nodu Diseksiyonunun Rolü: Tipik akciğer NET'lerinin yüzde 5 ila 20'si ve atipik tümörlerin yüzde 30 ila 70'i lenf bezlerine metastaz yapıyor (89,90). Lenf düğümü örnekleme, iyi diferansiye bronşiyal NET'lerin cerrahisinde önerilir. Mediastinal lenf nodlarının metastatik tutulumu tam (R0) cerrahi rezeksiyon veya uzun süreli iyileşmeyi engellemez (91,92).

Endobronşiyal Tedavi

Endobronşiyal rezeksiyon, kesin tedavi için suboptimal bir yöntemdir, bu nedenle kesin cerrahi rezeksiyon çoğu hasta için tercih edilir. Endobronşiyal lazer rezeksiyo-

nu en iyi santral havayolu obstrüksiyonu olan ve cerrahi tedavi için uygun olmayan hastaların palyatif tedavisi için uygulanmaktadır (80).

Bazı durumlarda, polipoid akciğer NET tamamen intralüminal ve bronkoskopik rezeksiyona müsait görünebilir. Santral yerleşimli, polipoid yapıda, düşük grade'li (tipik) akciğer NET bulunan hastalar için, neodimium katkılı itriyum alüminyum garnet (Nd: YAG) lazeri ile transbronkoskopik rezeksiyon, uzun süreli nüks olmadan sağkalım sağlayabilir (93,94). Tedavi sonrası yakın takip, bronkoskopik rezeksiyonun ayrılmaz bir parçasıdır. İlk iki yılda 6 ayda bir, sonrasında yılda bir defa kontrol değerlendirme yapılmalıdır. Endobronşiyal rezeksiyon için en uygun adaylar polipoid intralüminal tümörü olan, distal tümör sınırını bronkoskopik olarak iyi görülebildiği ve yüksek çözünürlüklü BT ile bronşiyal duvar tutulumu veya lenf bezi metastaz şüphesi bulunmayan hastalardır. Bazen obstrüksiyona neden olan lezyonun endobronşiyal lazer ile bronkoskopik olarak çıkarılması, cerrahın en uygun cerrahi prosedürü planlamasına izin vermek için ameliyat öncesi de faydalı olabilir (95).

Kriyoterapi

Transbronkoskopik kriyoterapi, endolüminal ve tipik NET'lerde tercih edilmektedir. Ancak bronşiyal darlığa yol açabilmesi nedeniyle, cerrahi tedavi uygulanamayan, santral havayolu darlığı olan hastalara palyatif amaçlı uygulanabilecek bir tedavi seçeneğidir (96).

Sonuç

NET'ler heterojen bir grup kanser subtipleridir. Nöroendokrin tabiri benign davranış sergilediği gibi bir anlam ifade etmekle birlikte yanlış yorumlamaya yol açabilir. Ayrıca histolojik olarak grade 1 ve 2 olan, yavaş büyüyen NEN'lar fötal metastazlar yapabilir. Kemoterapötik ajanlar, küçük moleküller ve biyolojik terapiler bu tür tümörlerde gelecek için umut vaat eder.

KAYNAKLAR

1. Kaltsas GA, Besser GM, and Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
2. Modlin IM, Oberg K, and Chung DC. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
3. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.*

4. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-6.
5. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract* 2012.
6. Lewis MA, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine tumor liver metastases. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 973946.
7. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors an institutional experience. *Ann Surg* 2007; 245: 273-81.
8. Wolin EM. The Expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5: 161-8.
9. Patta A, Fakhri M. First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRC NET): review of 8 cases. *Anticancer Res* 2011; 31: 975-8.
10. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 3-7.
11. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-72.
12. Boyce M, Thomsen L. Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2 receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 550-9.
13. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707-12.
14. Bosman FT, Carneim F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010.
15. La Rosa S, Marando A, Sessa F, and Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MAN-ECs) of the gastrointestinal tract: an update. *Cancers* 2012; 4: 11-30.
16. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 2004; 35: 1440-51.
17. Soga J. The term "carcinoid" is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 15.
18. Hajdu SJ, Tang P. A note from history: the saga of carcinoid and oat-cell carcinoma. *Ann Clin Lab Sci* 2008; 38: 414-7.
19. Masson P. Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa. *Am J Pathol* 1928; 4: 181-212.
20. Williams E, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1: 238-9.
21. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20: 126-31.
22. Axiotis CA. The neuroendocrine lung. In: Li Volsi V, Asa SL, editors. *Endocrine Pathology*. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 261-96.
23. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
24. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814-23.
25. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, et al. Neuroendocrine tumors, version 1. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 78-108.

26. Farrell JM, Pang JC, Kim GE, Tabatabai ZL. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer Cytopathol* 2010; 122: 770-8.
27. Gut P, Komarowska H, Czarnywojtek A, Waligorska-Stachura J, Baczyk M, Ziemnicka K, et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19: 176-83.
28. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer* 2017; 24: 315-34.
29. Vollbrecht C, Werner R, Walter RFH, Christoph DC, Heukamp LC, Peifer M, et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer* 2015; 113: 1704-11.
30. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317-22.
31. Levy-Bohbot N, Merlise C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1075-81.
32. Robertson JIS. Carcinoid syndrome and serotonin: therapeutic effects of ketanserin. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 53-8.
33. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: an analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8: 685-90.
34. Graham GW, Unger BP, Coursin DB. Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38: 31-67.
35. Castiello RJ, Lynch PJ. Pellagra and the carcinoid syndrome. *Arch Dermatol* 1972; 105: 574-7.
36. Murali R, Kneale K, Lalak N, Delprado W. Carcinoid tumors of the urinary tract and prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1693-706.
37. Raslan WF, Ro JY, Ordonez NG, Amin MB, Troncso P, Ayala AG, Sella A. Primary carcinoid of the kidney: immunohistochemical and ultrastructural studies of five patients. *Cancer* 1993; 72: 2660-6.
38. Travis W, Brambilla E, Burke A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2015.
39. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26: 1604-20.
40. Schmitt AM, Blank A, Marinoni I, Komminoth P, Perren A. Histopathology of NET: Current concepts and new developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 33-43.
41. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung, an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1628-38.
42. Sánchez de Cos Escuin J. Diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 392-6.
43. de Vries H, Verschuere RC, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 11-25.
44. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Hornall D, Sheppard MN. Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. *Histopathology* 1994; 24: 363-9.

45. Bosman FT, de la Riviere AB, Giard RW, Verhof-stad AA, Cramer-Knijnenburg G. Amine and peptide hormone production by lung carcinoid: a clinicopathological and immunocytochemical study. *J Clin Pathol* 1984; 37: 931-6.
46. Marty-Ane CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 78-83.
47. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C, editors. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
48. Khuder SA, Dayal HH, Mutgi AB, Willey JC, and Dayal G. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer in men. *Lung Cancer* 1998; 22: 15-21.
49. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21: 65-71.
50. Travis WD, Krug LM. Rusch, Large cell neuroendocrine carcinoma. In: Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH, editors. *Textbook of Uncommon Cancer*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 298-306.
51. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, Charneau D, Ducroq X, Kessler R, et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2002; 22: 351-65.
52. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PP, Lamberts SW. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 283-92.
53. Kapoor R, Bhattacharyya T, Gupta R, Mittal BR, Kalra N. A systematic review of management of neuroendocrine tumors: an experience from a tertiary care centre from India. *Clin Cancer Investig J* 2014; 3: 363-72.
54. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 433-55.
55. Chou WC, Chen JS, Hung YS, Hsu JT, Chen TC, Sun CF, et al. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 2014; 34: 5661-9.
56. Ardill JES, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 459-62.
57. Oberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 282-93.
58. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 819193.
59. Harring TR, Nguyen NTN, Goss JA, O'Mahony CA. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 154541.
60. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors—well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8-19.
61. Yao JC, Lagunes DR, Kulke MH. Targeted Therapies in neuroendocrine tumors (NET): clinical trial challenges and lessons learned. *Oncologist* 2013; 18: 525-32.
62. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 179-91.
63. Lopera Sierra M, Kwekkeboom D, Mariani MF, Bodei L, Santoro P, Krenning EP. 1165TiP NETTER-1: first pivotal phase III study evaluating 177Lu-dotatate in midgut neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2014; 25: iv405.
64. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 129-33.

65. Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvesh M, Toumpanakis C, Caplin M. Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 2014; 34: 6601-7.
66. Chan J, Kulke M. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 365-79.
67. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT 2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005-12.
68. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-23.
69. Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, Pommier RF, Raderer M, Tomasek J, et al. Efficacy and safety of everolimus in advanced, progressive, nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of the gastrointestinal (GI) tract and unknown primary: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-4 trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 315.
70. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-10.
71. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-13.
72. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1316-23.
73. Eads JR, Meropol NJ. A new era for the systemic therapy of neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012; 17: 326-38.
74. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762-71.
75. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, Haller DG. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001; 12: 1139-43.
76. Kotteas EA, Syrigos KN, Wasif Saif M. Profile of capecitabine/ temozolomide combination in the treatment of well-differentiated neuroendocrine tumors. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 699-704.
77. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-56.
78. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986-91.
79. Mity E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-5.
80. Thomas FC, Jett RJ, Strosberg RJ. Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Treatment and prognosis. *Uptodate.com* 2020.
81. Reulingad EMBP, Dickhoffab C, Plaisierd PW, Bonjera HJ, Daniels JMA. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review. *Lung Cancer* 2019; 134: 85-95.
82. Terzi A, Lonardon A, Feil B, Spilimbergo I, Falezza G, Calabrò F. Bronchoplastic procedures for

- central carcinoid tumors: clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1196-9.
83. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 301-6.
 84. Lucchi M, Melfi F, Ribechini A, Dini P, Duranti L, Fontanini G, et al. Sleeve and wedge parenchyma-sparing bronchial resections in low-grade neoplasms of the bronchial airway. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 373.
 85. Stefani A, Morandi U, Urgese AL, Rivasi F, Lodi R. Carcinoid tumors of the lung. An analysis of 65 operated cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 607-12.
 86. Morandi U, Casali C, Rossi G. Bronchial typical carcinoid tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 191.
 87. Cerfolio RJ, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Mainstem bronchial sleeve resection with pulmonary preservation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1458.
 88. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Altorki NK, Naunheim KS, Zwischenberger JB, et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 156.
 89. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5-21.
 90. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E, Bora G, Lyberis P, Asioli S, et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 1282-8.
 91. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010; 39: 784-98.
 92. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 662-70.
 93. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1781-5.
 94. Harpole DH Jr, Feldman JM, Buchanan S, Young WG, Wolfe WG. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 50-4.
 95. Schreurs AJ, Westermann CJ, van den Bosch JM, Vanderschueren RG, Brutel de la Rivière A, Knaepen PJ. A twenty-five-year follow-up of ninety-three resected typical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1470-5.
 96. Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-François R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006; 130: 1405-11.

Timik Tümörler

Tuba İnal Cengiz

Giriş

Timus, doğumda 12 ila 15 gram ağırlığında, ergenlikte maksimum 40 gram ağırlığına ulaşan ve daha sonra atrofik bir durumda yaşlanmaya devam eden ön mediya- sten yerleşimli bir organdır. Timus fibröz bir kapsülle sarılmıştır. Kapsül bez içine böl- meler gönderir ve bezi lobuli thymi denilen küçük lobcuklara ayırır. Lobcuklar dışta cortex thymi, içte de medulla thymi denilen farklı yapıdaki iki bölümden oluşur. Timus esasen epitel hücreleri, keratinize epitel hücreleri (Hassall korpuscles), myoid hücreler, timik lenfositler (“timositler”) ve nadiren germinal merkezler oluşturabilen B-lenfositlerden oluşur. Timus, öncelikle dolaşımında salınması üzerine T-lenfositler haline gelen lenfositlerin işlenmesi ve olgunlaşmasında rol oynar (1).

Timik tümörler, anterior mediyastende ortaya çıkan nadir neoplazmlardır ancak anterior mediyastenin en sık görülen tümörüdür. Timik tümörlerin sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün yaptığı sınıflama kullanılmaktadır (**Tablo 1**) (2).

Epitelyal Tümörler

Timik epitelyal tümörler insanda nadir görülür ve anterior mediyastinal kitlelerin %50’sini oluştururlar. Erişkinlerde görülen en sık mediyastinal tümörlerdir ve yılda 100.000’de 0.05 oranında kişide görülürler (3,4). Timoma ve timik karsinom epitel- den köken alan tümörlerdir. Hastalar asemptomatik olup rastlantısal olarak görün- tüleme sırasında tespit edilebileceği gibi, lokal semptomlar ile ya da paraneoplastik bir sendromun semptomları ile de başvuru olabilirler.

Tablo 1: Timik tümörlerin DSÖ sınıflaması

<p>1. Epitelyal tümörler</p> <p>Timoma Tip A Tip AB Tip B1 Tip B2 Tip B3 Lenfoid stroma ile birlikte Mikronodüler timoma Metaplastik timoma</p> <p>Timik karsinom</p> <p>Squamoz hücreli karsinom Bazaloid karsinom Mukoepidermoid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Sarkomatoid karsinom Şeffaf hücreli karsinom Adenokarsinom NUT carcinoma Undifferentiated carcinoma</p>	<p>4. Mediyasteninin germ hücreli tümörleri</p> <p>Seminom Embriyonel karsinom Yolk sac tümörü Koryokarsinom Matur teratom İmmatur teratom Miks germ hücreli tümör Somatik tip solid malignite ile birlikte germ hücreli tümör Hematolojik malignite ile birlikte germ hücreli tümör</p>
<p>2. Nöroendokrin tümörler</p> <p>Tipik karsinoid tümör Atipik karsinoid tümör Large cell nöroendokrin karsinom Small cell karsinom</p>	<p>5. Lenfomalar</p> <p>Primer mediyastinal large B hücreli lenfoma MALT lenfoma Diğer matür B hücreli lenfomalar T lenfoblastik lenfoma/lösemi Anaplastik büyük hücreli lenfoma ve diğer nadir olgun T ve NK hücreli lenfomalar Hodgkin lenfoma Sınıflandırılmamış B-hücreli lenfoma</p>
<p>3. Yumuşak doku tümörleri</p> <p>Timolipom Lipom Liposarkom Soliter fibröz tümör Sinoviyal sarkom Vasküler tümörler (lenfanjiyom, hemanjiyom, epitelooid hemanjiyo endotelilyoma, anjiyosarkom)</p>	<p>6. Mediyasteninin dendritik ve histiyositik hücre tümörleri</p> <p>Langerhans hücreli lezyonlar (timik Langerhans hücreli histiyositoz, Langerhans hücreli sarkom) Histiyositik sarkom Foliküler dendritik hücreli sarkom Interdigitating dendritik hücre sarkom Fibroblastik retiküler hücre tümörü Belirsiz dendritik hücre tümörleri</p>
	<p>7. Myeloid sarkom ve ekstramedüller akut myeloid lösemi</p>

Timik epitelyal tümörlerin sınıflamasında 1999 DSÖ sınıflaması kullanılmaktadır (**Tablo 2**) (5).

Tablo 2: Timik epitelyal tümörlerin sınıflaması		
Levine ve Rosai (6)	Müller-Hermelink ve ark (7)	WHO (5)
Timoma	Timoma	Timoma
Enkapsüle	Medüller tip	Tip A
	Miks tip	Tip AB
Malign tip I	Kortikal predominant	Tip B1
	Kortikal tip	Tip B2
	İyi diferansiye karsinom	Tip B3
Malign tip II	Timik karsinom	Timik karsinom (Tip C timoma)

Timoma

Timomalar mediastinal neoplazmaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur. Her yaşta görülebilmekle birlikte en çok 40–60 yaşları arasında görülür Cinsiyet dağılımı yaklaşık olarak eşittir. İlk kez Rosai ve Levine tarafından 1976 yılında timomaların timik epitelyal hücrelerden köken aldığı belirtilmiş ve benign kapsüle (noninvaziv) ile malign invaziv şeklinde sınıflandırılması yapılmıştır (6). Yapılan çalışmalar sonrası 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği sınıflama sonuçları ön görmede başarılı bulunmuştur, 2015 yılında revize edilmiştir (5) (**Tablo 3**).

Hastaların %30'u asemptomatiktir. Lokalizasyon ilişkili semptomlar; anterior mediastinal kitleye bağlı tümörün büyüklüğü ve komşu organlar üzerindeki etkileri ile ilişkilidir (örneğin, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, frenik sinir felci). Bazı hastalar superior vena cava sendromu ile başvurmaktadır (8). Plevral veya perikardiyal efüzyon, ciddi bir bulgudur; dissemine hastalığın en sık görülen bulgusudur (9).

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü timomalarda histopatolojik sınıflandırması	
Tip A	Birkaç Lenfositin eşlik ettiği ve ya lenfositsiz, az miktarda nükleer atipi gösteren oval veya içsi hücreli timoma
Tip AB	Lenfositten zengin olup, Tip A ve B'nin özelliklerini taşıyan.
Tip B1	Normal timus aktivitesine sahip lenfositten zengin, bazı alanlarda medulla içeren
Tip B2	Lenfositlerden zengin, ancak medüller farklılaşma odakları az belirgin ya da yoktur
Tip B3	Temel olarak yuvarlak ya da çok köşeli epitel hücrelerinden oluşmaktadır lenfosit +/- Atipi +/-
Tip C	Timus dokusuna benzemeyen ve belirgin şekilde atipi içeren tiptir. Lenfosit içermez eğer varsa matürdür ve plazma hücreleri ile karışıktır.

Timomalar, en yaygın myastenia gravis (%30–50) olmak üzere çeşitli paraneoplastik sendromlarla ilişkilidir (**Tablo 4**). Miyastaneia gravis(MG) olan hastaların %15'inde timoma vardır (10). MG yaygın semptomlar diplopi, ptoz, disfaji, halsizliktir. Myastenia gravisli timomalı hastaların prognozları daha iyi olduğu görülmektedir. Bu durum MG ilişkili nöromusküler semptomların hastaları erken tanıya götürebildiği ile ilişkilendirilmiştir (8,11).

Timoma evrelemesinde sıklıkla Masaoka evreleme sistemi kullanılmaktadır (**Tablo 5**) (12). Ancak Amerika Kanser Komitesi (AJCC) TNM evrelemesinin sekizinci basımı sonrası ortak veri platformu oluşturmak adına TNM evrelemesinin kullanılmasını önermektedir (**Tablo 6**). 8. TNM 01 ocak 2018 itibarı ile timik malignitelere kullanıma başlanmıştır. Evre I-III timoma hastalarının 5 yıllık sağkalımı %85 iken evre IV hastalarda bu oran %65 dir. Yaklaşık %50 hastanın ölümü timoma ile ilişkili değildir. Myastenia gravis ilişkili ölüm oranı %20 dir (13,14).

Anterior mediyastende lezyonu olan hastada laboratuvar (solunum fonksiyon

Tablo 4: Timoma ile ilişkili paraneoplastik sendromlar

Nörolojik ve nöromusküler	Miyastenia gravis, polimiyozit, sensörinöropati, nöromyelitis optica, Isaac sendrom, Eaton Lambert sendromu, stiff person sendromu
Hematolojik	Agranülositoz, hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, kırmızı hücre aplazisi
Dermatolojik	Alopesi areata, pemfigus, skleroderma, oral liken planus, vitiligo
Endokrin	Addison hastalığı, cushing sendromu, panhipoputitizm, tiroidit
Diğer	Myokardit, nefrotik sendrom, romatoid artrit, sarkoidoz, hepatit, gastrointestinal psödoobstruksiyon, ülseratif kolit, kazanılmış hipogamaglobulinemi

Tablo 5: Masaoka evreleme sistemi

Evre I	Mikroskopik ve makroskopik olarak kapsül invazyonu içermeyen kapsüllü tümör.
Evre II	Ila: mikroskopik transkapsüler invazyon IIb: mediyastinal yağlı doku makroskopik invazyonu
Evre III	Komşu organlarda makroskopik invazyon (perikard, büyük damarlar ve/veya akciğer) IIIa: büyük damar invazyonu olmaksızın IIIb: büyük damar invazyonu ile birlikte
Evre IV	IVa: Plevral ve/veya perikardiyal yayılım IVb: Lenfojen ve/veya hematojen metastaz

Tablo 6: Sekizinci TNM timoma evreleme			
Primer tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümör yok		
T1	Tümör kapsülü bozmuş veya mediastinal yağ doku invazyonu olması T1a: mediastinal invazyon olmaksızın T1b: tümör mediastinal plevraya direk invazyonu olması		
T2	Tümörün perikarda direk invazyonu olması		
T3	Akciğer, brakiosefalik ven, vena cava superior, frenik sinir, göğüs duvarı veya ekstraparikardiyal pulmoner arter veya vene tümörün direk invazyonu olması		
T4	Aort, intraperikardiyal pulmoner arter, myokard, trakea, özefagus tümörün direk invazyonunun olması		
Rejyonel lenf nodu (N)			
Nx	Lenf nodu değerlendirilemiyor		
N0	Rejyonel lenf nodu yok		
N1	Peritimik lenf nodu metastazı		
N2	Servikal lenf nodları veya derin intratorasik lenf nodu metastazı		
Metastaz (M)			
M0	Plevral, perikardiyal veya uzak metastaz yok		
M1	Plevral, perikardiyal veya uzak metastaz var M1a: plevral veya perikardiyal nodül M1b: pulmoner intraparankimal nodül veya uzak organ metastazı olması		
Evre I	T1a,b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3	N0	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	N0 – N1	M1a
Evre IVB	Herhangi bir T	N2	M0 -M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

testleri, hemogram, beta hcg, alfa feta protein, tiroid fonksiyon testleri) ve görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi, toraks manyetik rezonans görüntüleme (timik kist düşünülüğünde daha potent), pozitron emisyon tomografisi)tetkikleri planlanır.

Herhangi bir cerrahi işlem öncesi timomadan şüphelenilen tüm hastalarda myastenia gravis açısından değerlendirilmek üzere serum antiasetilkolin reseptör antikor düzeyi incelenmelidir (15).

Bilgisayarlı tomografi; lezyonun özelliklerini, anatomik yapıyı, komşu organlar ile olan ilişkisini değerlendirmek için önemlidir. İodine kontrastı tolere edemeyen hastalarda MR endikasyonu vardır. MR sinyal patern değişiklikleri ve PET BT görüntüleri birlikte değerlendirildiğinde timoma ve timik karsinom ayrımı yapılabilir. PET BT; iyi diferansiye timomalarda genellikle negatif iken, karsinomalarda yüksek pozitiflik gösterir. PET BT uzak metastaz taraması yapması açısından da önemlidir (16,17).

Anterior mediyastende timus yatağında iyi tanımlanmış lezyonda, tümör markerları negatif, sistemik semptom yok, adenopati yok ise timik tümör benzeri lezyon olduğu düşünülüyor ise tanı ve tedavide ilk adım komplet rezeksiyon cerrahidir, tanısal işleme gerek yoktur. Eğer tümör rezektabl değil ise ya da hasta için cerrahi kontrendike ise (yaş/komorbidite) tedavi için doku biyopsisi (iğne biyopsi/açık biyopsi) gereklidir (18).

Timik tümörlerde komplet cerrahi rezeksiyon en etkili yöntem olduğu için, bütün hastaların lezyonları, uzman bir ekip tarafından dikkatlice incelenmelidir. Komplet cerrahi eksizyon, Masaoka evre I ve II ile seçilmiş evre III hastalıkta tercih edilmelidir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi eksizyon, ilerlemiş evre III ve evre IV'de seçilmiş vakalarda önerilmektedir. Lokal nükslerde reoperasyon öncesi neoadjuvan tedavi verilmelidir (19).

Cerrahi tedavi timusta tam bir rezeksiyon içermelidir. Geleneksel median sternotomi veya torakoskopik/robotik yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli cerrahi yaklaşımlar mevcuttur (20). Timoma tanılı 2835 hastanın incelendiği retrospektif çalışmada VATS (videoasisted thoroscopic surgery) timektomi ile sternotomi kıyaslanmış; VATS grubunda 5 yıllık sağkalım %97.9 saptanmıştır. Genel sağkalım açısından her iki cerrahi yöntem arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Meta analize göre VATS timektominin açık cerrahiye göre hastalarda güvenli ve benzer sonuç verdiği sonucuna varılmıştır (23).

Bir timoma veya timik karsinomu tamamen rezeke etme yeteneği, invazyon derecesi ve / veya tümörün bitişik yapılara yapışması da dahil olmak üzere tümörün derecesi ile belirlenir (21). Perikardın yanı sıra eşlik eden akciğer parankimi rezeksiyonu histolojik olarak negatif sınırlarla tam bir rezeksiyon sağlamak için bazen gerekli olabilir. Uzun süreli sağkalım olasılığı cerrahi rezeksiyonun tamlığına bağlıdır. Komplet rezeksiyon uygun olmayan hastalarda multimodal terapi planlanmalıdır (preoperatif kemoterapi, postoperatif radyoterapi) (20). Unrezektabl olgularda (uzak plevra veya perikard metastazı, rekonstrüksiyon yapılamayan büyük damar invazyonu, kalp ve trakea invazyonu) kemoradyoterapi hem semptom kontrolü hemde uzun sağkalım

açısından önerilen tedavidir ancak hasta seçimine göre (evre, performans, komorbite) tek başına semptom palyasyonu amaçlı torakal radyoterapi ya da tek başına kemoterapi uygulanabilir.

Kemoterapi; potansiyel rezeke edilebilir olgularda preoperatif, rezeke edilemeyen hastalarda, metastatik hastalarda, rekürren hastalığı olanlarda tedavi bileşeni olarak rol oynar. Pozitif marjlı rezeke edilmiş timik karsinomlu hastalar için, lehine kanıtlar zayıf olmasına rağmen, postoperatif radyoterapi (PORT) sistemik kemoterapiyle desteklenebilir (20). Sistemik tedavide en sık kullanılan ve ulusal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerdiği rejim siklofosfamid (500 mg/m² intravenöz [IV] 1.gün), doksorubisin (50 mg/m² IV 1. gün), ve sisplatin (50 mg/m² IV 1. gün) rejimidir (CAP) ve 3 haftada bir tekrarlanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde; metastatik ve progresif timoma tanısı olan CAP tedavisi almış 29 hasta ile yapılmış çalışmada komplet yanıt sırasıyla %50 ile %10 olarak saptanmış. Ortanca sağkalım 38 ay saptanmıştır. CAP dışında, sisplatin-etoposide, prednizolon ile birlikte CAP, karboplatin-paklitaksel, sisplatin-doksorubicin-vincristin-siklofosfamid, etoposide-ifosfamide-sisplatin rejimleri de kullanılabilir (20). Octreotid tedavisi, octreotid görüntülemesi pozitif hastalarda veya karsinoid sendrom semptomları gösteren hastalarda kullanılabilir. Pembrolizumab, timomalı hastalarda immün ilişkili yan etkiler nedeniyle önerilmektedir. Sunitinib, timomalı hastalarda c-kit mutasyonu olmadığından önerilmemektedir (25,26).

Definitif radyoterapi unrezektabl hastada, inkomplet rezeke edilmiş invaziv timoma veya timik karsinomu olan hastalarda veya lokal ileri hastada kemoterapi ile cerrahi tedavi sonrasında uygulanır. Unrezektabl olan hastada 60–70 Gy dozda verilmelidir. Adjuvan tedavi de; R0 rezeksiyon uygulanmış olan hastada 45–50 Gy, R1 rezeksiyonda 54 Gy, R2 rezeksiyonda 60–70 Gy dozda uygulanır. Palyasyon amaçlı uygulamada ise 8 Gy/gün, 20 Gy/5 fraksiyon, 30 Gy/10 fraksiyonda uygulanabilir (20). Evre I (Masaoka evre 1–2) opere kapsül invazyonu olmayan hastalarda PORT düşük nüks riski nedeni ile uygulanmaz ancak mediastinal yağ veya plevra tutulumu varsa rekürrens riski yüksek olduğundan uygulanır. Evre II-III (Masaoka evre 3) hastalarda lokal rekürrens riski yüksek olduğu için PORT önerilir.

Rezektabl hastalar primer tedavi sonrası 2 yıl süresince 6 ayda bir, sonrasında 10 yıl yıllık kontrolde izlenmelidirler (27).

Timik Karsinom

Timik karsinomun, timomadan farklı bir morfolojisi ve biyolojisi vardır, daha agresif seyirlidir. Lobüler timoma yapısına sahip değildir ve diğer organlarda görülenlere benzer olarak karsinom özellikleri ile karakterizedir. Stromalarında birçok lenfosit

görülebilmesine rağmen, bunlar B hücre tipinde ve olgun T hücre tipindedir. Timik karsinomda, timomada bulunan olgunlaşmamış T hücreli lenfositler yoktur. Karsinoma ve timoma eşzamanlı olarak bulunabilir veya önceden mevcut olan bir timoma içinde 10 ila 14 yıl aradan sonra karsinom gelişebilir, bu durum kombine karsinom olarak adlandırılır(28). Timik karsinomlarda, timomalardan farklı olarak atipi, nekroz ve mitoz gözlenir.

Timik karsinomlar timik epitelinin değişim varyasyonuna göre farklı histolojik alt tiplere ayrılır. Histolojik sınıflamada Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması kullanılır (2) (**Tablo 7**). En sık squamoz hücreli karsinom ve undiferansiye formu görülür (26).

Timik karsinomların evrelemesinde de Masaoka evreleme sistemi ve AJCC TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (**Tablo 5, 6**) (12,20). Timik karsinoma DSÖ'nün sınıflamasında tip C kategorisindedir ve MG ile ilişkisi yoktur, paraneoplastik sendromlar izlenmez (5).

Timik karsinomlarda da timoma ile benzer şekilde komplet rezeksiyon yapılan hastalarda, inkomplet rezekte edilen hastalara veya unrezektabl hastalara göre daha iyi prognoz gözlenmektedir. R0 rezeksiyon yapılmış hastalarda 5 yıllık sağkalım %60

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Timik karsinomda subtipler

Squamoz hücreli karsinom	
Basaloid karsinom	
Mukoepidermoid karsinom	
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	
Sarkomatoid karsinom	
Şeffaf hücreli karsinom	
Adeno karsinom:	Papiller adeno karsinom
	Timik karsinom, adenoid kistik karsinom benzeri özellik içeren
	Musinöz adenokarsinom
	Adenokarsinom, NOS
NUT karsinom	
Undiferansiye karsinom	
Diğer nadir timik karsinomlar:	Adenosquamöz karsinom
	Hepatoid karsinom
	Timik karsinom, NOS
Kombine timik karsinom	

civarında saptanmıştır (31). Evre I-III timik karsinomlu hastalarda (Masaoka evre I - III), lokal nüks riski, timoma hastalarına göre daha yüksektir. Rezeke edilmiş timik karsinom için PORT uygulaması maksimum lokal kontrol sağlar (29–31). Ancak komplet rezeksiyon uygulanmış R0 evre I timik karsinom da adjuvan tedavi önerilmez (32). Pozitif bir marj veya rezidüel hastalık varlığında, lehine kanıtlar zayıf olmasına rağmen, PORT sistemik kemoterapi ile desteklenebilir. Evre IV (Masaoka evre IV) timik karsinom da PORT kullanımı, lokal semptomların palyasyonu ile sınırlandırılmalıdır (9). Radyoterapi dozları timoma da kullanılan dozlar ile benzerlik göstermektedir (20).

Timik karsinomda kemoterapiye yanıt oldukça zayıftır. NCCN tarafından birinci basamak sistemik tedavide karboplatin-paklitaksel kemoterapisi önerilmektedir; çünkü klinik çalışmalarda yüksek yanıt oranı saptanmıştır (genel yanıt oranı %22–%36).

Check point inhibitörleriyle immünoterapi, çeşitli malignitelerin tedavisinde hızla büyük bir tedavi yöntemi haline gelmektedir. Yapılmış faz II çalışmada, daha önce en az bir kez sistemik tedavi almış metastatik timik karsinom tanılı 40 hasta iki yıl kadar pembrolizumab ile tedavi edilmiş. Tedaviye yanıt oranı %22.5 saptanmış, ortalama sağkalım süresi 22 ay tespit edilmiş. İki hastada miyokardit (grade 3–4) olmak üzere altı vakada immün ile ilişkili ciddi yan etkiler görülmüş (33). NCCN 2019 güncellemesinde ciddi immün ilişkili yan etki görülmekle birlikte ikinci basamak tedavi olarak pembrolizumab kategori 2A olarak önerilmektedir (9).

Timusun Nöroendokrin Tümörleri

Primer timik maligniteler arasında, nöroendokrin tümörler (NET), timik tümörlerin %2–5'ini oluşturan en az görülen subtiptir (34) Primer timüs karsinoid tümörü; tüm karsinoid tümörlerin yaklaşık %0.4'ünü oluşturur. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanında 33 yıllık 160 hastalık incelemede; ortalama yaş 57,

Tablo 8: DSÖ timik NET morfolojik sınıflaması

Tipik karsinoid tümör (düşük grade)	<2 mitoz/2 mm ² Nekroz yok
Atipik karsinoid tümör (intermedier grade)	≥2 ile 10 mitoz/2 mm ² ve/veya Nekroz
Large cell nöroendokrin karsinom (high grade)	>10 mitoz/2 mm ²
Küçük hücreli karsinom (high grade)	>10 mitoz/2 mm ²

erkek kadın oranı 3: 1 olarak tespit edilmiş. Hastalık, sırasıyla vakaların %27, %36 ve %28'inde timusa, lokal olarak invaziv (veya bölgesel lenf nodlarını içeren) veya uzak metastatik olarak sınırlıydı. Histolojik olarak, tümörler sırasıyla %58, %10 ve %12 oranında iyi farklılaşmış, orta derecede farklılaşmış veya kötü farklılaşmış / anaplastik olarak sınıflandırılmıştır (35).

Timik NET olan hastaların %25'in üstünde multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1) izlenmektedir. MEN1 hastaları arasında timik NET'ler yaklaşık yüzde 3 ila 8 oranında gelişir (36,37). Eşlik eden endokrinopatiler arasında Cushing sendromu (ektopik adrenokortikotropik hormon salınımı), hiponatremi (uygunsuz antidiüretik hormon salınımı veya atrial natriüretik peptik ürünü), akromegali (ektopik GHRH [growth hormon salınımını sağlayan hormon]) nadir olarak görülebilir (38,39).

Timik nöroendokrin tümörlerin sınıflamasında 2015 yılında DSÖ'nün yayınladığı sınıflama kullanılmaktadır (**Tablo 8**) (2).

Somatostatin reseptörleri, NET'lerde (primer timikler dahil) ve malign timik epitelial tümörlerde aşırı eksprese edilir (40). Görüntüleme ve radyolojik evrelemede; İndiyum-111 (111-In) pentetreotid taraması (OctreoScan) veya Gallium Ga-68 DOTATATE PET taraması gibi radyo-etiketli somatostatin analoglarını kullanarak somatostatin reseptör bazlı tanısall görüntüleme, bu tümörleri tanımlamak ve tedavi yönetimi için uygun yöntemlerdir. Octreotid ve lantreotid, somatostatin reseptör pozitif saptanan hastalarda tümör kontrolü sağlamaktadır (40,41). Evrelemede Masaoka evrelemesi, sekizinci TNM kullanılabilir.

Primer tedavisi cerrahidir. Lokalize (evre I-II) ve lokorejyonel (evre IIIA/B) timik nöroendokrin tümörler, genellikle tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Komplet rezeksiyon edilmiş ve R0 rezeksiyon ise adjuvan tedavi eklenmesine gerek yoktur. İnkompakt rezeksiyon yapılmış veya cerrahi sınırı pozitif veya unrezektabl tümörlerde radyoterapi +/- kemoterapi tedavisi için sınırlı data mevcuttur. Sistemik tedavi sadece lokal unrezektabl tümörlerde önerilir (20).

KAYNAKLAR

1. Shields TW, The thymus. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;2359-67.2323-62.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke EP, et al. Tumours of the thymus: WHO classification of tumors of the thymus. In: *WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart* (Eds), IARC Press, Lyon, France 2015
3. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schuller H, Hirner A, Grohe C, Muller-Hermelink HK, Huhn D. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003;82:69-76.
4. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860-9.

5. Rosai J. *Histological Typing of Tumours of the Thymus*, 2nd ed, Springer, Berlin, 1999
6. Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. In *Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, fascicle Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1976:34–161.*
7. Marino M, Müller-Hermelink HK. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 407:119.
8. Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. *Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. Ann Surg* 1999; 230:562.
9. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-management-of-thymoma-and-thymic-carcinoma> 26.05.2019
10. Kondo K, Monden Y. *Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. Ann Thorac Surg* 2005;79:219
11. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. *Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. Neurology* 2002; 59:1844.
12. Masaoka A. *Staging system of thymoma. J Thorac oncol* 2010; 5:S304-312.
13. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z. *Standard outcome measures for thymic malignancies. J Thorac Oncol.* 2011 Jul;6(7 Suppl 3):S1691-7.
14. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition: springer international publishing;2017:1-1032.*
15. Cata JP, Lasala JD, Williams W, Mena GE. *Myasthenia Gravis and Thymoma Surgery: A Clinical Update for the Cardiothoracic Anesthesiologist. J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Jul 29. pii: S1053-0770(18)30574-3.
16. Abdel Razek AA, Khairy M, Nada N. *Diffusion-weighted MR imaging in thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification and clinical staging. Radiology* 2014; 273:268.
17. Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, et al. *Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. Lung Cancer* 2014; 86:5.
18. Petranovic M, Gilman MD, Muniappan A, et al. *Diagnostic Yield of CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy for Diagnosis of Anterior Mediastinal Masses. AJR Am J Roentgenol* 2015; 205:774.
19. Port JL, Ginsberg RJ. *Surgery for thymoma. Chest Surg Clin North Am* 2001;11:421.
20. *National Comprehensive Cancer Network guidelines version 2.2019. Access 26.05.2019*
21. Davenport E, Malthaner RA. *The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg* 2008; 86:673.
22. Xie A, Tjahjono R, Phan K, Yan TD. *Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. Ann Cardiothorac Surg.* 2015 Nov;4(6):495-508.
23. Agatsuma H, Yoshida K, Yoshino I, et al. *Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy Versus Sternotomy Thymectomy in Patients With Thymoma. Ann Thorac Surg.* 2017 Sep;104(3):1047-1053.
24. Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC, et al. *Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1994; 12:1164.
25. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. *Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol.* 2018 Jun 15:JCO2017773184
26. Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. *Thymoma and thymic carcinoma: molecular pathology and targeted therapy. J Thorac Oncol.* 2010 Oct;5(10 Suppl 4):S286-90.
27. Marom EM. *Imaging thymoma. J Thorac Oncol* 2010;5:S296-303.

28. Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1469.
29. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149:95.
30. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Thorac Oncol* 2017; 12:734.
31. Litvak AM, Woo K, Hayes S, et al. Clinical characteristics and outcomes for patients with thymic carcinoma: evaluation of Masaoka staging. *J Thorac Oncol*. 2014 Dec;9(12):1810-5.
32. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer*. 2009 Dec 1;115(23):5413-20.
33. Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19:347.
34. Chaer R, Massad MG, Evans A, et al. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1733.
35. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg* 2010; 251:1117.
36. Gibril F, Chen YJ, Schrump DS, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1066.
37. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2603.
38. Jansson JO, Svensson J, Bengtsson BA, et al. Acromegaly and Cushing's syndrome due to ectopic production of GHRH and ACTH by a thymic carcinoid tumour: in vitro responses to GHRH and GHRP-6. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:243.
39. Okada S, Ohshima K, Mori M. The Cushing syndrome induced by atrial natriuretic peptide-producing thymic carcinoid. *Ann Intern Med* 1994; 121:75.
40. Guidoccio F, Grosso M, Maccauro M, et al. Current role of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy in diagnosis of thymic masses. *Tumori* 2011; 97:191.
41. Nilsson O, Kölby L, Wängberg B, et al. Comparative studies on the expression of somatostatin receptor subtypes, outcome of octreotide scintigraphy and response to octreotide treatment in patients with carcinoid tumours. *Br J Cancer* 1998; 77:632.

Hiperkalsemi

Tuba İnal Cengiz

Giriş

Hiperkalsemi; malignitesi olan olgularda yaygındır ve %20–30 oranında gözlenir (1). Hem solid organ tümörlerinde hem hematolojik malignitelerde ortaya çıkar. Kanser ilişkili hiperkalsemi en sık meme kanseri, renal maligniteler, akciğer kanseri ve multipl myelomda görülür (2). Hiperkalsemi ortaya çıkmış malign hastalarda prognoz kötü seyirlidir. Hiraki ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada 1149 akciğer kanserli hastada hiperkalsemi %6 oranında saptanmış. Hiperkalsemi saptanan hastalar lokal ileri veya metastatik hastalık olarak tespit edilmiş. Sırasıyla squamoz hücreli (%51) adenokarsinom (%22) ve küçük hücreli (%15) akciğer kanseri sorumlu bulunmuş. Medyan sağkalım birkaç ay saptanmış (3).

Patofizyoloji

Kanser ilişkili hiperkalseminin oluşması için dört adet mekanizma mevcuttur:

1. Tümörden Paratiroid hormon benzeri peptid (PTHrP) salınımı
2. Lokal sitokin salınımı olan osteolitik metastazlar (osteoklast aktive edici faktörler dahil)
3. Tümör kaynaklı 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) üretimi
4. Tümörden ektopik parathormon(PTH) salgılanması

Tümörden Paratiroid Hormon Benzeri Peptid (PTHrP) Salınımı

Metastatik olmayan solid tümörü olan hastalar ve bazı non hodgkin lenfoma hastalarında hiperkalseminin en sık nedeni PTHrP salınımı olmasıdır. Aynı zamanda malignitenin humoral hiperkalsemisi (HHM) olarak da adlandırılır ve kanser ilişkili hiperkalsemisi olan hastaların %80'inde PTHrP artmıştır (4). Humoral hiperkalsemi en sık squamoz hücreli karsinom (akciğer, baş boyun) veya böbrek, mesane, meme ve overyan kanserlerde izlenir (7).

PTHrP, çok çeşitli nöroendokrin, epitel ve mezoderm türevli dokularda eksprese edilen normal bir gen ürünüdür. Paratiroid hormonla ilişkili peptit ve parathormon arasındaki sekans homolojisinin temeli; PTHrP amino terminal ucundaki ilk 13 aminoasidin, PTH ile neredeyse aynı olmasına dayanmaktadır (8). Bu homolojinin sonucu olarak PTHrP, PTH ile aynı PTH-1 reseptörüne bağlanır ve böylece benzer postreseptör yollarını aktive eder. Bu, PTHrP'nin, kemik rezorpsiyonunda ve distal tübüler kalsiyum yeniden emiliminde ve proksimal tübüler fosfat taşınmasının inhibisyonunda artış dahil, bazı PTH hareketlerini taklit etme kabiliyetini açıklar (5). Molekülün ilk 13 amino asidinden sonra yapısal ayrışma, PTH'den immünolojik olarak ayırt edilebilirliğini sağlar. PTHrP'nin 1,25-dihidroksivitamin D üretimini uyarması PTH'dan daha düşüktür (5). Sonuç olarak, PTHrP bağırsak kalsiyum emilimini arttırmaz. HHM hastalarında, kemikten dolaşım içine büyük bir kalsiyum akışıyla sonuçlanan, kemik rezorpsiyonu vardır. Bu, böbreğin kalsiyumu temizleyebilme yeteneğinin azalması ile birlikte, HHM'de ortaya çıkan çarpıcı hiperkalsemi ile sonuçlanır. Bu nedenle, HHM'deki hiperkalsemi, PTHrP'nin böbrek ve kemik üzerindeki kombine etkilerinden kaynaklanmaktadır (9).

Laboratuar tetkiklerinde yükselmiş serum PTHrP düzeyi, çok düşük veya baskılanmış PTH, normal ya da düşük serum 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi saptanır (1,5). PTHrP düzeyleri hastada tedaviye yanıtı belirlemede ve bifosfonatlara cevabı tahmin etmede kullanılabilir. 12 pmol/L'nin üzerindeki serum PTHrP konsantrasyonları sıklıkla hem hiperkalsemideki daha küçük bir azalma hem de 14 günlük tedavi süresince hiperkalseminin tekrarlaması ile ilişkili bulunmuştur (10).

Osteolitik Metastaz

Osteolitik metastazlar, kanser ilişkili hiperkalsemi vakalarının %20'sini oluşturmaktadır (6). Kemik metastazı olan bazı solid organ tümörlerinde ve multipl myelomda tümör hücreleri tarafından lokal osteolizin uyarılması ile oluşur. Bu mekanizma ile en sık meme kanserinde görülür(1).

Osteolitik metastazlarda gözlenen kemik yıkımına; tümör hücrelerinin doğrudan bir etkisi olmaksızın öncelikle osteoklastlar aracılık eder. Tümörler osteoklast

üretimini ve lokal olarak lokalizasyonu uyaran birçok faktör üretir, böylece iskelet rezorpsiyonu ve hiperkalsemi artar (11). Düşük veya baskılanmış serum PTH düzeyi, düşük veya normal serum 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi, düşük veya normal serum PTHrP seviyesi, iskelet metastazı veya kemik iliği infiltrasyonu saptanması ile tanı konulur.

Tümör Kaynaklı 1,25-Dihidroksivitamin D (kalsitriol) Üretimi

Artan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol), Hodgkin lenfomada hemen hemen tüm hiperkalsemi vakalarının ve non- Hodgkin lenfomalı olguların yaklaşık üçte birinin nedenidir(12). Sarkoidoz ve tüberküloz gibi kronik granülomatöz hastalıklardaki hiperkalsemi de kalsitriol artışı ile ilişkilendirilmiştir.

Normal bireylerde, 25-hidroksivitamin D (kalcidiol) 'ün 1,25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol, D vitamininin en aktif metaboliti) dönüşümü, PTH'nin fizyolojik kontrolü altında olan böbrekte 1-hidroksilaz yoluyla gerçekleşir. Lenfomada 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin baskılanmaması, m<lign lenfosit ve makrofajlar aracılığıyla ekstrarenal 25-hidroksivitamin D nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümü gerçekleşir.

Ektopik Parathormon (PTH) Salınımı

Bilinen bir malignitesi olan, kalsiyum ile PTH düzeyleri artmış ve Tc99m sestamibi sintigrafisiyle paratiroid adenomu olmadığı gösterilmiş hastalarda maligniteye bağlı ektopik PTH salımından şüphelenilmelidir. Ektopik PTH üretimi bir küçük hücreli akciğer kansinomluda ve bir skuamöz hücreli akciğer kanserli olguda gösterilmiştir (13).

Klinik

Hastaların semptomları kalsiyum düzeyi ve yükselme hızına göre farklılık göstermektedir (1,2). Maligniteye bağlı hiperkalseminin en erken bulguları gastrointestinal, renal ve nörolojik bulgularıdır. Akciğer kanserli hastalarda hipoalbuminemi de sık görülebildiğinden düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanması önemlidir (düzeltilmiş kalsiyum= $[[4\text{-serum albümin}]\times 0,8] + \text{serum kalsiyum düzeyi}$) (14).

Serum kalsiyum düzeyi <12 mg/dl (3 mmol/l) olan hastalar genellikle asemptomatikler veya depresyon, kabızlık, yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar gözlenebilir. Serum kalsiyum düzeyi 12–14 mg/dl (3–3,5 mmol/l) arası olan ve akut yükseliş izlenen hastalarda poliüri, polidipsi, dehidratasyon, anoreksi, bulantı, kas güçsüzlüğü izlenebilir. Sistemlere göre semptomlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir (1,2).

Tablo 1: Hiperkalseminin klinik bulguları

Gastrointestinal	Nörolojik
Anoreksi, bulantı, kusma	Konsantrasyon azalması
Konstipasyon	Konfüzyon
Pankreatit	Yorgunluk
Peptik ülser	Stupor, koma
Renal	İskelet-kas
Poliüri	Kas güçsüzlüğü
Polidipsi	Kemik ağrısı
Nefrolitiazis	Osteopeni - osteoporoz
Nefrokalsinozis	Kardiyovasküler
Distal renal tubuler asidoz	QT aralığında kısalma
Nefrojenik diyabetes insibitus	Bradikardi
Akut ve kronik böbrek yetmezliği	Hipertansiyon

Tanı ve Tedavi

Malignite ilişkili hiperkalsemi düşünülen hastalarda serum albümin, üre, kreatin düzeyleri, PTH, PTHrP, elektrolitler, serum 1,25 dihidroksivitamin D bakılması önerilmektedir.

Hiperkalsemi tedavisinde en önemli hedef hidrasyon ve kalsiyum seviyelerini normale döndürmektir. Hiperkalseminin acil tedavisinde kalsiyumun böbreklerden geri emilimini engellemek için ekstrasellüler sıvı hacminin genişletilmesini sağlayacak olan hidrasyon ilk adımdır. Hastanın kardiyak fonksiyonları da gözönüne alınarak 200–300 ml/saat serum fizyolojik infüzyonu başlanmalı, idamede infüzyon miktarı saatte 100–150 ml idrar çıkışı olacak şekilde ayarlanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra tedaviye loop diüretigi olan furosemid eklenebilir. Furosemid kalsiyumun geri emilimi engelleyerek etki eder. Furosemid ile hastanın hipovolemiye girmemesine dikkat edilmelidir (6).

Kalsitonin; osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azaltır ve böbrekten kalsiyum reabsorpsiyonunu inhibe ederek kalsiyum atılımını artırır (15). Kalsitonine, intramüsküler veya subkutan yoldan 12 saatte bir 4 U/kg dozunda başlanması önerilir, başlangıç dozu yeterli olmazsa 6 saatte bir 6–8 U/kg'a kadar doz artırılabilir. İntranasal uygulanan kalsitoninin etkili olmadığı gösterilmiştir. Birkaç çalışmada da kalsitoninin kanser ilişkili hiperkalsemi tedavisinde sadece akut dönemde etkili olduğu bildirilmiştir (16).

Tedaviye başladıktan sonraki 48 saat içinde reseptör down regülasyonu nedenli taşiflaksi gelişmesi kalsitoninle ilgili tedavi kısıtlayıcıdır. Bu tedavinin etkililiği glukokortikoidlerle ve bifosfonatlar kombine edilerek artırılabilir (17,18).

Bifosfonatlar; osteoklastları inhibe eder, bu hücrelerde apoptozisi indükler, kemiğe bağlanır, osteoklastik rezorpsiyonu ve osteolizi inhibe eder. Pamidronat ve zoledronik asit hiperkalsemi tedavisinde kullanılan bifosfonatlardır. Pamidronat 60-90 mg/4 saat infüzyon şeklinde uygulanır. Üçüncü kuşak bifosfonat olan zoledronik asit, pamidronattan 10 kez daha düşük dozda uygulanır; normokalsemi oranı, nüks zamanı, hiperkalsemi kontrol süresi açısından daha üstündür. Zoledronik asit 4 mg/15 dk infüzyon ile uygulanır, dirençli vakalarda böbrek fonksiyonları normal ise en az yedi gün sonra tekrarlanabilir (19). intravenöz bifosfonatlar genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, grip benzeri semptomlar (ateş, eklem ağrıları, miyalji, yorgunluk, kemik ağrısı), oküler iltihaplanma (üveit), hipokalsemi, hipofosfatemi, bozulmuş böbrek fonksiyonu, nefrotik sendrom, çene osteonekrozu, atipik femur kırıkları (uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda) gibi yan etkiler gözlenebilir (20).

Kanser ilişkili hiperkalsemi tedavisinde zoledronik asit klinik denemelerde, 4.5 mg/dL (400 mikromol/L) kadar yüksek serum kreatinin konsantrasyonları olan hastalarda da katılım için uygun bulunmuştur (32). Kreatin yüksekliği olan hastalarda yeterli hidrasyon ve düşük dozda ve/veya daha yavaş infüzyon hızı (30 ila 60 dakika boyunca 4 mg zoledronik asit, dört saatte 30 ila 45 mg pamidronat) ile risk minimize edilebilir.

Glukokortikoidler intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltmaları ve artmış kalsitriol üretimi olan hastalarda (kronik granüloamatöz hastalığı örn. Sarkoidoz, nadiren lenfomalı hastalarda) 1,25 dihidroksivitamin D üretimini azaltmaları ile etkinlik gösterir. Bu amaçla glukokortikoidler (örneğin, 20 ila 40 mg/gün dozunda prednizon), genellikle iki ila beş gün içinde serum kalsiyum konsantrasyonlarını azaltacaktır.

1997'de, birbirinden bağımsız iki araştırma grubu tarafından, kemik yıkımını engelleyen ve osteoprotegerin (OPG) olarak isimlendirilen yeni bir protein bulunmuştur (21). Daha sonra bu konudaki çalışmalar hızlanarak fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha keşfedilmiştir. Bunlardan, reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür (22). Osteoprotegerin, spesifik olarak RANKL'ye bağlanır, böylece osteoklastların farklılaşmasını önler ve apoptozisi artırır, matür osteoklastların sayısını azaltarak kemik rezorpsiyonunu bloke eder. Denosumab; nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur (23). 120 mgdozda subkutan yol ile dört haftada bir uygulanır. Denosumab, bifosfonatların aksine, böbrek tarafından itrah olmaz ve bunun bir sonucu olarak, kronik böbrek hastalığı olan

hastalarda, bisfosfonatların dikkatle kullanıldığı veya kontrendike olduğu hastalarda kullanımında herhangi bir kısıtlama yoktur. Multipl miyelom, hiperkalsemi ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatinin 2.5 ila 5.7 mg/dL) denosumab uygulaması ile 2–4 gün içinde böbrek fonksiyonunda iyileşme ile birlikte serum kalsiyumunu düşüştüğü gözlenmiştir (24,25). Bu nedenle, denosumab, belirgin böbrek yetmezliği veya böbrek yetmezliği ile komplike olan hiperkalsemi tedavisinde rol oynayabilir.

Kanser ilişkili hiperkalsemi tedavisinde kalsiyum içermeyen dializat ile hemodiyaliz etkili bir yöntem olmakla birlikte son çare olarak değerlendirilmelidir. Diyalize, ciddi malignite ile ilişkili hiperkalsemisi olan ve böbrek veya kalp yetmezliği olan hastalar gibi hidrasyonun güvenle uygulanamadığı durumlarda öncelikli olarak düşünülebilir (26).

KAYNAKLAR

1. Stewart AF. *Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med* 2005; 352:373.
2. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, et al. *Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. Cancer Med* 2016; 5:2091.
3. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. *Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. Lung Cancer* 2004; 43:301.
4. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG. *Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcaemia. Lancet* 1992; 339:164.
5. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, et al. *Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1603.
6. Horwitz MJ et al. *Non-Parathyroid Hypercalcemia. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th ed, Rosen CJ (ed), Wiley –Blackwell and The American Society for Bone and Mineral Research. 2013. 562*
7. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, et al. *Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1268.
8. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. *Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N Engl J Med* 1990; 322:1106.
9. Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, et al. *Parathyroid hormone-related protein-(1--36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1525.
10. Gurney H, Grill V, Martin TJ. *Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. Lancet* 1993; 341:1611.
11. Quinn JM, Matsumura Y, Tarin D, et al. *Cellular and hormonal mechanisms associated with malignant bone resorption. Lab Invest* 1994; 71:465.

12. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993; 82:1383.
13. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lungcancer in a patient with hypercalcemia. *J ClinEndocrinol Metab* 1989; 68:976-81.
14. Ralston SH, Gallcher SJ, Paatel U, et al. Cancer associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience of 126 patients. *Ann Intern Med* 1990; 112:499-504.
15. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 1981; 95:192.
16. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:18.
17. Ljunghall S. Use of clodronate and calcitonin in hypercalcemia due to malignancy. *Recent Results Cancer Res* 1989; 116:40.
18. Chevallier B, Peyron R, Basuyau JP, et al. [Human calcitonin in neoplastic hypercalcemia. Results of a prospective randomized trial]. *Presse Med* 1988; 17:2375.
19. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558.
20. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous
21. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997 89: 309–319.
22. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 199;. 93: 165–176.
23. Hu MN, Glezerman I, Leboulleux S, et al. Denosumab for the treatment of biphosphonaterefractory hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 2013;31: (suppl: abstr e20512).
24. Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14:e207.
25. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med* 2012; 156:906.
26. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996; 72:424.

Dispne

Tuba İnal Cengiz

Giriş

Dispne bireyin solunumunu güçlükle sürdürdüğünün farkında olmasıdır. Dispne fizyolojik, psikolojik, sosyal, çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda fizyolojik ve davranışsal yanıtlar olarak ortaya çıkar. Dispne veya nefes darlığı, hava açlığı, artmış nefes alma çabası, göğüs gerginliği, hızlı nefes alma, eksik soluma veya boğulma hissi olarak tanımlanan çok sayıda somatik algıyı kapsar (1). Nefes darlığı, terminal dönem kanseri olan hastaların son altı ayında en sık rastlanan semptomdur (2). Amerikan Torasik Derneği (ATS) akciğer kanserinin tüm evrelerinde nefes darlığı prevalansının %55–87 arası olduğunu bildirmiştir (3). Dispne; akciğer kanseri tanısı olan hastalarda tanı anında yaklaşık %25–%40'ında görülmektedir (4). Terminal dönem kanser hastalarında dispne, sağkalımın kısalması ile ilişkili bir semptomdur. Bir çalışmada dispne varlığının, 30 günden az medyan sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5,6). Acil servise dispne ile başvuran kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan yaşam süresi 12 hafta olarak belirlenmiş, akciğer kanserinde bu sürenin 4 haftaya indiği gösterilmiştir (7).

Semptom kontrolü sağlayabilmek için etyoloji tespiti önemlidir (**Tablo 1**) (8).

Dispnenin tanımlanması için ilk basamak, onaylanmış bir semptom değerlendirme ölçeği ile hastanın değerlendirilmesine dayanır. Görsel analog skala, borg dispne skalası, edmonton semptom tanışama ölçeği en sık tercih edilenlerdir(9). Laboratuvar test (pulse oksimetre, solunum fonksiyon testleri.. vs) ve görüntüleme çalışmaları dispnenin varlığını veya ciddiyetini tespit etmede yardımcı değildir. Bununla birlikte,

Tablo 1: Akciğer kanseri hastalarında dispne nedenleri	
Hava yolu	Tümör ile dıştan bası Endobronşiyal tümör Obstrüktif akciğer hastalığı (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı [KOAH], Astım)
Parankim	Tümör, metastaz Lenfanjitik yayım Pnömoni/atelektazi Amfizem
Plevra	Plevral tutulum Plevral efüzyon
Vasküler sistem	Pulmoner emboli / Tümör embolisi Süperior vena cava sendromu
Nöromüsküler sistem	Diyafragmatik tutulum (Direk tümöral veya frenik sinir tutulumu) Paraneoplastik sendromlar (Myastenia gravis, Eaton-Lambert send) Malnutrisyon
Tedavi ilişkili	Radyasyon pnömonisi/fibrozis Kemoterapiye sekonder pnömoni Kardiyomiyopati
Ekstrapulmoner	Perikardiyal efüzyon/tamponad, Koroner hastalık Anemi

bu tür araştırmalar hastanın dispne nedenini belirlemeye yardımcı olup tedavi müdahalelerinin seçiminde yol gösterici olabilir (10).

Dispneli hastaya uygun yaklaşım beklenen yaşam süresine göre belirlenmelidir. Akciğer kanserinde nefes darlığının giderilmesinin en doğru ve en iyi şekli, bu semptomu neden olan primer hastalık ve komplikasyonlarının tedavisiyle edilmesidir. Primer hastalığın optimal tedavisine rağmen solunum sıkıntısı devam edenlerde tedavi mutlaka bu semptomun kendisine ve ona katkıda bulunan faktörlere odaklanmalıdır(11). Semptomatik tedavi başlıca dört temel başlıkta incelenebilir:

1. Oksijen tedavisi
2. Farmakolojik tedavi
3. Non farmakolojik tedavi
4. Palyatif sedasyon

Oksijen Tedavisi

Günümüzde oksijen tedavisi, akciğer kanserinde ve diğer kanserli hastalarda nefes darlığının tedavisi için önemli ve önerilen bir destektir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kor pulmonale ve konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda oksijenin semptomatik yararıyla ilgili çalışmalar yüz güldürücü olmakla birlikte, genellikle restriktif solunum yetmezliği şeklinde seyreden akciğer kanserine bağlı nefes darlığında oksijen desteğinin yararlı olmadığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır (5). Hipoksemisi olmayan hastalarda nazal mukozaya uygulanan sürekli gaz akımının trigeminal sinir (V2 dalı) üzerinden etki göstererek nefes darlığı algılamasının azalttığı gösterilmiştir (12). Günümüzde hipoksemisi olmayan kanser ilişkili dispne de oksijen tedavisi önerilmemektedir. American College of Chest Physicians'ın (ACCP) kanıta dayalı kılavuzunda, istirahatte ya da minimal aktiviteyle hipoksemik olan, ileri evreli hastalığı bulunan olgularda oksijen uygulaması önerilmektedir (13).

Farmakolojik Tedavi

Opioidler

Opioid agonistlerin sistemik olarak verilmesi, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda dispnenin semptomatik tedavisi için en iyi bilinen farmakolojik tedavi stratejisidir (14). Opioid reseptörleri merkezi olarak, medulla oblongata'daki solunum kontrol merkezlerinde ve periferik olarak, hava yollarında ve akciğer parankiminde bulunur. Dispne de opioid etkisinin çoğu merkezi yollar üzerinden olmaktadır. Periferik olarak etki edebilecek olan nebulize opioidler de incelenmiştir, ancak veriler dispnenin rahatlaması için inhale opioidleri desteklemek için yetersizdir (15).

Dispne tedavisinde opioidler ; santral güdünün baskılanması, egzersiz ve istirahatte oksijen tüketiminin azaltılması, nefes darlığının santral algısının değiştirilmesi ve azaltılması, pulmoner vazodilatasyon- pulmoner arter basıncının düşürülmesi, hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıtın baskılanması olmak üzere beş mekanizma ile etkinlik sağlar (16,17). Morfin, diğer opioidlere göre en çok çalışılan ilaçtır. Opioidlerin dispne tedavisinde türü, optimal dozu ve verilmiş yöntemi tam olarak belirlenmemiştir (17). En önemli nokta hastanın daha önce opioid kullanıp kullanmadığının bilinmesidir. "Tedaviye düşük dozda başlamak, dozu yavaş artırmak" en çok dikkat edilmesi gereken prensiptir (8). Kullanılan opioidler ve dozları **Tablo 2'**de gösterilmiştir (8).

Şiddetli dispneyi yönetebilmek için ilk başta günlük total dozun %10–20'si her saat başı verilebilir ya da doz her 24 saatte bir %25–50, bazen de %100 oranında,

Tablo 2: Birinci basamak tedavi: Opioidler ve doz şeması

İlaç	Doz	Doz aralığı
Morfin sülfat	2.5 mg – 5 mg oral	4 saatlik aralıklar ile
Oksikodon	2.5 mg – 5 mg oral	4 saatlik aralıklar ile
Hidromorfon	0.5 mg – 1 mg oral	4 saatlik aralıklar ile

semptomlar kontrol altına alınıncaya kadar artırılabilir. Genç hastalarda, duruma göre, total dozun iki katıyla tedavi başlatılabilir. Beraberinde ciddi KOAH, kronik akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarda doz %50 oranında azaltılarak başlatılmalıdır. Çok ciddi ve şiddetli nefes darlığı olan, özellikle yaşamının son döneminde bulunan olgularda sürekli infüzyon gerekebilir. Doz titre edilerek başlatılmalıdır; başlangıçta kümülatif dozun %50'si ilk saatlerde verilebilir. Başlarken bu ajanların yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Opioid tedavisinde oluşabilecek yan etkiler bulantı, kusma, ağız kuruluğu, sedasyon, mental durumda bozulma, konstipasyon, uykuda oksijen desatürasyonu, respiratuar depresyon sıralanmaktadır. Bunların en önemlileri olan konstipasyon ve bulantı hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozar. Hastalar opioidlerin konstipasyon dışındaki bütün yan etkilerine 1–2 hafta içinde tolerans geliştirirler. Bu yüzden opioid verilen bütün hastalar konstipasyonu önlemek için etkili barsak rejimleri ve laksatiflerle en baştan, eşzamanlı olarak tedavi edilmelidir (11,18,19). Dispne tedavisi için standart opioid dozları, yavaş salımlı dozlarla değiştirilerek ve en düşük dozdan başlanarak 8–12 saatlik aralarla verilebilmektedir (11,20). Bu noktada önemli olan, hastaya ve nefes darlığının derecesine göre bir doz planının oluşturulmasıdır.

Solunum depresyonu; hastanın dakikada 8–10 solunum yapması veya solunum sayısının kendi bazal değerlerinin altına düşmesi ile karakterizedir. İlk bulgu uykuya meyil olarak gözlenir. Uyku apnesi olanlar, santral sinir sistemi depresanı kullananlar, karbondioksit yüksekliği olan hastalar, serum kreatinde artış olanlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar riskli hasta grubundadır. Hastada solunum depresyonu, oksijen saturasyonu ile korele değildir. Dispne palyasyonunda sistemik opioid kullanımının solunum depresyonu yapıp yapmadığını inceleyen 11 çalışmanın sistematik derlemesinde; sadece 2 adet çalışmada (dihidrokodein, oral morfin) arter kan gazında karbondioksit basıncı artışı saptanmış, ancak hiçbir çalışmada, opioid kullanımı ile ilişkili aşırı mortalite bulunmamıştır (16,20–22).

Nebülize opioidlerin sınırlı sistemik emilimi vardır, bu da dispneyi sistemik uygulamadan daha az yan etkiyle giderebilecekleri hipotezine yol açsa da bu uygulama hakkında yeterli veri yoktur (15). İnhal morfin, plazma zirve düzeyine 10 dakikada ulaşır; biyoyararlanımı %9–35 arasında değişir (23).

Benzodiyazepinler

Benzodiazepinler, dispne ve özellikle şiddetli dispnede sık görülen bir özellik olan anksiyete olduğunda tedaviye önemli bir katkı sağlar (24). Opioidlerin anksiyolitik etkisine hızla tolerans gelişir ve bu nedenle benzodiazepin grubu ilaçlar özellikle yaşamın son döneminde, hastalığa bağlı korku ve anksiyete için çok yaygın biçimde kullanılmaktadır (8,14). Benzodiazepin kullanım dozları **Tablo 3**'de verilmiştir.

Bronkodilatörler

Terminal kanseri ve dispnesi olan hastaların büyük bir bölümünde sigara öyküsü veya KOAH vardır. Potansiyel olarak geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesi ve yönetimi tüm dispneik kanser hastalarında uygundur. Bir çalışmada akciğer kanserli 57 hastanın yaklaşık yarısının hava yolu obstrüksiyonu lehinde bulgu saptandığı ancak sadece dördünün uygun bronkodilatör tedavisi aldığı gösterildi (25). Her ne kadar çalışma küçük ve gözlemsel olsa da, daha sonra bronkodilatör tedavisi alan hastaların yarısında dispne yakınmalarında önemli bir azalma görmüştür.

Diüretikler

Son dönem kalp yetmezliği veya lenfanjitis karsinoması olan dispneik hastalarda akciğer konjesyonunun azaltılmasında sistemik loop diüretik uygulaması yararlı olabilir. Nebulize furosemid, terminal hastalarda dispnenin semptomatik tedavisinde mekanizması tam bilinmemekle beraber klinik rahatlama sağladığı gözlenmiştir(26).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, dispnenin semptomatik iyileştirilmesi için kullanılmaz. Bununla birlikte, dispnenin altta yatan nedenlerinin tedavisinde etkili bir şekilde yardımcı olabilecek KOAH alevlenmeleri, glukokortikoide duyarlı malign hastalarda (örn., Lenfoma, timoma), tümör ile ilişkili venacava superior sendromu, radyasyon pnömonitisi, kemoterapinin neden olduğu pnömoni ve pulmoner lenfanjit karsinoması gibi bazı durumlar vardır (11,16).

Tablo 3: Benzodiyazepin doz şeması

İlaç	Doz	Doz aralığı
Lorazepam	0.5 – 1 mg oral	6 – 8 saat ara ile
Diazepam	5 – 10 mg oral	6 – 8 saat ara ile
Klonazepam	0.25 – 2 mg oral	12 saat ara ile

Non Farmakolojik Tedavi

Nefes darlığı hissini hafifletmek için kullanılan genel destekleyici önlemler şunlardır:

- Gevşeme teknikleri ve psikososyal destek (27),
- Aktivite düzeyinde değişiklik yapılması ve hastaların ve ailelerinin özerkliğini arttırmak için banyo yardımcılarının ve tekerlekli sandalyelerin kullanılması.
- Yüzünde soğuk hava üfleyen bir fanın kullanılması: Yüz bölgesinde bulunan mekanoreseptörlerin uyarılması veya cilt yüzeyinde sıcaklığın düşürülmesi trigeminal sinirin 2. ve 3. kolunu uyarır, bu durum nefes darlığı üzerinde santral inhibisyon oluşturur ve dispne algısı azalır (28)
- Göğüs duvarı ve intrapulmoner vürmalı titreşim ve mekanik emme-söndürme cihazları (29) (sekresyonları mobilize etmekte zorluk çeken hastalar için)

Semptom ortaya çıkışından, algılanmasına ve yorumlanmasına kadar çeşitli patofizyolojik faktörleri ele alan dispneye yönelik multidisipliner bir yaklaşım **Tablo 4'**de gösterilmiştir.

Tablo 4: Dispne tedavisinde multidisipliner yaklaşım
Semptom üretimini minimize edin
Egzersiz eğitimi (alt veya üst ekstremitelerde dayanıklılık eğitimi, nöroelektrik kas stimülasyonu)
Solunum teknikleri (büyük dudak solunumu, diyafragmatik solunum)
Maksimum beslenme
Oksijen tedavisi
Semptom algısını azaltıcı yöntemler
Yüze soğuk hava üfleyen fan
Dikkat dağıtma stratejileri (görüntü, bilişsel-davranışçı terapi, akupunktur, müzik, rehberli görüntü)
Solunum yolu afferent sinirlerinin uyarılması (göğüs duvarı titreşimi)
Farmakoterapi (opioidler)
Semptom etkisini azaltıcı yöntemler
Enerji koruyucu tutum (duruş ve ergonomiye dikkat)
Konaklama stratejileri (yaşam düzenlemelerinde değişiklik, sıkça dinlenme)
Semptom deneyimini değiştirme
Alevlenmeler için eylem planı hazırlama
Duygudurum / anksiyete bozukluğunu tedavi edin

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon ile dispnenin rahatladığını destekleyen kanıtlar vardır, ancak çalışmaların çoğu öncelikle veya sadece KOAH'lı hastaları içerir. Pulmoner rehabilitasyon egzersiz eğitimi, psikososyal destek, beslenme tedavisi ve diyafragma ve takip edilen dudak solunumu gibi kendi kendini yönetme stratejilerini içerir. Pulmoner rehabilitasyon, sonuçları başlangıç olmasına rağmen, akciğer kanserli hastalarda egzersiz toleransını ve psikolojik parametreleri de artırabilir (30–32).

Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İlerlemiş kanserli olgularda noninvaziv mekanik ventilasyonun kullanımıyla ilgili güçlü kanıtlar vardır. Kanserli hastalarda ilerleyici kas güçsüzlüğünün bulunması noninvaziv ventilasyondan yarar sağlanabileceğini akla getirmiştir. İlerlemiş solid kanserli ve solunum yetmezlikli hastalarla yapılmış randomize kontrollü çalışmada noninvaziv ventilasyonu, oksijen tedavisi ve opioid ihtiyacı ile karşılaştırıldığında, dispneyi daha iyi kontrol ettiği gösterilmiştir. Akut solunum sıkıntısı bulunan kanserli hastalarda noninvaziv ventilasyonun etkin bir solunum desteği sağladığı düşünülmektedir (33).

Palyatif Sedasyon

Yaşamın sonundaki hastalar arasında, dispne bazen standart önlemlerle alınamayan ciddi bir sıkıntıya neden olur. Bu gibi durumlarda, bilinç kaybına ulaşmak için titre edilen dozlar da dahil olmak üzere, rahatsızlığın giderilmesine orantılı palyatif sedasyon kullanımı kabul edilebilir bir stratejidir. Palyatif sedasyon, hastanın bilinç düzeylerini azaltarak refrakter semptomlar konusundaki farkındalığını azaltmak için bir opioid olmayan ilacın kullanılması anlamına gelir. Refrakter semptomlar, uzman multidisipliner ekip tarafından değerlendirilen, tedavi edilen ve konvansiyonel semptom yönetimine cevap vermeyen semptomlardır. Midazolam, hızlı etki gösteren kısa yarı ömürlü bir benzodiazepindir ve genellikle palyatif sedasyon için kullanılan ajandır (10).

KAYNAKLAR

1. *Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:321.*
2. *Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. J Clin Oncol 2011; 29:1151.*
3. *The Official Statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors. Dyspnea mechanism assessment and management: A consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 321-40.*

4. Hyde L, Hyde CI. *Clinical manifestations of lung cancer. Chest* 1974; 65:299.
5. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, et al. *Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. Cancer* 1995; 75:2613.
6. Suh SY, Choi YS, Shim JY, et al. *Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study. Support Care Cancer* 2010; 18:151.
7. Von Roenn JH, Paice JA. *Control of common nonpain cancer symptoms. Semin Oncol* 2005; 32: 200-210.
8. Thomas JR, Von Gunten F. *Management of dyspnea. J Support Oncol* 2003; 1: 23-34.
9. Watanabe SM, Nikolaichuk C, Beaumont C, et al. *A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. J Pain Symptom Manage* 2011; 41:456.
10. Deborah Dudgeon, MD, FRCPC. *Assessment and management of dyspnea in palliative care. Apr 2019 www.uptodate.com*
11. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. *Palliative care in lung cancer:ACCP evidence-based clinical practise guideline (2nd edition). 2007; 132:368-403.*
12. Liss HP, Grant BJ. *The effect of nasal flow on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1285.
13. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. *American Collage of chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Chest* 2010; 137: 674-91.
14. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al. *An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:912.
15. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. *Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. Life Sci* 2000; 66:2221.
16. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS et al. *The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer* 2008; 16: 329-37.
17. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. *The effect of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomised double-blind controlled trial. Ann Oncol* 1999; 10: 1511-4.
18. Courtesy of Kathleen Broglio, DNP, MN, ANP-BC, ACHPN and Russell K Portenoy, MD. *Additional data from: National Comprehensive Cancer Network., Version 2.2016*
19. Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, et al. *Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. South Med J* 1991; 84: 229-34.
20. Clemens KE, Klaschik E. *Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 473-81.
21. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. *Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. Support Care Cancer* 2009; 17:367.
22. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. *Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? J Palliat Med* 2008; 11:204.
23. Ferraresi V. *Inhaled opioids for the treatment of dyspnea. Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 319-20.
24. Clemens KE, Klaschik E. *Dyspnoea associated with anxiety--symptomatic therapy with opioids in combination with lorazepam and its effect on ventilation in palliative care patients. Support*

- Care Cancer 2011; 19:2027.
25. Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995; 89:291.
 26. Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, et al. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:424.
 27. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, et al. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999; 318:901.
 28. Wong SL, Leong SM, Chan CM, et al. The Effect of Using an Electric Fan on Dyspnea in Chinese Patients With Terminal Cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34:42.
 29. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005623.
 30. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD003793.
 31. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:912.
 32. Riesenber H, Lübke AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients--a prospective study. *Support Care Cancer* 2010; 18:877.
 33. Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.

Akciğer Kanserinde Aciller: Büyük Hava Yolu Darlığı

Ayperi Öztürk

Giriş

Akciğer kanserinde trakea ve her iki ana bronştan oluşan büyük hava yolu darlığı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ancak gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir (1). Epidemiyolojik çalışmalarda akciğer kanserinde artan sayıda büyük hava yolu darlığının neden olduğu komplikasyonlar (dispne, atelektazi, obstruktif pnömoni vb.) bildirilmiştir (2). Hastaların yaklaşık %20–30’unda hava yolu darlığına bağlı bu komplikasyonlar oluşmakta ve %40’ında ölüm lokal progresyona bağlı gelişmektedir (3,4). Tedavi altında ya da sonrasında da %30–50 oranında lokal nüks görülmektedir (3). Malign havayolu darlığının en sık nedeni hava yoluna komşu tümörün direk invazyonudur. Akciğer kanseri alt tiplerinden en sık skuamöz hücreli karsinom, daha sonra sırasıyla büyük hücreli karsinom ve adenokarsinoma büyük hava yolu darlığına neden olur (5).

Bu bölümde akciğer kanserine bağlı büyük hava yolu darlığı yönetimi ele alınacaktır.

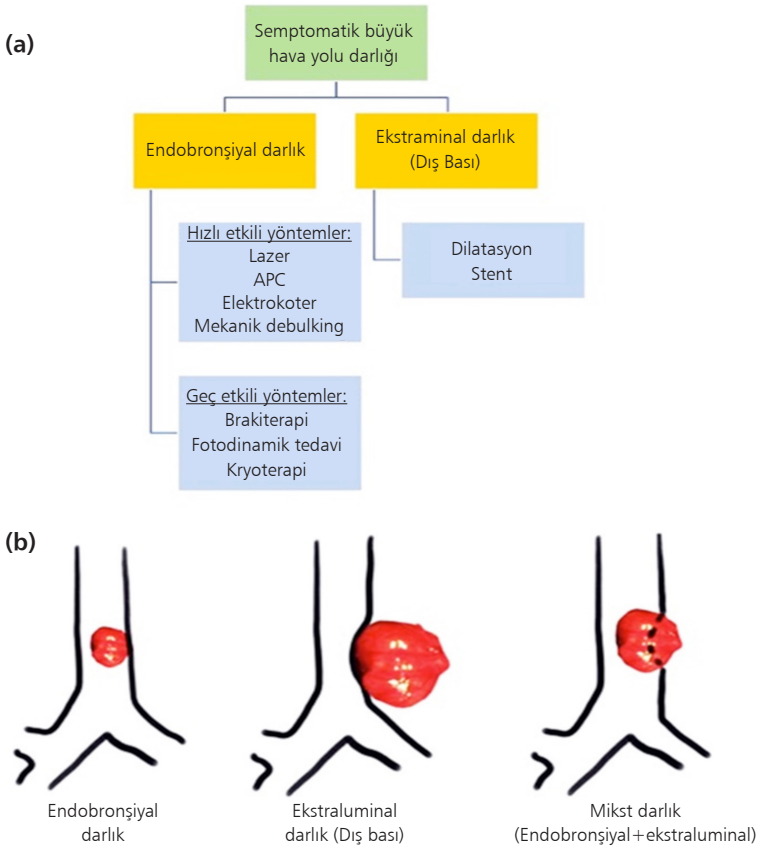
Malign Büyük Hava Yolu Darlığı Yönetimi

Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetimi zordur. Malign büyük hava yolu darlıklarında tedaviler çoğu zaman palyatiftir. İlk yapılacak iş güvenli solunumu sağlamaktır. Sonrasında uygun tedavi modellerinden biri seçilir. Tutulumun yeri ve darlığın şiddetine göre göğüs hastalıkları uzmanı, medikal onkolog, radyasyon

onkoloğu, anesteziist, kulak burun boğaz uzmanı, göğüs cerrahisi ve girişimsel bronkoskopisti içeren multidisipliner ekip yaklaşımı gerektirir.

Hastalar sıklıkla progresif nefes darlığı, öksürük, hemoptizi ya da obstruktif pnömoniyle ilişkili bulgularla başvurmaktadır. Uygulanacak tedavilerin amacı solunum fonksiyonlarını iyileştirmek, mortaliteyi önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır (6–8). Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji (ACCP) kanıta dayalı klinik uygulama rehberinde de inoperabl akciğer kanseri ve semptomatik hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda, dispne, öksürük, hemoptizi ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla mekanik veya termal ablasyon, brakiterapi veya stent yerleştirme gibi terapötik bronkoskopik yaklaşım önerilmektedir (9).

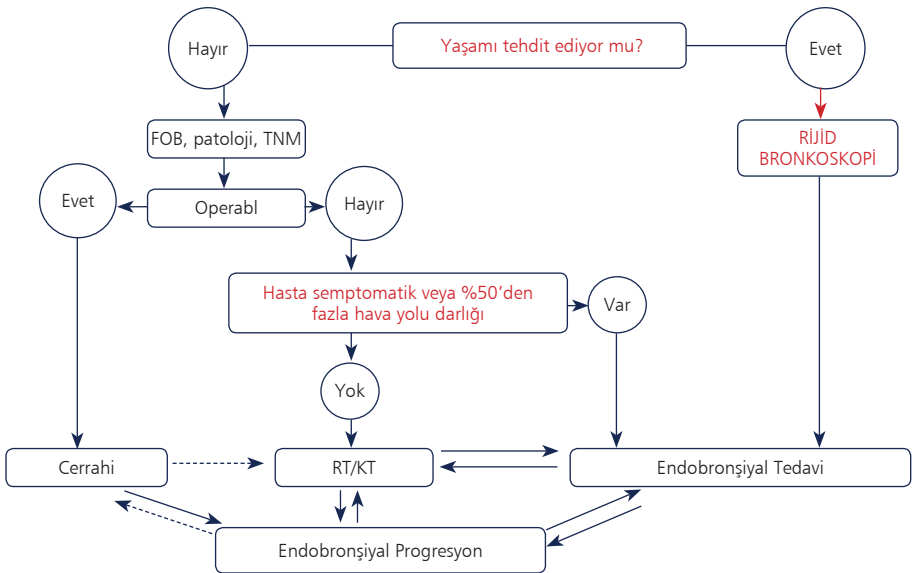
Lezyonun tipi, hastanın eşlik eden hastalıklarının varlığı, başvuru anında aciliyeti (klinik stabilitesi), altta yatan tümörün doğası, hastalığın evresi ile tedaviyi uy-



Şekil 1: Malign büyük hava yolu darlıklarında kullanılan yöntemler (a) ve darlık tiplerinin şematize hali (b) (14).

gulayacak ekibin deneyimi ve mevcut cihazlar, tedavi yöntemini belirlemede etkili olan faktörlerdir (1). Ayrıca hastanın yaşam beklentisi, semptomlarının düzeyi ve obstrüksiyonun distalinin açık olup olmaması hasta seçimini belirleyen faktörlerdir (9). Obstrüksiyona bağlı hastada nefes darlığının fazla olması işlem için kontrendikasyon oluşturmaz, aksine bu hastalar endobronşiyal tedaviden en fazla fayda gören hasta grubunu oluşturmaktadır. Hespanhol ve ark. lezyonun trakeada olması, pür endobronşiyal/dış bası olmasının teknik başarıyı artırdığını; sol ana bronş distal yerleşimli ya da mukozal infiltrasyon şeklinde seyreden lezyonların ise teknik başarıyı olumsuz etkilediğini vurgulamışlardır (10). Benzer şekilde bir başka çalışmada da endobronşiyal obstrüksiyon varlığı ve stent yerleştirmenin başarıyı artırdığı, sol ana bronş tutulumunun ise başarıyı olumsuz etkilediği belirtilmiştir (11,12).

Maligın büyük hava yolu darlığı yönetimi **Şekil 1** ve **2**'de gösterilmiştir (13,14). Bu grup hastada endobronşiyal tedavi kararı yarar-zarar oranı göz önüne alınarak verilmelidir. Kür sağlanabilen nadir durumlar dışında endobronşiyal tedaviler, hemoptizi kontrolü, dispnenin azaltılması amacıyla primer tedavilere geçiş sağlayan köprü tedavi yöntemi olarak kullanılmalıdır. Asemptomatik olan, bronkoskopi sırasında ya da radyolojik olarak insidental saptanan ve herhangi bir hava yolu darlığına neden olmayan endobronşiyal lezyonlar için girişimsel tedavi yöntemi uygulanmaz (14). Endobronşiyal tedavi yöntemlerinin uygulandığı maligın büyük hava yolu darlığı olan hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada 947 hastada 1115 işlem uygulanmış ve



Şekil 2: Maligın büyük hava yolu darlığı yönetimi (13).

hastaların %93'ünde dispnede iyileşme ile yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır (12). Endobronşiyal tedavi yöntemleri ayrı ayrı kullanıldığı gibi pek çok olguda multimodal yaklaşım olarak birden fazla yöntem birlikte de kullanılmaktadır (1).

Güvenli Solunum

Solunum yetmezliğine ilerleyen ciddi hava yolu darlıklarında süratle hava yolu açıklığını sağlamak gerekir. Bunun için rijit bronkoskopi ile debulking yöntemleri ve/veya stentler kullanılır. Durumun ciddiyeti nedeniyle bu gurup hastalara başlangıçta yapılması gereken toraks BT, solunum fonksiyon testleri gibi testler ve tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi genellikle yapılamamaktadır (15).

Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetiminde ilk adım ve zorunlu öncelik, yeterli oksijenasyon ve ventilasyonu sağlamaktır. Kritik olmayan darlıklarda hastalara nazal kanül veya solunum maskesi aracılığıyla oksijen desteği verilir. Böyle stabil hastalarda ek tanı testleri ve tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi yapılabilir. Solunum yetmezliğine doğru giden ciddi darlığı olan hastalarda ise öncelik güvenli hava yolu sağlamaktır. Bu grup hastalar yoğun bakım ünitesinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Güvenli hava yolu sağlamak için endotrakeal entübasyon veya acil rijit bronkoskopi gerekebilir. Ciddi proksimal hava yolu darlığı olan hastalarda krikotiroidotomi veya trakeotomi tercih edilir (1,16).

Solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon kararı alındığında fragil dokularda travmaya neden olarak darlığı artırabilme ve kanamaya neden olabilme olasılığı nedeniyle endotrakeal tüp trakeaya fiberoptik bronkoskop yardımı ile görerek yerleştirilmelidir (17). Bu komplikasyonlardan kaçınmak için laringeal maske veya süspansiyon laringoskopi kullanılabilir (18).

Ciddi hava yolu darlıklarında hava yolu güvenliğinden hala şüphe varsa rijit bronkoskopi yapılmalıdır. Rijit bronkoskopi güvenli hava yolu, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlar (1,19).

Malign hava yolu darlıklarına müdahalede deneyimli bir ekip yoksa güvenli hava yolu sağlandıktan sonra hasta bu konuda özelleşmiş bir merkeze transfer edilmelidir. Örneğin hasta trakeaya dış bası nedeniyle solunum yetmezliğindeyse, FOB yardımcı entübasyon, darlık distalindeki mukusun aspirasyonu ve tüp kafının darlık bölgesinde şişirilmesi hayat kurtarıcıdır ve hastanın güvenli transferini sağlar (15).

Cerrahi Tedavi

Malign hava yolu darlıklarında tümör rezektabl ise cerrahi rezeksiyon ve sistemik

lenf nodu diseksiyonu standart tedavi yöntemidir (15). Ancak hastaların büyük çoğunluğu cerrahi şansını yitirmiş hastalardır. Bu grup hastalarda hava yolu açıklığının sağlanması semptom palyasyonu sağlar ve solunum yetmezliğindeki hastalarda sağkalımı uzatabilir. Girişimsel bronkoskopik tedavilerden sonra çok az sayıda hasta evresi azalarak rezektabl hale gelebilmektedir (20,21). Yapılan bir çalışmada cerrahi rezeksiyon öncesi girişimsel bronkoskopik tedavilerin uygulanması hastaların yarısında parankim koruyucu rezeksiyonlar yapılmasını sağlamıştır (22).

Girişimsel Bronkoskopi Yöntemleri

Endobronşiyal tedavi yöntemleri, etki süreleri, hava yolu açma başarıları, avantaj, dezavantaj ve komplikasyonları karşılaştırmalı olarak **Tablo 1**'de verilmiştir. Mekanik tümör rezeksiyonu, kriyoekstraksiyon, mikrodebrider hızlı etkili ancak yüksek kanama komplikasyonları nedeniyle işlem odasında kanama durdurucu bir cihaz (örneğin APC) olmadan tek başlarına kullanılmaması gereken yöntemlerdir. Kriyoterapi, brakiterapi, fotodinamik terapi geç etkili ancak etkileri rölatif olarak daha uzun süren yöntemlerdir. Geç etkileri nedeniyle solunum yetmezliğinde kullanılması kontrendikedir (19).

Son yıllarda sıcak yöntemlerle (Lazer, elektrokoter, APC) mekanik tümör rezeksiyonu yöntemi kombine edilerek kullanılmaya başlanmış ve hem tek başına sıcak yöntemlerin sağladığı açma başarısından daha başarılı sonuçlar elde edilmiş hem de kanama komplikasyonu en aza indirilmiştir. Bu nedenle Amerika ve Avrupa Solunum Dernekleri'nin ortak uzlaşma raporunda sıcak yöntemlerle kombine edilen mekanik tümör rezeksiyonu yöntemi hava yolu açıklığı sağlamada önerilen en iyi yöntem olarak tanımlanmıştır (19).

Mekanik Rezeksiyon

Rijid Bronkoskopi

Rijid bronkoskop malign hava yolu darlıklarının tedavisinde kullanılan temel gereçtir. Rijid bronkoskop, içerisine yerleştirilebilen daha büyük aletlerin ve yüksek hacimli aspirasyon kateterlerinin kullanımına izin vermesinin yanı sıra distal eğimli kenarıyla rezeksiyon için kullanılır; rezeksiyon sonrası mekanik bası ile aynı bölgeye tampon yapılır. Bu yöntem özellikle trakeadaki lezyonlarda hızlı hava yolu açıklığı sağlanmasını ve histopatolojik inceleme için büyük doku örnekleri alınmasını sağlar (**Şekil 3**).

Mikrodebrider

Mikrodebrider, trakea ve proksimal ana bronşlarda tümör kütesinin kesilmesi için çok yönlü bir araçtır. Mikrodebrider rijid yapısından dolayı sadece rijid bronkoskop

Tablo 1: Girişimsel bronkoskopik yöntemler

Yöntem	Etki	Avantaj	Dezavantaj	Komplikasyon	Hava yolu açıklığı sağlama başarısı	Semptom palyasyonu sağlama başarısı
Lazer	Koagülasyon ve vaporizasyon	Mükemmel debulking	Pahalı	Masif hemoraji %1 Pnömotoraks %0.4 Pnömomediastinum %0.2 Hava yolunda yanık	%83–93 (39-42)	%63–94 (40,41)
Elektrokoter	Lazerden daha yüzeysel koagülasyon	Güvenli, ucuz, farklı problemler mevcut	Dokuya temas nedeniyle sık prob ucu temizliği	Hemoraji %1.8 Hava yolunda yanık Hava yolu perforasyonu Pnömotoraks	%88–89 (43–45)	%70–97 (43–45)
Argon plazma koagülasyonu	Yüzeysel doku koagülasyonu	Derin dokular üzerine istenmeyen etkisi yok	Yüzeysel etki nedeniyle zayıf debulking	Hava yolunda yanık Hava yolu perforasyonu %1.4 Pnömotoraks Gaz embolisi	%91 (59)	%100 (hemoptizi durdurmada) (59,60)
Kriyoterapi	Geç etkili (1-2 hafta) Doku harabiyeti	Güvenli, ucuz, öğrenilmesi kolay	Geç etki nedeniyle hızlı hava yolu açıklığı sağlayamaz. Temizlik bronkoskopisine ihtiyaç var	Pnömotoraks Enfeksiyon Hemoraji	%77–79 (48–50)	%70–93 (48–50)
Brakiterapi	Geç etkili, derin doku harabiyeti	Uzun süre etkili, RT ile sinerjik etkili	Yüksek komplikasyon oranı, özellikle hemoraji	Radyasyon bronşiti Hava yolu stenozu Masif hemoraji Bronşiyal nekroz Hava yolu fistülü	%78–85 (51–53)	%60–90 (51–53)
Fotodinamik terapi	Geç etkili (24–48 saat) Doku harabiyeti	Uzun süre etkili	Pahalı, temizlik bronkoskopisine ihtiyaç var. Deride güneş ışığına karşı 6 hafta süreyle duyarlılık	Masif Hemoptizi Bronkopleural fistül Subepitelyal fibrozis	%46–67 (54,55)	%100 (54,55)
Dilatasyon	Çabuk etki	Ucuz	Düşük başarı Kısa etki süresi	Perforasyon	%46 (32)	–
Mekanik tümör rezeksiyonu	Çabuk etki	En hızlı yöntem, ek cihaz gerekmez	Yüksek hemoraji riski (%5–26)	Hemoraji Pnömotoraks	%83–90 (56,57)	–
Kriyoelektrokoagülasyon	Çabuk etki	Güvenli, ucuz, öğrenilmesi kolay	Yüksek hemoraji riski (%12–25)	Pnömotoraks Enfeksiyon Hemoraji	%73–91 (58,59)	–
Mikrodebrider	Çabuk etki	Pahalı	Yüksek hemoraji riski (%0–35)	Pnömotoraks, Hemoraji Enfeksiyon	%98–100 (60,61)	%100 (60)
Stent	Çabuk etki	Dış bası darlıklarında tek etkili yöntem	Komplikasyonları yüksek	Kayma, mukostazis granülasyon	%82–97 (62–64)	%82–97 (62–64)

ya da laringoskop ile kullanılabilir. Fleksibl bronkoskopi kullanmak için uygun değildir. Mikrodebrider, içi boş bir shaft ile hızla dönen bir kesme bıçağından oluşur. Hava yolunu daraltan tümörün mikrodebrider ile tıraşlanması ve aspirasyonu ile

hava yolu açıklığı sağlanır. Tıraş edilen doku miktarı, hedefte uygulanan basınçla orantılıdır ve bıçağın dönme hızı ile ters orantılıdır. Hava yolu duvarına yanlışlıkla hasar vermektan kaçınmak için, hedef dokuya basınç uygulamak yerine dokuyu aletin kesme deliğine çekmek için aspirasyon kullanılması önerilir. İşlem sırasında rezeksiyon ve aspirasyon birlikte yapılabildiğinden hedef dokunun görünürlüğünü sağlamak için kan ve doku kalıntıları aynı anda alandan kaldırılabilir. Termal bir yöntem olmadığı için, inspire edilen oksijenin (FiO_2) fraksiyonunda herhangi bir azalmaya ihtiyaç duymadan hızlı rezeksiyon (debulking) yapılmasını sağlar (14).

Mikrodebrider deneyimli kişiler tarafından yapıldığında oldukça etkili ve güvenli bir yöntemdir (23–27). Mikrodebriderin etkinliğini değerlendirdiği malign ve benign hava yolu darlıklarının dahil edildiği en geniş çaplı çalışmada, hava yolu açıklığının sadece %10'luk bir rezidü doku ile sağlandığı gösterilmiştir (24). Ancak uzun dönem etkinliği gösteren ve klasik yöntemlerle kıyaslamalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hava Yolu Dilatasyonu

Hava yolu dilatasyonu genellikle submukozal veya ekstrinsik lezyonlara uygulanmakla birlikte endobronşiyal ekzofitik lezyonlarda debulkingi takiben uygulanabilir (1). Proksimal hava yollarındaki obstrüksiyonlar, artan çaplarda rijid bronkoskop kullanılarak ve doğru rotasyon hareketi yapılarak (bu işlem birkaç kez tekrarlanmalıdır) ilerletilmesi ile dilate edilebilmektedir. Artan çaplarda rijid bronkoskop kullanılması daha fazla mekanik dilatasyon oluşturabilir. Ayrıca, benzer şekilde artan çaplarda bujiler kullanılarak da rijid bronkoskop ile mekanik dilatasyon sağlanabilir (28). Distal hava yollarındaki fibrotik darlıklarda ise balon dilatasyon tekniği kullanılır. Malazi, inflamasyon, kalsifikasyon ve kanserlerde de uygulanmasına rağmen fibrotik lezyonlarda daha başarılıdır (29). Bu yöntem genel anestezi gerektirmeden topikal anestezi ve bilinçli sedasyon altında uygulanan bir işlemdir. Bronkoskop nazal veya oral yoldan ilerletilir; klavuz tel çalışma kanalından darlığın içine yerleştirilir. Akciğerin periferine telin uzanmasını engellemek için floroskopi ile kontrol yapılır. Daha sonra bronkoskop çıkarılır. Klavuz tel üzerinden uygun uzunluk ve çaptaki balon dilatör ilerletilir. Balon su ile şişirilir ve bir-iki dakika şişmiş halde tutulur. Balon şişerken görüntü sağlamak için tekrar bronkoskop ile girilir. Hızlı yanıt almakla birlikte geçici yarar sağladığından tekrarlamak gerekebilir. Bu tekniklere bağlı mukozal hasar granülasyon dokusu oluşması ve restenoz gelişmesine neden olabilir (30). Bu nedenle daha başarılı sonuçlar elde etmek için dilatasyondan sonra lazer ve/veya stent yerleştirilmesi önerilmektedir.

Sıcak Yöntemler

Sıcak yöntemler, doku tahribatı oluşturmak için ısının hücreler üzerindeki biyolo-

jik etkilerini kullanır. Doku seviyesinde üretilen sıcaklığa bağlı olarak, histopatolojik etkileri **Tablo 2'**de açıklanmıştır. Tüm sıcak yöntemler, doku tipi, aletin özellikleri ve operatöre bağlı uygulama gibi faktörlere bağlı olarak bu etkilerden herhangi birini üretme potansiyeline sahiptir (32). Hava yolu darlıkları için önerilen güç ayarları 20-40 Watt arasındadır ve hava yolu yangınına önlemek için inspire edilen oksijen FiO_2 %40'dan az olmalıdır.

Lazer

Özellikleri

Lazer (light amplification by stimulated emission of radiation) ışını aynı dalga boyundaki ışığın bir kanaldan geçirilerek paralel hale getirilmesi ile oluşan bir elektromanyetik yoğun enerji formudur. Lazerin doku üzerindeki etkisi, yayılan ışığın dalga boyuna ve hedef dokunun rengine ve tipine, ışının maruziyet süresine, lazerin gücüne, hedef doku ile lazer fiberi arasındaki uzaklığa bağlıdır (33). Kullanılan enerjinin kaynağına göre CO_2 , argon, diot, neodymium-aluminum-garnet (Nd-YAG) ve neodymium: yttriumaluminium pevroskite (Nd-YAP) tipi lazerler mevcuttur (**Tablo 3**). Bunlar içerisinde Nd-YAG lazer, malign büyük hava yolu darlık tedavisi için kullanılan en sık lazer türüdür (34,35). Tüm proteinli dokular tarafından derin penetrasyonu ve absorpsiyonu nedeniyle endobronşiyal tümörün rezeksiyonu için gerekli olan üstün koagülasyon ve doku ablatif etkisine sahiptir. 1.340 nm dalga boylu Nd: YAP lazer, suda Nd: YAG'den daha yüksek bir absorpsiyon katsayısına sahiptir ve kısmen daha az doku penetrasyon derinliğine sahip olmasına rağmen benzer koagülasyon

Tablo 2: Değişen sıcaklıklarda dokuda oluşan termal etkiler (31,32)

Etki	Sıcaklık (°C)	Histopatolojik etkiler
Hipertermi	40	Reversibl hücre hasarı Hücrelerin yapısal değişimleri, kollajen çekilmesi, enzim deaktivasyonu
Devitalizasyon	42	Reversibl hücre hasarı Hücrelerin yapısal değişimleri, kollajen çekilmesi, enzim deaktivasyonu
Koagülasyon	60	Protein denatürasyonu, kollajen hyalinizasyonu, membran permeabilite değişiklikleri
Desikasyon	100	Dokuda kuruma, hücre dışı vakuoller, vakuol kopması
Karbonizasyon	200	Doku ablasyonu ve karbonizasyonu
Vaporizasyon	300–1,000	Karbon vaporizasyonu

ve ablatif etkiler sağlaması, hava yolu perforasyonu ve çevre doku hasarı açısından avantajdır. Her iki lazerin direk karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Holmium:yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) lazerin ise suda absorpsiyon yeteneği çok yüksektir, doku penetrasyon yeteneği düşüktür (36).

Nd-YAG lazerin dezavantajı yüksek maliyetli olmasıdır. Bu da argon plazma koagülasyon ve kriyoterapi gibi alternatif sistemlerin kullanılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte lazer dokuya temas etmeden daha derin (10 mm'ye kadar) bir doku penetrasyonu sunmaktadır.

Endikasyonları

Endobronşiyal lazer uygulamaları için en uygun lezyonlar; santral, intrinsik, kısa (<4 cm) ve distal endobronşiyal lümeni görülen lezyonlardır. Bu olgularda başarı %90 civarındadır (1,20,37–39). Ayrıca bronkolit destrüksiyonunda (40), post-transplant granülasyon dokusunun temizlenmesinde (41), endobronşiyal amiloidozda (42), endobronşiyal endometriozisde kullanımı bildirilmiştir (14). Lazer uygulamalarında başarı etkinliğini arttıran faktörler; lezyonun trakea ya da ana bronшта lokalize olması, endobronşiyal lezyon, ekzofitik görünüm, lokalize tutulum, <4 cm uzunluk, distal lümenin görünürlüğü, kollapsın dört-altı haftadan kısa sürmesi, stabil hemodinami, FiO₂ <%40, normal koagülasyon profili ve pulmoner vasküler yapıların yerinde olduğu olgular olarak tanımlanmıştır (35).

Uygulama Tekniği

Lazer, hava yolunun yönetimini kolaylaştırdığı için bazı uzmanlar tarafından rijit bronkoskopi içinden yapılması önerilirken (37,44), daha uzak lokasyonlara ulaşma-

Tablo 3: Bronkoskopik işlemler için kullanılan lazer cihazları

Lazer tipi	Dalga boyu (nm)	Vaporizasyon	Koagülasyon
Nd-YAG	1064	+++	+++
CO ₂	10600	+	-
Argon	488-514	-	++
Dye	360-700	Aktif fotokimyasallar	
Diode	810	+	++
Excimer	193-351	Mekanik etki ile doku destrüksiyonu	
Nd-YAP	1340	?	++

ya olarak tanıdığı için bazı uzmanlar tarafından da fiberoptik bronkoskopi ile uygulanması önerilmektedir. Lezyonun bulunduğu lokalizasyona göre karar verilmelidir. Lazer çalışma kanalından 4 mm çıkartılır ve ateşleme moduna ayarlanır. Lazer ucu lezyondan en az 4 mm uzakta tutularak hedef dokuya iletilir (44).

Komplikasyonları

Deneyimli ellerde anatomik yapıların iyi değerlendirildiği hava yolunun kontrolünün sağlandığı ve yeterli görüş alanına sahip olduğu kurallara uygun davranıldığında güvenli bir yöntemdir. YAG lazer kullanılan geniş bir seride komplikasyon %2.3 ve mortalite %1'den az bulunmuştur (36). Diyet lazer kullanılan 61 olgu içeren başka bir seride dört vakada minör hemoraji ve iki hastada geçici hipoksi dışında komplikasyon gözlenmemiştir (45). En ciddi komplikasyon toraks içi büyük damarların perforasyonudur. Bu komplikasyonu önlemek için uygulayıcının hava yolu anatomisini çok iyi bilmesi ve lazer ışınını daima bronş duvarına paralel tutması önemlidir. Endobronşiyal yanıklar diğer bir ağır komplikasyondur. Lazeri tek atım modunda kullanarak, fiberi sık sık temizleyerek, yanıcı anestezi ilaçlarının kullanımından kaçınarak, FiO₂ düzeyini %40'ın altında tutarak bu komplikasyon önlenir. Masif hemoraji (%1), pnömotoraks (%0.4) ve pnömomediastinum (%0.2) oranında görülür (37). Genel olarak bakıldığında prosedüre bağlı ölüm oranı %2-3 olarak saptanmıştır.

Elektrokoter

Özellikleri

Yüksek frekanslı elektrik akımının bir prob aracılığıyla dokulara iletilerek ortaya çıkan ısı ile doku yıkımı, dezobstrüksiyon ve hızlı koagülasyon sağlayan temaslı bir yöntemdir. Ekipman ve bakım maliyetinin düşük olması nedeni ile endobronşiyal tedavide lazere alternatif olarak kullanılan yöntemlerden biridir.

Endikasyonları

Bronşiyal mukozaya 3 mm'den az invazyon yapmış 1 cm'den küçük, distal sınırı görünebilir olan, kartilaj tutulumu olmayan mikroinvaziv erken evre akciğer karsinomu malign tümörlerde, benign hava yolu darlıklarında ve semptomatik malign hava yolu darlıklarında kullanılabilir (46-49). Web-like tarzı trakeal stenozlarda balon veya rijid tüp ile dilatasyondan önce elektrokoter ile saat 12, 3 ve 9 hizalarında insizyonlar yapılabilir. Fiberoptik bronkoskopi içinden yapılırsa dahi primer sonuç hızlı yanıt olarak alındığında başarı oranı %69-100 arasındadır (50,51). Hava yolu stentlerine bağlı oluşan granülasyon dokusunda, papillomalarda ve benign hava yolu stenozlarında da kullanılabilir (52).

Kontrendikasyonları

Elektrokoter yabancı cisim çıkarılmasında, mukus plak ve koagulumların hava yollarından uzaklaştırılmasında kullanılmamaktadır. Dış bası nedeni ile gelişen hava yolu darlıklarında kullanımı kontrendikedir. Pacemakerlı hastalarda kullanılması önerilmez de kullanımı şart olduğunda gerekli maksimum önlemlerin alınması önerilir (53).

Uygulama Tekniği

Hava yollarında monopolar teknikle kullanılır (41). Üç farklı mod da kullanılabilir; koagülasyon (<200V/70°C düşük voltaj, düşük güç, yüksek akım); kesim (vaporizasyon, karbonizasyon) (>200 V/100°C yüksek voltaj, düşük akım); ya da bunların birlikte kullanımı şeklindedir (**Şekil 3**, elektrokoter cihazı). Hava yolu komplikasyonlarından korunmak için dokuda karbonizasyon ve buharlaştırma yapacak ayarlardan kaçınmalıdır.

Elektrik akımının iletimi için probun dokuya yumuşak bir teması gerekir. Düşük ısıda koagülasyon, yüksek ısılarda vaporizasyon yapar. Dokuda oluşan hasarın miktarı uygulanan güce, uygulama süresine, temas edilen alana ve dokunun özelliklerine bağlıdır (53). Elektrokoter işleminde künt problemler, snare, elektrokoter bıçağı ve elektrokoter biyopsi forsepsi kullanılabilir. Problemlerin tamamının hem rijid hem de fleksible bronkoskopa uygun modelleri mevcuttur. Künt problemler koagülasyon ve hemostaz için kullanılırlar. Elektrokoter bıçağı ağ tarzı skaralarda, saplı lezyonlarda ve dar lümendeki dokuların rezeksiyonunda tercih edilebilir. Elektrokoterli biyopsi forsepsi vaskülaritesi artmış kanamalı lezyonlarda koagülasyon sağlayarak biyopsi alınmasında kullanılabilir. Snare ise polipoid lezyonların çıkarılmasında ve büyük hacimli tümör dokusu ile oblitere hava yolu açıklığını sağlamak için kullanılabilir. Elektrik akımının uygulama süresi uzadıkça elektrokoterin etkisinin daha derin



Şekil 3: Elektrokoter cihazı.

dokulara ulaşabileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanserli altı hastada dokuya uygulanan elektrokoterin etkisini değerlendirmiş ve bir-iki saniyelik uygulamalarda yüzeysel hasar, üç saniyelik uygulamada kartilaj seviyesine kadar, beş saniyelik uygulamada ise kartilaj hasarı olduğu saptanmıştır (54). Bu da hava yolu malazisi, striktür oluşumu, hava yolu perforasyonu gibi istenmeyen etkilerin görülmesine sebep olabilir. Elektrokoter kullanılırken ateşleme süresi iki saniyenin altında olmalıdır. Komplikasyonları:

Komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Bir çalışmada, hava yolunu tıkayan lezyonlarda majör komplikasyon oranı %0.8, minör komplikasyon oranı %6.8 saptanmıştır (55). Minör hemoraji, genellikle probun doku içine penetrasyonu sonucu rastlanan en sık komplikasyondur. Güç çıkışı biyopsi ve snare rezeksiyon için maksimum 30 W, prob için 20 W ve iğne bıçak için 10 W altında kullanıldığında güvenli bir prosedür olarak tanımlanmıştır (56). Çepeçevre uygulama kartilaj hasarı ve bronşiyal duvar hasarına neden olabilir (54). Hava yolu yanıkları olabilir; FiO₂ oranının %40'ın altında tutulması ile bu risk önlenebilir (34,38).

Argon Plazma Koagülasyon

Özellikleri

Argon plazma koagülasyon (APC), yüksek frekanslı monopolar akımın dokulara iletiminde iyonize argon gazının kullanıldığı temassız, pratik, düşük maliyetli, güvenilir, çok amaçlı kullanılabilen bir yöntemdir. APC'de kullanılan argon gazı, yanıcı olmayan ve tekrar dolumu yapılabilen ucuz bir gazdır. Argon gazı probdan salınır ve sonra probdan yüksek voltaj elektrik akımı geçirilir. Elektrik akımı argon gazı ile temas ettiğinde argon gazı iyonize hale gelir ve hedef lezyona monopolar bir akım iletir. Bu iyonize olmuş gaz ve plazma en yakınındaki dokuya termal etkisini aktarır. Bu oluşan termal enerji dokuda 2–3 mm derinliğine kadar ilerler. Temel kullanım alanları hemostaz sağlanması, doku devitalizasyonu ve doku dezobstrüksiyonudur. Elektrokoter ve lazere göre daha iyi hemostaz sağlar. Lazer ile ulaşamayan hava yollarında da uygulanabilir ve lazere göre oldukça ucuz bir yöntemdir.

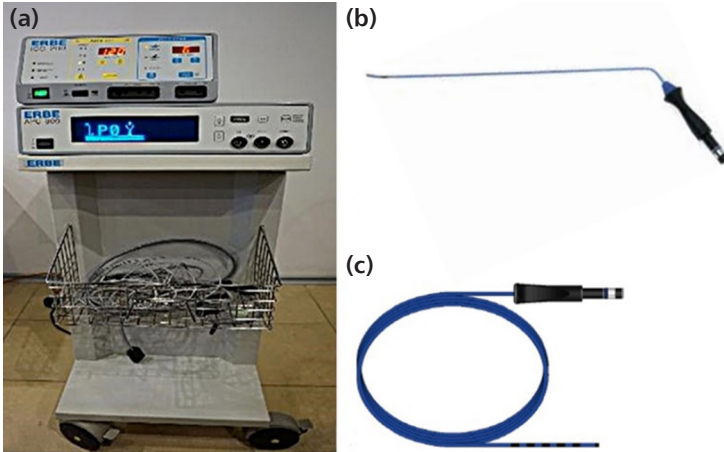
Endikasyonları

Kullanım alanları diğer sıcak yöntemlerle benzerdir. Ancak Nd-YAG lazer ile karşılaştırıldığında, APC'nin etkinliği elektrokoter gibi yüzeeldir. Hava yollarında dezobstrüksiyon öncesi kanamanın minimize edilmesi için koagülasyon önemlidir. APC, uygulanacak mekanik rezeksiyon öncesi koagülasyonun sağlanmasında kullanılır. Daha önce uygulanan cerrahi ya da kemoradyoterapi almış olgularda, hava yollarının ana damarlara komşuluklarından dolayı derin doku koagülasyonu uygulanmayacak du-

rumlarda yüzeysel etkinliği nedeniyle APC tercih edilir (13,34). Bu lokal teknik aynı zamanda ana hava yollarında erken evre süperfisyal skuamöz hücreli kanserlerin lokal tümör büyümesinde etkilidir (31,34,45) Büyük hava yollarında kanamaya neden olan lezyonların tedavisinde; hem benign hem malign ekzofitik endobronşiyal tümörlerin rezeksiyonunda; trakeobronşiyal stentlerde komplikasyon olarak oluşan granülasyon dokusunun temizlenmesinde kullanılır (34). Malign hava yolu darlıklarında rekanalizasyon için kullanıldığında başarı oranı %67–92, hemoptizide kullanıldığında başarı oranı %100 bulunmuştur (58–60). Diğer taraftan daha az genişlikte cerrahi işleme olanak sağladıkları için özellikle yüksek cerrahi riski olan düşük solunum rezervli hastalarda önerilen bir yaklaşımdır (50,52,58,60). Leiomyom, hamartom, pleomorfik adenom, granüler hücreli tümör ve karsinoid tümörlerde etkinliği ile ilgili yayımlar bulunmaktadır. Cerrahi anastomozlara bağlı komplikasyon olarak gelişen darlıklarda, همانjioma ve Dieulafoy lezyonlarında kullanılır (61–66).

Uygulama Tekniği

Burada kullanılacak yöntem rijid ya da fleksible bronkoskop olabilir. Hastanın genel durumu, klinisyenin tecrübesine bağlı olarak lokal ya da genel anestezi altında uygulanabilir. Ancak retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre ana hava yolu darlıklarında ya da hemoptizi vakalarında işlem fiberoptik bronkoskopi ile yapılabilir de %90 üzerinde tercih edilen yöntem, rijit bronkoskopiyle kullanılan rijit problar ve yine rijit bronkoskop içinden fiberoptik bronkoskop ile kullanılabilen fleksibl problar aracılığı ile uygulanmasıdır (58–61,67) (**Şekil 4**). APC'da kullanılan problar 1.5–2.3 ve 3.2 mm çaplarında; 220 cm uzunluğundadır; topraklama gerektirir. 10–80 Watt

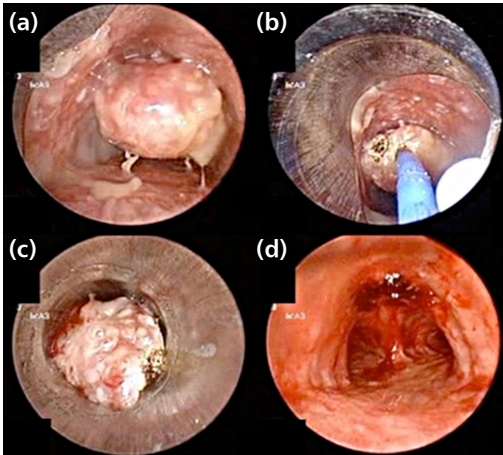


Şekil 4: Argon plazma cihazı (a) rijid (b) ve fleksible (c) probu.

arası güçte bir-üç saniye süresince, 0.3–2 L/dakika akım hızında pulse/force etki ile uygulanır. Doku etkisi prob ve doku arasındaki voltaj farkına, temas kurulan yüzey alanına (örneğin; daha küçük prob mevcut akımı arttırır), uygulanan enerjinin süresine, kaçağın olmayışına (mukus, kan ve bronkoskop ya da başka enstrümanın metal kısmının konduktansı) bağlıdır. İki modda kullanılır force APC: yüksek enerjili (derin koagülasyon ve devitalizasyon için), pulse APC: düşük enerjili (koagülasyon için) kullanılır. Hızlı etki sonucu koagülasyon nekrozu kolaylıkla görülebilir (54).

Fleksible teknikte oral yaklaşım uygulanır. Hedefe ulaşıldıktan sonra lidokain ile lokal anestezi, morfin/fentanil ve midazolam ile de derin sedasyon sağlanır. Genellikle bronkoskop içinden 220 cm uzunluğunda ve 1.5/2.3 mm çapında fleksible prob ilerletilirken bronkoskopu yanmadan korumak amaçlı prob ucu bronkoskobun ucundan birkaç cm uzakta olmalı; prob ucunun dokuya olan uzaklığı 2–8 mm arasında olmalı (59); prob ucu hedefe dokunmamalı; uygulanacak olan güç ince (1.5 mm) ve kalın (2–3 mm) problarda 40–60 W arasında olmalı ve uygulama süresi 1–5 saniye arasında tutulmalıdır.

Rijid tekniğin uygulama süresi daha kısa ve güvenilirliği daha yüksektir. Büyük ve hemorajik tümörlere müdahale ile yeterli ventilasyon sağlayabilir. Anestezi indüksiyonu sonrasında rijit bronkoskop ile hava yoluna girilerek jet ventilasyon uygulanır. Bundan sonra debridman ve koagülasyon uygulanır (**Şekil 5**). Bu işlemler sırasında akım kaçağının engellenmesi amacıyla mukus, kan ve debridler aspire edilerek uzaklaştırılmalıdır. Kanama miktarı fazla ise argon gazı akım hızı artırılır. İşlem sırasında yüksek oksijen desteği alan hastalarda APC pedalına basılmadan önce FiO₂ %40'ın altına düşürülmelidir. İşlem sırasında hastanın oksijen ve CO₂ monitorizasyonu yakın takip edilmelidir.



Şekil 5: Argon plazma koagülasyon ile müdahale edilen malign büyük hava yolu darlığı; (a) trakea anterior duvardan kaynaklanan ve hava yolunu %80 daraltan endobronşiyal tümör (b) APC uygulaması (c) rijid ile mekanik rezeksiyon (d) girişimsel işlemler sonrası tam açılan hava yolu.

Kontredikasyonları

Sadece hava yolunda dış basıya sekonder gelişen darlıklar APC için mutlak kontrendikedir. Relatif kontrendikasyonlar hipoksemi, bronkoözafajiyal fistül ve koagülopati durumlarıdır.

Komplikasyonları

Güvenli bir işlem olup komplikasyon oranları %1'in altında bildirilmiştir. Bildirilen majör komplikasyonlar perforasyon, pnömomediastinum, subkutan amfizem, hava yollarında yanık ve pnömotoraks olarak sayılabilir (58). Uygulama sırasında yapılan hatalar sonucu bu komplikasyonlar görülebilir. Örneğin probun dokuya teması ve uzun süre uygulanması kesi oluşmasına neden olabilir. Perforasyon ve kanama komplikasyonlarının özellikle doku nekrozu oluşturan radyoterapi sonrası görülebileceği akılda tutulmalıdır. Probu yeterli ilerletilememesi sonucunda bronkoskobun uç kısmında yanıklar meydana gelebilir (53). Komplikasyonları azaltmak için; FiO₂ oranını %40'ın altında tutulmalı, uygulanan güç miktarı ve süresi kısa olmalı, argon gazı akım hızını düşük tutulmalı, probun uç mesafesini iyi ayarlamalı ve topraklama pedi doğru yerleştirilmelidir.

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

APC yüksek frekanslı elektrik akımı ile çalıştığı için düşük frekanslı akımla çalışan kalp pilleri APC'den etkilenmemektedir (68). Ancak yüksek frekanslı kalp pili olan hastalarda APC'den çıkan elektrik akımı kalp pilinin ayarını bozabilir. Önlem olarak topraklama pedi metalik protezin olduğu derinin üzerine yerleştirilmemelidir. Kardiyoloji konsültasyonu istenerek, işlemde kardiyolog ve kalp pili çalışma yöntemini bilen teknisyenin bulunması önerilmektedir. Endobronşiyal yanık olasılığından dolayı, inspire edilen oksijen oranı \leq %40 tutulmalıdır (34). Silikon ve kapalı metal stentli hastalarda yanık ihtimalinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

Soğuk Yöntemler

Aşırı soğukun temas ettiği maddelerdeki sıvı içeriğin donmasına ve maddenin soğuk kaynağına yapışma (kriyoadezif) etkisinden faydalanılarak geliştirilmiş tanı ve tedavi yöntemleridir. Soğuk uygulamalar, kriyo cihazı aracılığıyla 3 farklı şekilde yapılmaktadır:

1. Kriyobiopsi
2. Kriyoterapi
3. Kriyorekanalizasyon (kriyoekstraksiyon)

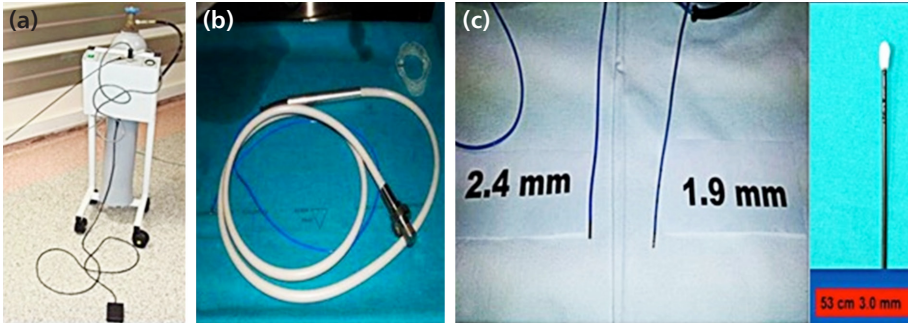
Kriyobiyopsi tanı yöntemi olarak kullanıldığından kitabın ilgili bölümlerinde yer almıştır. Bu bölümde kriyoterapi ve kriyorekanalizasyon yöntemlerine yer verilmiştir.

Kriyoterapi

Kriyoterapi, aşırı soğuşun, hızlı donma ve erime döngüleri ile canlı dokuları destrükte etmek için kullanıldığı bir yöntem olup endobronşiyal sistemde stenoza neden olan lezyonların tedavisinde diğer endobronşiyal uygulamalarla birlikte kullanılmaktadır.

Kriyoterapi uygulamalarında gerekli ekipman; kriyojen ajanın yüksek basınç altında saklandığı soğutucu gaz tüpü, akımı kontrol eden konsol, ayak pedalı ve gazın dokuya ulaşmasını sağlayan bir probdan oluşur. Rijit bronkoskop içinden geçebilen rijit, semi-rijit proplar ile fleksible bronkoskobun çalışma kanalından geçebilen fleksible proplar vardır (**Şekil 6**). Cihazın çalışması Joule-Thompson prensibine dayalıdır. Buna göre yüksek basınç altında sıkıştırılan gaz, düşük basınçlı bir ortama ulaştığında genişerek ortamda soğumaya neden olur. Canlı dokulara soğuk uygulanması ile intraselüler ve ekstraselüler alanda buz kristal oluşumu, organel hasarı, lokal vazokonstrüksiyon, trombozisin neden olduğu iskemi ve immün mekanizmalarla hücre ölümü gerçekleşir (69,70).

Kriyojen ajan olarak sıklıkla nitrik oksit, karbondioksit ve likit nitrojen kullanılır. Karbondioksit kriyojen madde olarak çoğunlukla cilt lezyonlarında kullanılmaktadır. Vakum yalıtımlı konteynerlerde korunan sıvı nitrojen -196°C de saklanır. Toksik veya yanıcı değildir. Uygulama sırasında probun ucundan doğrudan dokuya verilir ve beşer saniyelik intervallerle hedef doku yüzeyinin %50'den fazlası donuncaya kadar uygulanır, 30 saniye erime için beklenir. Nitrik oksit ise probun ucunu -89°C soğutabilen bir gazdır. Yüksek basınçlı tüplerde oda sıcaklığında muhafaza edilir. Serbest bırakıldığında probun ucundaki metalin iç kısmını soğutur ve metalin dış kısmında buz topu oluşturur (**Şekil 7**). Buz topunun sıcaklığı -40 derecedir. Yapılan



Şekil 6: Kriyo cihazı (a) ve kullanılan fleksible ve rijid proplar (b, c).



Şekil 7: Rijid kryoпроб ucunda oluşmuş buz topu.

çalışmalarda dokuyu tahrip edecek sıcaklığın -20 ile-40 derece arasında olması gerektiği bildirilmiştir. Buz topunun sağladığı -40 derece hücre ölümü için yeterli bir soğukluktur (13,71). **Tablo 4**'te kriyoterapi hücresel hasar mekanizmaları özetlenmiştir.

Uygulama Tekniği

Öncelikle fiberoptik bronkoskop ile endobronşiyal lezyon tespit edilir. Kanal içinden fleksible prob ilerletilerek görüş alanına getirilir. Daha sonra probun ucu istenilen dokuya değdirilir ya da içine sokulur. Ayak pedalına basılarak sistem aktif hale getirilir. Soğutma işlemi 10–15 saniyede başlar ve 30–60 saniye içinde de doku donar. Ayak pedaldan kaldırılarak işleme son verilir. Birkaç saniye içinde erime başlar. Erimenin ardından prob dokudan uzaklaştırılır. Bu işleme aynı sahada 3–4 kez devam edilir. Ardından 5–6 mm mesafede bir başka nokta hedeflenerek işleme devam edilebilir. Tüm ulaşılabilir doku alanına kriyoterapi yapıldıktan sonra işlem sonlandırılır. Genellikle işlem 20–45 dakika içerisinde tamamlanır. Temizlik bronkoskopisi sırasında işlem tekrar edilebilir (13,71). Kriyoterapi işlemi rijit ve semi-rijit bronkoskopiyle de yapılabilir. Burada kullanılan prob uçları 1 cm'dir ve fleksible problardan daha büyük olduklarından etki alanları da o oranda daha geniş olmaktadır.

Tablo 4: Kriyoterapi hücresel hasar mekanizmaları

Isı	Hücresel etki
-5, -15 °C arası	Hücreler arası sıvıda buz kristali oluşumu, hücrelere bası ve hücrelerde deformite
-15 °C'nin altına yavaş soğutma	Hücre içi sıvı dışarı çıkar, hücresel dehidratasyon ve hücre içi elektrolit düzeyinde toksik düzeyde artış
-15 °C'nin altına hızlı soğutma	Hücre içi buz kristalleri, hücre içi organellerde lizis, proteinlerin denatürasyonu ve hücre ölümü
-50, -80 °C arası	Tam kristalizasyon
Yavaş erime	Gezici rekristalizasyon, hareketli buzların hücre organellerine sürtünerek tahrip etme etkisi

Endikasyonları

Asıl endikasyonu havayolu obstrüksiyonuna neden olan ekzofitik lezyonların bronkoskopik tedavisidir. Bununla birlikte 3 mmlik sitotoksik etki derinliği gözönüne alındığında karsinoma in situ ve mikroinvaziv karsinom gibi erken evre akciğer kanserlerinde, düşük dereceli malign lezyonlarda (tipik karsinoid tümör, adenoid kistik karsinoma) ve içerdiği yüksek sıvıya bağlı olarak trakeobronşiyal benign tümörlerde küratif etkilidir. İleri evre akciğer kanserleri ve metastatik endobronşiyal tümörlerde ise palyatif amaçla kullanılmaktadır (72–77).

Granülom tedavisinde de başarı ile kullanılmaktadır. Transplant sonrası sütür granümları ve stent kenarlarında izlenen granümlar için de kriyoterapi güvenle kullanılabilir (74,78,79).

Kontrendikasyonları

Dış bası oluşturan tümörlerde diğer bronkoskopik yöntemler gibi kontrendikedir. Geç etkili olması ve temizlik bronkoskopisi gerektirmesi nedeniyle solunum yetmezliği yaratan hava yolu darlıklarında da kullanılmaz. Hücre içeriği az olan tümörler, kollagen doku, fibröz skarlar kriyo dirençli dokular olduğundan benign hava yolu darlığı yapan fibrom, lipom gibi tümörler ve postentübasyon trakeal stenozlarda endikasyonu yoktur (73).

Komplikasyonları

Kriyoterapi kullanımı oldukça güvenli bir yöntemdir. Komplikasyon oranı %0–11.1 arasında değişmektedir. En sık görülen komplikasyonlar, kanama, dispne, cilt altı amfizem, pnömotoraks, atriyal fibrilasyon ve anestezi komplikasyonlarıdır. Kanama ihtimali olan hastalar işlemden sonra yakın takip edilmelidir. Yine kriyoterapi sonrası gelişebilecek ödem, trakea ve subglottik bölgede meydana geldiğinde hayati risk yaratabileceğinden kortikosteroid ile müdahale edilmelidir. Bu komplikasyonlar klinik tecrübeye bağlı olarak düşük seviyelerde görülmektedir (75,76,78,80–82).

Sonuç

Günümüzde klinik pratikte kısıtlı ve geç başlayan etkisi nedeniyle diğer bronkoskopik tedavi yöntemlerine göre daha az tercih edilmektedir. Hava yolu perforasyonu yapmaması, lazer, elektrokoter, APC gibi yöntemlerin tersine uygulama prosedüründe oksijen kısıtlamasının olmaması en büyük avantajıdır. Kolay öğrenilmesi de göz önüne alındığında en güvenli endobronşiyal tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygulama maliyeti düşüktür. Onkolojik tedavi (kemoterapi/radyoterapi)

pi) ile multidisipliner kullanımı söz konusu olup daha bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (83,84).

Kriyorekanalizasyon (Kriyoekstraksiyon)

İlk kez 2004 yılında tanımlanan kriyorekanalizasyon yöntemi, kriyoprobun ucuna donarak yapışan (kriyoadeziv=donarak yapışma) endobronşiyal ekzofitik tümör parçasının hafif traksiyonla tümörden ayrılarak dışarı çıkartılmasıdır (85). Kriyoprobun bu etkisinden faydalanarak farklı yapılardan oluşan birçok endobronşiyal materyal başarıyla temizlenebilmekte ve erken hava yolu açıklığı sağlanabilmektedir.

Uygulama Tekniği

Bu yöntem için nitrik oksitle (-89°C) çalışan problar kullanılır. İşlem fleksible bronkoskopa yapılacaksa hasta endotrakeal tüp ile entübe edilir. Tüp içerisinde fiberoptik bronkoskopa geçilir. Hedef belirlenir. Prob kanülden ilerletilip dokuya değdirilir. Ayak pedalına basılarak 5–20 saniye süreyle dondurma işlemi yapılır. Tümör dokusu donarak proba yapışır, hafif traksiyonla yapışan doku oradan koparılır. Pedala basmaya devam edilirken fleksible bronkoskop, çalışma kanalından geçen fleksible kriyoprob ve prob ucuna yapışan doku hep birlikte hastadan çıkarılır. Rijit bronkoskopa yapılan işlemde rijid kriyoprob bronkoskop içinden uzatılır, materyalle temas sağlanır. Dondurma işlemi takiben rijit kriyoprob ve ucuna yapışan materyal rijit bronkoskop içinden dışarı çıkartılır; bronkoskop dışarıya çıkarılmaz. Doku parçasıyla birlikte serum fizyolojik (SF) dolu bir kap içine kriyoprob sokulur ve ayak pedaldan kaldırılır. Isı hızla yükselir ve parçalanan doku probdan ayrılır. Bu yöntem istenilen hava yolu açıklığı sağlanıncaya kadar tekrar edilir (85–89).

Endikasyonları

En sık malign endobronşiyal obstrüksiyonlarda erken hava yolu açıklığı sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kriyorekanalizasyon yönteminin erken hava yolu açma başarısı %72–91 arasında bulunmuştur (86–89). Diğer hızlı yöntemlerle karşılaştırıldığında malign hava yolu darlıklarında hava yolunu açma başarısı benzer saptanmıştır (90). Günümüzde rehberlerde kriyorekanalizasyon yöntemi erken hava yolu açma yöntemleri arasında yer almaktadır (34).

Ayrıca benign tümörlerin küratif tedavisinde endike olup kriyoterapinin etkisiz olduğu endobronşiyal lipomların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (91,92). Endobronşiyal stent içi granülasyon dokularının tedavisinde, yine hava yolunu tıkayan kan ve mukus tıkaçların tedavisinde kullanılmaktadır (92,93).

Kontrendikasyonları

Trakeobronşiyal ağaca dıştan bası yapan tümörlerde kullanılmamaktadır.

Komplikasyonları

KR işleminde bildirilen tek komplikasyon kanama olup başka komplikasyon bildirilmemiştir. Kriyorekanalizasyon yönteminde APC ile durdurulan orta dereceli kanamalar %8–25 oranında görülmektedir. Bu nedenle hemostaz sağlayabilecek bir cihaz (örneğin APC cihazı) yanında olmadan tek başına malign tümörlere müdahalede kullanılmamalıdır (85–89).

Sonuç

Bu yöntem öğrenilmesi kolay, güvenli, etkili ve ucuz bir yöntemdir. Kriyoadeziv etkiyle sıvı içeriği yüksek olan her türlü endobronşiyal materyali (tümörler dahil) trakeobronşiyal sistemden hızla uzaklaştırma yeteneğiyle diğer endobronşiyal tedavi yöntemlerinden daha geniş kullanım alanına sahiptir.

Fotodinamik tedavi ve Brakiterapi

Kitabın “Terapötik Girişimsel Tedavi Yöntemleri” bölümünde ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

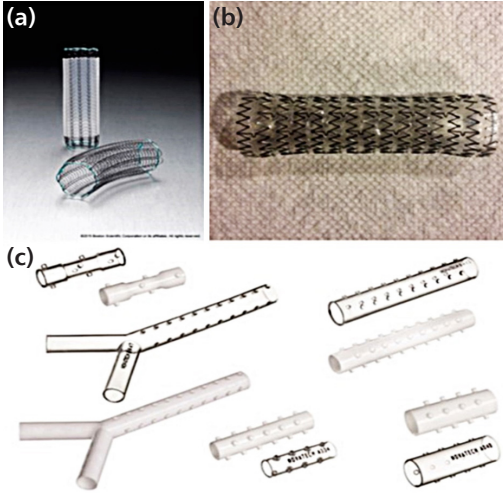
Hava Yolu Stentleri

Trakeobronşiyal protez olarak da bilinen hava yolu stentleri, bazı büyük hava yolu hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ve hava yoluna yerleştirilen boru şeklindeki cihazlardır (**Şekil 8**). Hava yoluna stent yerleştirmedeki amaç; hava yolu devamlılığını sağlamak, zayıflamış kartilaj yapıyı desteklemek ve fistüllerin iyileşmesine yardımcı olmaktır. Stent seçimi genellikle uygulayan kişinin tercihiyle belirlenir. Hava yolu stentleri sıklıkla dilatasyon, kriyoterapi, elektrocerrahi veya lazer rezeksiyonu gibi endobronşiyal tedavinin bir parçası olarak yerleştirilir. Bununla birlikte, lezyon tekrarlırsa günler veya haftalar sonra palyasyon amaçlı da yerleştirilebilirler.

Endikasyonları

Hava yolu stentleri,

- a) Malign hava yolu darlığı olan kemoterapi ve/veya radyoterapi (RT) alan ya da küratif tedavi seçenekleri tükenmiş olan hasta grubunda
- b) Endobronşiyal rezeksiyon ve dilatasyona rağmen (hava yolu açıklığı %50 den

**Şekil 8:**

Sık kullanılan hava yolu stentleri. Kendiliğinden açılabilen metalik stentler: (a) Kısmi kaplı ve bare metalik stent (b) kaplı metalik stent (c) silikon stentler (14).

az olması ya da %50'den fazla olsa dahi hızlı tümör gelişimi öngörülüyorsa) devam eden malign hava yolu darlığı olan hastalarda

- c) Endobronşiyal rezeksiyon ve dilatasyonun başarısız olduğu postentübasyon subglottik darlığı olan hastalarda
- d) Cerrahi olamayan, sistemik tedaviye yanıt bekleyen veya cerrahi rezeksiyon için aday olan benign trakeal veya bronşiyal darlığı olan hastalarda
- e) Lokalize ciddi ekspiratuvar santral hava yolu kollapsı olan hastalarda (trakeobronkomalazi veya seçilmiş dinamik hava yolu kollapsı olan hastalar)
- f) Akciğer nakli hastalarında anastomoz darlığı veya açılmaları olan hasta grubunda
- g) Trakeal / Bronşiyal- Özefagial fistüllerde endikedir (13,71,94–105).

Kontrendikasyonları

Havayolu stentleri bronkoskopi aracılığı ile lokal veya genel anestezi ile yerleştirildiklerinden kontrendikasyonları bronkoskopi, genel anestezi ve/veya sedasyon kontrendikasyonları ile benzerdir. Ayrıca lazer, elektrokoter, argon gibi sıcak tedaviler stentlerde yanık ve/veya kırılmalara yol açabilecekleri için hava yolu stentleri bu tedaviler öncesinde kontrendikedir (106). Ancak brakiterapi ve RT stentler için kontrendikasyon oluşturmaz.

Hava yolu Stent Çeşitleri

Günümüzde silikon, metal ve hibrid olmak üzere üç grup stent kullanılmaktadır.

Metal stentler; kapsız, kısmi kaplı ve kaplı olmak üzere üç tipdir. Bununla beraber stentler şekillerine göre düz, 'Y' Ve T tüp şeklinde gruplandırılabilir. Silikon stentlerin yerleştirilmesi için rijid bronkoskopi ve darlığın dilatasyonu gerekirken, metal ve hibrid stentler fleksible bronkoskopi ile yerleştirilebilir. Stentlerin avantajları-dezavantajları **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

Silikon stentler: Silikon stentler genel anestezi altında rijid bronkoskop ile yerleştirilirler (107). Düz, Y, T tüp şekillerinde olabilir. Altın standart stent sıklıkla dünya genelinde kullanılan DUMON stentdir. Kaplı silikondan imal edilmiş üzerlerinde migrasyonu önlemek amacıyla küçük çıkıntılar bulunmaktadır. Tercih edilmesini sağlayan önemli özellikleri sert ve yüksek ısıya dayanıklı olması iken ucuz olmaları, iyi tolere edilmeleri, kırılmamaları ve tümörlerin, büyümüş lenf nodlarının ve fibrotik skarların dış basılarına dayanıklı olması da diğer olumlu özellikleridir. Silikon stentlerin istenmeyen özellikleri ise; diğer stent tiplerine göre daha fazla kaymaya meyilli olması ve kayan stentleri yerine yerleştirmek için tekrarlayan bronkoskopik işlemler gerektirmesidir.

Son zamanlarda geliştirilen OKI stent adı verilen bronşiyal Y stent ise sağ bronş sisteminde kullanılmakta ve özellikle sağ üst lob açıklığını koruyacak şekilde düzenlenmiştir. Akciğer nakli sonrası sağ ana bronşta gelişen darlıklarda uygulanarak üst

Tablo 5: Farklı stentlerin avantaj ve dezavantajları

	Avantajları	Dezavantajları
Silikon stentler	Kolay yerleştirilir Pozisyonunu değiştirmek ve çıkartmak kolaydır	Rijit bronkoskopi ve genel anestezi gerektirir Kayma olasılığı yüksek Granülasyon dokusu nedeniyle her iki ucu tıkanabilir
Metal stentler	Fiberoptik bronkoskopiyle yerleştirilebilir, genel anestezi gerektirmez Kendiliğinden genişler dış basıya dayanıklıdır Kayma olasılığı düşüktür	Pozisyonunu değiştirmek ve çıkartmak zordur Granülasyon dokuları ve tümörler metal örgü arasındaki boşluklardan lümeneye doğru kolaylıkla büyürler Yan açılma kuvveti havayolu ve damarsal yapılarda rüptüre neden olabilir Silikon stentlerden pahalıdır
Hibrid stentler	Dış basıya dayanıklıdır Silikonla kaplı olması, stent lümenine doğru doku gelişimini önler	Pozisyonunu değiştirmek ve çıkartmak zordur Kayma olasılığı yüksek En pahalı stentlerdir

lob, sağ ana bronş ve intermediyer bronş devamlılığı bu stent ile sağlanabilmektedir (108).

Subglottik stenozlarda Montgomery T tüp etkin olarak kullanılabilir. Ancak cerrahi trakeostomi açmak gerektirmektedir. Konuşmaya izin vermesi ve kaymasının olmaması öne çıkan özellikleridir. Farklı çaplarda ve üç dalı da farklı ölçülerde tipleri bulunmaktadır (109).

Metal stentler: Silikon stentlere göre FOB ile yerleştirilmesi, nadiren kayması, stent yerleştirilmeden önce hava yollarında yeterli dilatasyon sağlanamayan darlıklarda kendiliğinden genişleyerek açılması özelliğinden ötürü dış basıyı yenen kuvveti olması, torsiyone hava yollarında ve köşeli lezyonlarda kullanılabilir olması avantaj iken perforasyon riskinin yüksek olması, çıkarılması veya pozisyon verilmesinin zorluğu, granülasyon dokusu veya tümörün kapsız metal stentlerde boşluklardan stent içine doğru büyüyerek tıkanıklığa neden olması ve pahalı olması dezavantajdır (110,111). Ayrıca benign hava yolu darlıklarında ise Amerikan gıda ve ilaç kurulunun (FDA) diğer tüm tedavi seçenekleri (operasyon, silikon stent) denendikten sonra son çare olarak sadece kaplı metal stentlerin kullanılmasını önermektedir (7,112).

Hibrid stentler: İki veya daha fazla farklı materyal içeren hava yolu stentleridir. Hibrid hava yolu stentleri, yukarıda tarif edilen silikon stentlerin ve metal stentlerin dezavantajlarını giderecek şekilde tasarlanmıştır. Hibrid hava yolu stenti silikon ile kaplıdır. Bu nedenle metal stentlerin mukozaya değmesinden kaynaklanan komplikasyonlardan korunmuştur. Ek olarak kendiliğinden genişleyebilen metal stentler gibi kolaylıkla yerleştirilebilir (7,112). Ancak en pahalı stentlerdir ve kayma riski daha fazladır.

Stent Seçimi ve Uygulama Tekniği

Hava yolu stentinin seçimi genellikle uygulayan kişinin tercihiyle belirlenir. Stentin maliyeti, kullanılabilirliği ve deneyim göz önünde bulundurulmalıdır. İşlem öncesi stent boyu ve çapına ya işlem öncesi bilgisayarlı tomografi ile ya da işlem sırasında bronkoskop yardımıyla ölçüm yapılarak karar verilmelidir; mümkün olan en geniş çaplı stent tercih edilmelidir.

Stent uzunluğuna karar verilirken dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi; trakeada darlık alanından proksimal ve distalde 1 cm, bronşlarda ise 0.5 cm sağlam alanı örtecek şekilde stent boyu ölçümüdür (113). Özellikle malign hastalarda bu durum tümörün stent uçlarından büyümesi ve stentin tıkanmasıyla sonuçlanabilir. Diğer bir nokta da stent çapıdır. Stent çapı küçük olursa stent kayabilir, büyük olursa da hem stent açılmaz hem de basıya bağlı nekroz ve granülasyon dokusu oluşumu artar.

Silikon stentlerin yerleştirilmesi için rijid bronkoskop içinden özel yükleme setleri gerekli iken metal stentler için de özel yerleştirme kateterleri kullanılmaktadır. Darlığın distaline özel yükleme setiyle yerleştirilen silikon stentler için özel stent çekilecek forsepsler (ucu dönebilen ve tırtıklı) ile yukarı çekilir; stentin açılmadığı durumlarda balon dilatasyon ya da forseps veya küçük çaplı rijid bronkoskop ile stent içine girilir. Ancak tam açılması viskoelastoplastik yapısından dolayı 2–3 gün sürebilir. Metal stentler ise tam darlık alanına gelindiğinde üzerindeki kılıf çekilir ve stentin açılması sağlanır; tam açılmazsa balon dilatasyonu yapılabilir.

Stent yerleştirme sonrası akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi ile ya da bronkoscopi ile stent kontrol edilmelidir. Stent ile ilgili bilgileri (tipi, boyu) içeren bir kart hastaya verilmelidir (114).

Stent Komplikasyonları

En sık karşılaşılan komplikasyon mukostazdır. Stentler için kullanılan teller ve polimerlerin biyofilm ile kaplanmasıyla oluşur. Sekresyonlar birikir ve stent lümenini tıkayarak hastada ciddi nefes darlıkları gelişmesine neden olur. Bununla beraber stentte bakteri ve mantar kolonizasyonuna bağlı hastada halitosis gelişir (115). Granülasyon oluşumu, stent kayması, stent kırılması, perforasyon da komplikasyonlar arasındadır (**Tablo 6**).

Stent Takibi

Stentin kurumasını engellemek için nebulizatör ile buhar inhalasyonu önerilir. Genel

Tablo 6: Stent komplikasyonları

İşlem sırasında komplikasyonlar	Hava yolu obstrüksiyonu Malpozisyon, Mediastinal amfizem Trakeobronşiyal perforasyon Pnömotoraks
Kısa dönem komplikasyonlar	Migrasyon Sekresyon retansiyonu Öksürük, enfeksiyon
Uzun dönem komplikasyonlar	Sekresyon retansiyonu Granülasyon dokusu Ağız kokusu Stent kırılması Solunum enfeksiyonları Biyomekanik görünümler

olarak kabul edilmiş bir takip stratejisi yoktur. Stent yerleştirilmiş hastalarda takip bronkoskopisi tartışmalıdır. Bazı klinisyenler iki boyutlu BT taramasını gerekli görürken bazıları aylık bronkoskopi kontrolü önermektedir. Klinik duruma ve kurumun deneyimine göre karar verilmelidir. Stent yerleştirilmiş hastalarda eğer öksürük, nefes darlığı gibi yeni gelişen solunumsal semptomlar var ise bronkoskopi yapılmalıdır ve hava yolunun açık olduğu ve stentin uygun pozisyonda olduğu görülmelidir (114).

Sonuç

Hava yolu stent uygulaması, uygun hastalarda hayat kurtaran, yaşam kalitesini oldukça artıran önemli bir işlemdir. Ayrıca, malign hastalarda küratif tedaviye kadar geçen sürede köprü görevi de görür. Stentler tümörün hava yoluna doğru büyümesine engel olur. İdeal stent; kolay yerleştirilmeli, hava yolu dinamiklerine uyum göstermeli, trakea ve bronş mukozasına yüksek basınç uygulamamalı, kaymamalı, mukostazise yol açmamalı ve kolay çıkarılabilmelidir (116). Henüz bu standartları karşılayabilen ideal stent üretilmemiştir.

Radyoterapi

Malign hava yolu darlıklarında RT, girişimsel bronkoskopik yöntemler gelişmeden önce hava yolu açıklığı sağlama amacıyla kullanılmış bir yöntemdir. Halen stabil hastalarda veya girişimsel bronkoskopik işlemlerden sonra tedavinin etkinliğini artırma amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Geç etkilidir ve etkisi değişkendir. Malign hava yolu darlıklarında hava yolu açıklığı sağlama başarısı yalnızca %21-23'dür (117,118).

KAYNAKLAR

1. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1278-1297.
2. Ayers ML, Beamis JF Jr. Rigid bronchoscopy in the twenty-first century. *Clin Chest Med* 2001;22:355-364.
3. Ginsberg RJ, Vokes EE, Ruben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (editors). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 858-911.
4. Noppen M, Meysman M, D'Haese J, Schlessers M, Vincken W. Interventional bronchoscopy: 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB). *Acta Clin Belg* 1997;52: 371-380.

5. Gorospe-Sarasúa L, Arrieta P, Munoz-Molina GM, Almeida-Aróstegui NA. Emergencias oncológicas torácicas del paciente con cáncer de pulmón. *Rev Clin Esp.* 2019;219:44-50.
6. Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, Lemmens R, Fergusson DA, Doucette S, Noppen M. Impact of interventional bronchoscopy on quality of life in malignant airway obstruction. *Respiration.* 2008;76(4):421-428.
7. Bolliger CT, Breitenbuecher A, Brutsche M, Heitz M, Stanzel F. Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways. *Respiration.* 2004;71(1):83-87.
8. Muto P, Ravo V, Panelli G, Liguori G, Fraioli G. High-dose rate brachytherapy for bronchial cancer: Treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist.* 2005;5(3):209-214.
9. ACCP 2013 guidelines symptom management in patients with lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; 2013. pp. 468-469.
10. Hespanhol V, Magalhães A, Marques A. Neoplastic severe central airways obstruction, interventional bronchoscopy: a decision-making analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:926-932.
11. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110:1536-1542.
12. Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest* 2015;147:1282-98.
13. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2002; 19: 356-373.
14. Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 10): S1087-S1110. doi: 10.21037/jtd.2017.07.27
15. Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J.* 2006;27:1258-1271.
16. Simoff MJ, Serman DH, Ernst A (eds). *Thoracic endoscopy. Advances in interventional pulmonology.* Malden, MA: Blackwell; 2006.
17. Brodsky JB. Bronchoscopic procedures for central airway obstruction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:638-646.
18. Finlayson GN, Brodsky JB. Anesthetic considerations for airway stenting in adult patients. *Anesthesiol Clin.* 2008;26:281-291.
19. Jeon K, Kim H, Yu CM, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Rigid bronchoscopic intervention in patients with respiratory failure caused by malignant central airway obstruction. *J Thorac Oncol.* 2006;1:319-323.
20. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Feijo S. Laser in lung cancer. An 11-year experience with 2253 applications in 1585 patients. *J Bronchology.* 1996;3:112-115.
21. Cosano Povedano A, Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, Rubio Sánchez J, Pascual Martínez N, Escribano Dueñas A. Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:322-327.
22. Chajed PN, Eberhardt R, Dienemann H, Azzola A, Brutsche MH, Tamm M, et al. Therapeutic bronchoscopy interventions before surgical resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1839-1843.
23. Lunn W, Garland R, Ashiku S, et al. Microdebrider bronchoscopy: a new tool for the interventional bronchoscopist. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1485-8.
24. Melendez J, Cornwell L, Green L, et al. Treatment of large subglottic tracheal schwannoma with microdebrider bronchoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:510-2.

25. Wahla AS, Khan I, Bellinger C, et al. Use of microdebrider bronchoscopy for the treatment of endobronchial leiomyoma. *Clin Respir J* 2011;5: e4-7.
26. Kennedy MP, Morice RC, Jimenez CA, et al. Treatment of bronchial airway obstruction using a rotating tip microdebrider: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2007;2:16.
27. Casal RF, Iribarren J, Eapen G, et al. Safety and effectiveness of microdebrider bronchoscopy for the management of central airway obstruction. *Respirology* 2013;18:1011-5.
28. Iles PB. Multiple bronchial stenosis: treatment by mechanical dilatation. *Thorax* 1981; 36:784-6.
29. Colt HG. Flexible bronchoscopy balloon dilation. <http://www.uptodate.com>. Updated April 17, 2012. Accessed February 15, 2013.
30. Noppen M, Schlessler M, Meysmen M et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the combined management of postintubation stenosis of the trachea in adults. *Chest* 1997; 112; 1136-40.
31. Thomsen S. Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions. *Photochem Photobiol* 1991;53:825-35.
32. Berlien HP. Thermal effects on biological tissues. *Applied laser medicine*. Berlin: Springer; 2003.
33. Fenton JJ, Beamis Jr JF. Laser bronchoscopy. In: Beamis Jr JF, Mathur PN eds. *Interventional pulmonology*. Mc Graw Hill Co. Imago USA.1999; 43-67.
34. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66 Suppl 3.
35. Khemasuwan D, Mehta AC, Wang KP. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J Thorac Dis*. 2015 Dec; 7(Suppl 4):S380-8. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.55.
36. Squiers JJ, Teeter WA, Hoopman JE, et al. Holmium: YAG laser bronchoscopy ablation of benign and malignant airway obstructions: an 8-year experience. *Lasers Med Sci* 2014;29:1437-43.
37. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy: a five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 1988; 94:15-21.
38. Personne C, Colchen A, Leroy M, et al. Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology. A critical analysis based upon 2,284 resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:710-5
39. Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, et al. YAG laser photoresection of lesions obstructing the central airways *Chest* 1985;87: 283-8
40. Miks VM, Kvale PA, Riddle JM, et al. Broncholith removal using the YAG laser. *Chest* 1986;90:295-7.
41. Madden BP, Kumar P, Sayer R, et al. Successful resection of obstructing airway granulation tissue following lung transplantation using endobronchial laser (Nd:YAG) therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:480-5.
42. Madden BP, Lee M, Paruchuru P. Successful treatment of endobronchial amyloidosis using Nd:YAG laser therapy as an alternative to lobectomy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:27-9.
43. Puma F, Carloni A, Casucci G, et al. Successful endoscopic Nd-YAG laser treatment of endobronchial endometriosis. *Chest* 2003;124:1168-70.
44. Dumon JF, Shapshay S, Bourcereau J, et al. Principles for safety in application of neodymium-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984;86:163-8.
45. Dalar L, Karasulu L, Sökücü SN, Altin S. Diode laser in the endoscopic treatment of obstructive airway disease: two years experience in Istanbul. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;60(2):140-4. doi: 10.1055/s-0030-1270996. Epub 2011 Apr 21.
46. van Boxem TJ, Venmans BJ, et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic

- bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. Eur Respir J. 1998 Jan;11(1):169-72.*
47. Marel M, Pekarek Z, Spasova I, et al. Management of benign stenoses of the large airways in the uNIMVersity hospital in Prague, Czech Republic, in 1998-2003. *Respiration. 2005 Nov-Dec;72(6):622-8.*
 48. Sutedja TG, van Boxen TJ, Schramel FM, et al. Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd:YAG laser to treat airway tumors. *J Bronchol 1997;4:101e5.*
 49. Hooper RG, Jackson FN. Endobronchial electrocautery. *Chest 1985;87:712-714.*
 50. Sutedja G, van Kralingen K, Schramel FM, et al. Fiberoptic bronchoscopic electrosurgery under local anaesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report. *Thorax 1994;49:1243-6.*
 51. Sagawa M, Sato M, Takahashi H, et al. Electrosurgery with a fiberoptic bronchoscope and a snare for endotracheal/endobronchial tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:177-9.*
 52. Coulter TD, Mehta AC. The heat is on: impact of endobronchial electrosurgery on the need for Nd:YAG laser photoresection. *Chest 2000;118:516-21.*
 53. Sutedja T, Bolliger CT. Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation. In: *Progress in Respiratory Research. Basel: Karger, 2000:120e32.*
 54. Van Boxem TJ, Westerga J, Venmans W et al. Tissue effects of bronchoscopic electrocautery *Chest 2000; 117: 125-8.*
 55. Wahidi MM, Unroe MA, Adlakha N, et al. The use of electrocautery as the primary ablation modality for malignant and benign airway obstruction. *J Thorac Oncol 2011;6:1516-20.*
 56. Horinouchi H, Miyazawa T, Takada K, et al. Safety study of endobronchial electrosurgery for tracheobronchial lesions: multicenter prospective study. *J Bronchol 2008;15:228e32.*
 57. Erelel M: Elektrokoter ve Argon Plazma Koagulasyon İc Koksall N ed. *Bronkoskopi özel sayısı, Türkiye Klinikleri Dergisi 2012, 5: 55-60.*
 58. Reichle G, Freitag L, Kullmann HJ, et al. Argon plasma coagulation in bronchology: a new method-alternative or complementary?. *Pneumologie 2000;54:508-516.*
 59. Crosta C, Spaggiari L, De Stefano A, Fiori G, et al. Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: Early results in 47 cases. *Lung Cancer 2001; 33: 75-80.*
 60. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest 2001; 119: 781-787.*
 61. Keller CA, Hinerman R, Singh A, et al. The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation. *Chest 2001; 119:1968-75.*
 62. Colt HG. Bronchoscopic resection of Wallstent-associated granulation tissue using argon plasma coagulation. *J Bronchol 1998;5:209-212.*
 63. Sato M, Terada Y, Nakagawa T, et al. Successful use of argon plasma coagulation and tranilast to treat granulation tissue obstructing the airway after tracheal anastomosis. *Chest 2000;118:1829-31.*
 64. Rose AS, Mathur PN. Endobronchial capillary hemangioma: case report and review of the literature. *Respiration 2008;76:221-4.*
 65. Manali ED, Saad CP, Krizmanich G, et al. Endobronchial findings of fibrosing mediastinitis. *Respir Care 2003;48:1038-42.*
 66. Dalar L, Sökücü SN, Özdemir C, et al. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of Dieulafoy disease. *Respir Care 2015;60:e11-3.*
 67. Okada S, Yamauchi H, Ishimori S, et al. Endoscopic surgery with a flexible bronchoscope

- and argon plasma coagulation for tracheobronchial tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jan;121:180-2.
68. Göksel T. Argon Plazma Koagulasyon İC: Metintaş M ed. *Bronkoskopi*, Ankara: Poyraz Kitapevi 2008: 309-315.
 69. Manzur P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. *Cryobiology* 1977;14:251-72.
 70. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998;37(3):171- 86.
 71. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003;123:1693-717.
 72. Şener Cömert S, Torun Parmaksız E, Çağlayan B ve ark. Girişimsel bronkoskopik yöntemler ile tedavi ettiğimiz tipik karsinoid ve benign endobronşial tümör olgularımız. *Solunum* 2013;15:39-44.
 73. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006;28:200-18.
 74. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM, et al. Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. *Chest* 1993;103:472.
 75. Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D, et al. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006;130:1405.
 76. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001;120:26-31.
 77. Hetzel MR, Smith SG. Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 1991;46:325-33.
 78. Homasson JP, Renault P, Angebault M, et al. Bronchoscopic cryotherapy for airway strictures caused by tumors. *Chest* 1986;90:159-64.
 79. Maiwand MO, Zehr KJ, Dyke CM, et al. The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart-lung transplantation. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1997;12:549-54.
 80. Asimakopoulos G, Beeson J, Evans J, Maiwand MO. Cryosurgery for malignant endobronchial tumors: analysis of outcome. *Chest* 2005;127:2007-14.
 81. Noppen M, Meysman M, Van Herreweghe R, et al. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience. *Acta Clin Belg* 2001;56:73-7.
 82. Maiwand MO. The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma. *Eur J Cardio Thorac Surg* 1999;15:764-8.
 83. Forest V, Peoc'h M, Campos L, et al. Effects of cryotherapy or chemotherapy on apoptosis in a non-small-cell lung cancer xenografted into SCID mice. *Cryobiology* 2005;50:29-37.
 84. Vergnon JM, Schmitt T, Alamartine E, et al. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer: preliminary results. *Chest* 1992;102:1436-40.
 85. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A. Cryorecanalization: A new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1427-31.
 86. Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ, Hetzel J, Merk T, Wibmer T, et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr;139(4):997-1000.
 87. Schumann C, Lepper PM, Barth TF, Möller P, Krüger S. Successful immediate cryorecanalization of a simultaneous high-grade tracheal and bronchial stenosis as rare manifestations of bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(1):17-9.
 88. Yılmaz A, Aktaş Z, Alici IO, Çağlar A, Sazak H, Ulus F. Cryorecanalization: Keys to success. *Surg*

- Endosc* 2012;26(10):2969-74.
89. Kızılgöz D, Aktaş Z, Yılmaz A, Öztürk A, Seğmen F. Comparison of two new techniques for the management of malignant central airway obstruction: argon plasma coagulation with mechanical tumor resection versus cryorecanalization. *Surg Endosc* (2018) 32:1879–1884. doi: 10.1007/s00464-017-5877-2.
 90. Wahidi MM, Herth FJ, Ernst A. State of the art. *Interventional pulmonology*. *Chest* 2007;131:261-74.
 91. Franke KJ, Nilius G, Rühle KH. Cryorecanalization of an endobronchial lipoma. *Pneumologie* 2005;59(10):685-8.
 92. Lamprecht B, Hutarew G, Porsch P, Wegleitner B, Studnicka M. Successful bronchoscopic cryorecanalization in a case of endobronchial lipoma. *Diagn Ther Endosc* 2011;2011:845686.
 93. Seaman JC, Knepler JL, Bauer K, Rashkin M. The mean green popsicle: Using cryotherapy to remove aspirated foreign bodies. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2010;17(4):348-50.
 94. Puma F, Ragusa M, Avenia N, et al. The role of silicone stents in the treatment of cicatricial tracheal stenoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1064.
 95. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, Mehta AC. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis. *Chest* 2003; 124:1993.
 96. Colt HG, Dumon JF. Airway stents. Present and future. *Clin Chest Med* 1995; 16:465.
 97. Chhajed PN, Malouf MA, Tamm M, Glanville AR. Ultraflex stents for the management of airway complications in lung transplant recipients. *Respirology* 2003; 8:59.
 98. Saad CP, Ghamande SA, Minai OA, et al. The role of self-expandable metallic stents for the treatment of airway complications after lung transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1532.
 99. Noppen M, Poppe K, D'Haese J, et al. Interventional bronchoscopy for treatment of tracheal obstruction secondary to benign or malignant thyroid disease. *Chest* 2004; 125:723.
 100. Chan KP, Eng P, Hsu AA, et al. Rigid bronchoscopy and stenting for esophageal cancer causing airway obstruction. *Chest* 2002; 122:1069.
 101. Wan IY, Lee TW, Lam HC, et al. Tracheobronchial stenting for tuberculous airway stenosis. *Chest* 2002; 122:370.
 102. Low SY, Hsu A, Eng P. Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J* 2004; 24:345.
 103. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 2005; 127:984.
 104. Mughal MM, Gildea TR, Murthy S, et al. Short-term deployment of self-expanding metallic stents facilitates healing of bronchial dehiscence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:768.
 105. Murgu SD, Colt HG. Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse. *Respirology* 2006; 11: 388.
 106. Colt HG, Crawford SW. In vitro study of the safety limits of bronchoscopic argon plasma coagulation in the presence of airway stents. *Respirology* 2006; 11:643
 107. Walsler EM. Stent placement for tracheobronchial disease. *Eur J Radiol*. 2005;55:321-30.
 108. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Silicone y-stent placement on the carina between bronchus to the right upper lobe and bronchus intermedius. *Ann Thorac Surg* 2009;87:971-974.
 109. Montgomery WW. T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol* 1965;82:320-321
 110. de Mello-Filho FV, Antonio SM, Carrau RL. Endoscopically placed expandable metal tracheal stents for the management of complicated tracheal stenosis. *Am J Otolaryngol* 2003; 24:34.
 111. Lunn W, Feller-Kopman D, Wahidi M, et al. Endoscopic removal of metallic airway stents. *Chest*

- 2005; 127:2106.
112. Freitag L, Eicker R, Linz B, Greschuchna D. Theoretical and experimental basis for the development of a dynamic airway stent. *Eur Respir J* 1994; 7:2038.
 113. Freitag L. Tracheobronchial stents. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. Basel, Karger, *Prog Respir Res* 2000;30: 171-186
 114. Öztürk A, Yılmaz A. Tanısal ve Terapötik Bronkoskopi Uzlaşı Raporu, TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, 2017. ed. Dalar L, Yılmaz A. Bölüm 12, s. 137-146.
 115. Noppen M, Pierard D, Mesman M, et al. Bacterial colonization of central airways after stenting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:672-677.
 116. Özgül MA. Trakeobronşiyal stentler. Metintaş, M, Selçuk ZT, Yılmaz A, ed. *Girişimsel Pulmonoloji*. 2014:S451-467.
 117. Chetty KG, Moran EM, Sassoon CS, Viravathana T, Light RW. Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989; 95:582-584.
 118. Slawson RG, Scott RM. Radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1979; 132:175-176.

Akciğer Kanserinde Aciller: Malign Plevral Sıvı

Ayperi Öztürk

Malign plevral sıvılar (MPS), eksudatif özellikte olup plevra sıvısının sitolojik değerlendirilmesinde ya da pariyetal plevra biyopsisinde malign hücreler saptanması ile tanı konur. MPS, enfeksiyonlardan sonra plevral sıvının ikinci en sık nedenidir (1). Akciğer kanseri (%30), meme kanseri (%25) ve lenfomalar (%20) MPS'nin yaklaşık %75'ini oluşturur. Erkek hastalarda akciğer kanseri, kadınlarda ise meme kanseri en sık rastlanılan nedenlerdir (2,3). MPS'li olan hastaların %6–7'sinde ise primer tümör saptanamaz (4–6). MPS'li olan hastaların yaşları incelendiğinde %83'ünün 50 yaş üzeri olduğu saptanmıştır (5). Türkiye sağlık istatistiklerine göre beklenen kanser sayıları dikkate alındığında yıllık 40.000 civarında MPS'li olgu beklenmektedir (7). MPS, akciğer kanserinin her hücre tipinde görülebilmekle birlikte, adenokarsinomada daha sıktır (8). Akciğer kanserinde MPS varlığı cerrahi şansını ortadan kaldırırken (evre IVa) diğer malignitelerde de ileri evre hastalık belirtisidir ve kötü prognoz göstergesidir (2,9). MPS gelişen hastalarda ortalama sağ kalım süresi 3–12 ay arasındadır (10). Çoğunlukla MPS'ler tek taraflıdır ancak %10–13 oranında iki taraflı da görülebilmektedir (11).

MPS yaklaşık olarak meme kanserinde %50, akciğer kanserinde %15–25, lenfomada ise %15 oranında saptanmaktadır. Malign mezotelyoma ise plevranın en sık görülen primer tümörü olup, %90'ında MPS saptanır (12).

Patofizyoloji

MPS oluşumunun hangi mekanizmayla oluştuğu net bilinmemekle birlikte en çok kabul edilen mekanizma, metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı

ve bozulmuş direnaja (13). Permeabilite artışı tümör tarafından salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlıdır (14). Lenfatik obstrüksiyon ise MPS gelişiminde rol oynayan diğer önemli mekanizmadır (6). Plevranın direkt invazyonu, visseral plevraya tümör embolisi, pariyetal plevraya hematojen yayılım, lenfatik yayılım da MPS gelişimine neden olan diğer mekanizmalardır (12).

Klinik

MPS gelişen hastaların çoğu semptomatiktir, %5–25 oranında asemptomatik de olabilir. En sık nefes darlığı (genellikle orta ve MPS varlığında ortaya çıkar) ile başvuru olurken göğüs ağrısı (pariyetal plevra, kostaların veya diğer interkostal yapıların malign tutulumuna bağlıdır) ve öksürük diğer sık eşlik eden semptomlardır. Kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık gibi yapısal (konstitüsyonel) semptomlar genellikle solunum semptomlarına eşlik eder (15,16).

Fizik muayenede solunum seslerinde azalma, matite ve vokal fremitusta azalma saptanır (16).

Tanı

Görüntüleme Yöntemleri

1- Direk Grafisi: Konvansiyonel akciğer grafisi plevral sıvılı hastaların ilk değerlendirilmesinde önemli yeri olan, plevral sıvıyı vurgulayan ve torasentez öncesi değerlendirilmesi gereken bir görüntüleme yöntemidir (Kanıt A) (17). 200 ml'ten fazla sıvı akciğer grafisinde saptanırsa 26 ml sıvının posterior kostofrenik sinüsün küntleşmesine neden olduğu saptanmıştır (18,19). MPS, çoğunlukla masif ve tek taraflıdır. Masif MPS mediastinal şifte neden olur; eğer mediastinal şift yok ise eş zamanlı aynı tarafta bronşiyal obstrüksiyonun neden olduğu atelettazi ya da mediasteni fikse eden lenf nodu/kitle söz konusu olabilir (16).

2- Toraks Ultrasonografisi: Toraks ultrasonografisi (USG) plevral sıvının miktarı ve derinliği, kontralateral plevral sıvı, ekojenite, septa varlığı, lokalize sıvı, plevral kalınlaşma ve nodülerlik, diyafram pozisyonu ve hareketi hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Plevral sıvı varlığının ve miktarının saptanmasında torasik ultrasonografi konvansiyonel akciğer radyografisinden daha duyarlıdır (Kanıt A) (17). Plevral işlemler günümüzde sıklıkla eş zamanlı USG rehberliği ile yapılmaktadır. Prosedürler için USG rehberliğinin kullanılması, daha yüksek bir başarı oranı ve organ yaralanması dahil olmak üzere azaltılmış bir komplikasyon riski ile sonuçlanır; bu nedenle rehberlerde de en iyi uygulama olarak yerini almıştır. USG rehberliği ayrıca lokal plevral

efüzyonlarda sıvıya erişilebilirliği de sağlamaktadır ve Doppler görüntülemenin kullanımı, plevral müdahaleden önce interkostal damarların yerleşmesine ve dolayısıyla kaçınmasına yardımcı olur (16,17,20).

3- *Bilgisayarlı Tomografi (BT)*: Plevral patolojilerin daha iyi görüntülenmesi için sıvının tamamen boşaltılmasından önce yapılmalıdır. Az miktardaki plevral sıvıyı saptamakla birlikte MPS'ye eşlik edebilen parietal, mediastinal ve çevresel plevral kalınlaşma ile plevral nodülariteyi, yüksek bir özgüllük (%88–%94), düşük bir duyarlılıkla (%36–%51) gösterir (21,22). Malign plevral patoloji düşünülen ya da tanısı almış hastalarda teşhis ve tedavi planlanması amacıyla öncelikle kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi tetkiki uygulanmalıdır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi malign mezotelyoma dahil malign plevral hastalıkların evrelemede, rezektabilite değerlendirilmesinde ve kemoterapi öncesi değerlendirmede kullanılması gereken etkili bir tanı ve takip yöntemidir (17).

4- *Toraks Magnetik Rezonans (MR)*: Kullanımı sınırlı olmakla birlikte tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve kontrast kullanımının kontrendike olduğu hastalarda tercih edilebilir (16).

5- *Pozitron Emisyon Tomografi–Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)*: MPS etyolojisini saptamada diğer organları taramak amacıyla günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Florodeoksiglukoz PET-BT, plevral hastalıkların evrelemede yararlıdır; ancak önceden uygulanan talk plöredez, inflamasyon ile elde edilen yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle kullanımı sınırlıdır (16). Dokudaki metabolik aktiviteyi gösteren FDG-PET/ BT, tedavi öncesi yüksek FDG değeri veren olgularda, tedaviye cevabın belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi yeterli değilse kullanılması uygun bir yöntemdir. Plevral sıvı/plevral kalınlaşma tespit edilen bir hastada FDG-PET/BT ile artmış FDG tutulumunun gösterilmesi (SUVmax >2.0) malign-benign ayrımında faydalı bilgi verebilir (Kanıt B) (17).

6- *Plevral Sıvı Örneklemesi-Torasentez*: MPS saptandığında ilk yapılması gereken işlem tanısal torasentezdir. Alınan sıvı örneği biyokimya (albümin, glukoz, laktat dehidrogenaz, total protein), mikrobiyoloji (kültür) ve sitolojiye gönderilmelidir. Alınacak optimal sıvı miktarı için uzlaşılan bir öneri olmamakla birlikte plevral sıvının tanısı için en az 50 ml örnek gönderilmesi önerilmektedir (16). Bir çalışmada ise 75 ml'den fazla gönderilen sıvıların tanı değerini artırdığı bildirilmiştir (23). Moleküler genetik çalışmaların gelecekte daha da sık kullanılacağı düşünüldüğünde sıvıda yeterli malign hücreler mevcutsa daha büyük hacimlerin gerekli olacağı öngörülebilir. Bununla birlikte, torasik BT ve torakoskopi dahil olmak üzere sonraki araştırmalar için de plevral boşluk içinde yeterli sıvı bırakmak önemlidir (16).

Malign plevral sıvıların %95'i eksuda olup %50'den daha az oranda hemorajik

daha az sıklıkta seröz, seröanjenez, özellikle de olabilir. Genellikle lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Glukoz seviyesi hastaların %10'undan azında 3.3 mol/L'nin altında olup 1/3'ünde ph 7.3'ün altında saptanmaktadır. Düşük sıvı ph seviyesi, plevranın ileri dönem hastalığı ve plöredize verilen yanıtın azalması ile ilişkilidir (24,25).

MPS'da sitolojik tanı oranı alınan ilk örnekte yaklaşık %60'tır. İkinci örneğin tanıya katkısının %27, üçüncü örneğin ise %5 oranında tanıya katkı sağladığı sonraki gönderilen örneklerde ise tanıya katkının son derece düşük olduğu saptanmıştır (14,16). Tanı oranları; altta yatan primer tümörle ilişkili olup skuamöz hücreli akciğer karsinomu, mezotelyoma, sarkom ve lenfomada düşüktür; yine sıvı örneklerinin hazırlanması ve sitopatolojik deneyimi ile de ilişkilidir (15). Günümüzde alınan sıvı örneklerinden gen mutasyon analiz çalışmaları da yapılmakta ayrıca lenfoma şüphesi olan hastalarda da flowsitometri çalışılmaktadır. Sıvı örnekleri hızlıca laboratuvara ulaştırılmalıdır; eğer ulaştırılmıyorsa 4°C de (maksimum dört gün) saklanmalıdır (26).

7- Plevra Biyopsisi: İlk sitolojik inceleme negatif çıktığında ikinci torasentezle birlikte plevra biyopsisi de yapılmalıdır. Görüntüleme eşliğinde yapılan plevral biyopsilerinin ise hem tanı değerleri daha yüksektir hem de komplikasyon oranları daha düşüktür (%83-88). İkinci torasentezle birlikte görüntüleme eşliğinde yapılan plevral biyopsi ile tanı elde edilemeyen olgularda invazif yöntemler olan video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakoskopi veya açık plevra biyopsisi yapılabilir (27,28).

Kapalı plevra biyopsisi hızlı, kolay ve ucuz bir tanı yöntemidir. Tanı değeri malign plevral efüzyonda %60'tan düşüktür ve plevral sıvı sitolojisine ilave katkısı %7-27 arasındadır (15). Ultrason (USG) ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde biyopsiler de alınabilir. Günümüzde yapılabilirliği görüntüleme (USG/BT) eşliğinde plevra biyopsisi kapalı biyopsiye yüksek tanı başarısı nedeniyle tercih edilmelidir. Metastatik plevral kalınlaşma ve malign mezotelyomada USG eşliğinde biyopsi ile tanı değeri %77-80'dir. En az 6 adet plevra biyopsisi alınması önerilmektedir (16).

Bilgisayarlı tomografi, plevral yapıları göstermede klinisyene yardımcıdır. Her iki plevrada kalınlaşma, nodüler plevra görünümü, pariyetal plevranın 1 cm kalınlıkta olması ve mediastinal tutulum BT'de rahatlıkla izlenebilir. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan biyopsinin tanı oranı yüksektir (%87). Malign mezotelyomada bu oran %93 civarındadır. Daha az sıvı olan ve sıvı sitolojisi malignite negatif olan hastalarda torakoskopik öncesi tercih edilebilir (16).

8- Medikal Torakoskopi: Torakoskopi için en sık endikasyon, tanısı konmamış eksüdatif plevral efüzyondur. Ayrıca patoloji sonucu "şüpheli hücreler" şeklinde rapor edilip plevral sıvı sitolojisinden yeterli bilgi alınamayan (akciğer kanseri ile meme kanseri ya da adenokarsinom ile mezotelyoma ayrımını yapmak için) olgularda da faydalıdır. MPS'de cerrahi video yardımcı torakoskopiye benzer şekilde %90.1-92.6

arasında yüksek bir tanı duyarlılığına sahiptir. Mezotelyomada da yüksek tanı oranı vardır (>%90) (29). Semptomatik, önemli miktarda sitoloji negatif rezidüel plevral sıvısı kalan, performans durumu 0-2 [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] olan hastalarda eş zamanlı plöredez imkanı da sağladığında iyi bir tetkik aracıdır. Bir hemitoraks boyunca göğüs duvarına yapışık akciğer olması, hiperkarbi veya ciddi solunum sıkıntısı ile kontrol edilemeyen öksürük mutlak kontrendikasyonlardır. Miyokard enfarktüsü geçiren kişilerde işlem 4 hafta sonrasına kadar ertelenmelidir (28). Torakoskopi öncesi toraks BT çekilmesi altta yatan obstruktif akciğer kanserini görmek ya da plevral patolojileri saptamak amacıyla rutin önerilmektedir (29). Genellikle lokal anestezi ve intravenöz sedasyon ile yapılır ancak daha ileri tetkik ve tedavilerin uygulanacağı hastalarda genel anestezi ile de yapılmaktadır. Güvenli ve iyi tolere edilen bir işlemdir; mortalite oranı %0.5'ten azdır. Major komplikasyonlar; enfeksiyon, hemoraji, hava kaçağı, giriş port alanına tümör ekilmesi, pnömotoraks, bronkoplevral fistül olup %1.8 oranında görülebilmektedir. Diğer komplikasyonları (%7.3) subkutanöz amfizem, işlem sırasında hipotansiyon, ateş ve atriyal fibrilasyondur (29). İşlem öncesi toraks USG, lateral dekübit pozisyonunda sıvı varlığını doğrulamak ve plevral adezyonları dışlayarak kayan akciğer varlığını doğrulamak için değerlidir.

İlk olarak plevral boşluk değerlendirilir (plevral kalınlaşma, nodülarite, lenfanjitik yayılım varlığı). Ayrıca anormal görülen pariyetal plevradan da biyopsi alınır. Eş zamanlı plevral sıvı boşaltılır ve makroskopik olarak aşikar malignite varlığında talk plöredez yapılabilir (28). Rijid ve semirijid torakoskop arasında biyopsi yeterliliği açısından fark yoktur (30).

İzlem

MPS'li olgularında çoğuna plevral sıvı örnekleme, BT, torakoskopi ile tanı konulmasına rağmen %15 oranında sitoloji negatif eksudatif sıvı tanı alamamaktadır. Bu hastalar klinik ve radyolojik olarak 2 yıl takip edilmelidir; çünkü %8.3'ünde malignite gelişmektedir, ayırıcı tanıda tüberküloz, lenfoma, pulmoner emboli ve kalp yetmezliği (diüretik tedavi altında eksudatif özellik taşıyabilmekte) göz önünde bulundurulmalıdır (28).

Tedavi Yönetimi

MPE'de tedavi planı hastanın genel durumu, semptomları ve beklenen yaşam süresi göz önüne alınarak yapılır. Sistemik kemoterapi, radyoterapi ya da hormon tedavisi ile (özellikle lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri için) MPS gerileyebilir; sistemik tedavi öncesi mutlaka sıvı boşaltılmalıdır. Ancak kemoterapiye yanıt

için ne kadar beklenmesi gerektiği ya da ne zaman plöredez kararı verilmesi gerektiği hakkında kesin bilgi yoktur (28,31).

Bilinen ya da şüpheli MPS olan hastalara yapılacak plevral işlemler (torasentez, plevral kateter uygulanması vb) USG eşliğinde yapılmalıdır (1).

Tedavi Amaçlı Torasentez-Drenaj

Bilinen ya da şüpheli MPS olan asemptomatik hastalara tedavi amaçlı plevral işlem önerilmemektedir (1). Semptomatik hastalarda ise tedavi amaçlı torasentez veya drenaj yüksek tekrarlama riskine sahip olmakla birlikte bir aydan kısa süreli yaşam beklentisi olan, düşük performanslı terminal dönemdeki hastalarda önerilir (1,32). Bu işlem sırasında plevral basıncın monitörize edilmesi ve -20 cmH₂O seviyesinin altına indirilmemesi gerekmektedir ancak manometre kullanılmadığı durumlarda göğüste rahatsızlık hissi varlığında işlem sonlandırılmalı, bir seferde 1.5 litreden fazla sıvı boşaltılmamalıdır (28,32). Sıvı drenajı sağkalımı iyileştirmese bile semptomları önemli ölçüde iyileştirebilir ve hastaneye yatışı önler. Dezavantajı ise tekrarlama ve bu nedenle sık hastane başvurusudur. Ayrıca, sık torasentez hastada protein kaybına neden olabilir (12).

Plöredez

Kanser hastalarının yaklaşık %15 kadarında genellikle hastalığın terminal döneminde ortaya çıkan MPS, dispne, göğüs ağrısı gibi semptomlarla yaşam kalitesine oldukça olumsuz etki yapar. Bu hastalarda tedavi amaçlı aspirasyon hastaların semptomlarında iyileşmeye yol açmakla beraber, sıvının tekrarlayıcı özellikte olması nedeniyle beklenen yaşam süresi bir aydan uzun ve tekrarlayan malign plevral sıvısı olan akciğer ekspansiyon kusuru olmayan hastalarda, tekrarlanan aspirasyonlardan çok sıvı kontrolüne yönelik tedavi (plörodez, kalıcı plevral kateter) önerilir (1,32). Yapılan çalışmalarda hastanede kalış süresi kalıcı kateter uygulananlarda daha kısa iken, dispnede düzelme her iki yöntemde benzer bulunmuş (uzun dönemde kalıcı kateter uygulamasında daha iyi); tekrar etme oranı plöredezde yüksek iken enfeksiyon riski de kateter uygulananlarda yüksek saptanmıştır (1). Plöredez uygulamasında plevral sıvının drenajı için küçük çaplı plevral kateterler (<14F), göğüs tüpü ile aynı etkinliğe sahiptir. Uygulama kolaylığı ve hasta konforuna katkısı nedeniyle küçük çaplı kateterlerin kullanılması önerilir.

İdeal plörodez ajanı yüksek molekül ağırlığı ve polariteye sahip, etkin, lokal klirensi düşük, buna karşın sistemik klirensi yüksek, kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli olmalıdır. Plörodez amacıyla steril talk, tetrasiklin ve türevleri, bleomisin, iodopovidon, gümüş nitrat, Corynebacterium parvum ve daha birçok kimyasal ajan

intraplöröl olarak kullanılmış olmakla beraber, bugün için yukarıda tarif edilen ideal bir ajanın henüz olmadığı söylenebilir. Talk, bugün için en yaygın olarak kullanılan etkin ve ucuz, ulaşılması kolay en etkili sklerozan ajandır (Kanıt A) (32). Intraplevral boşluğu 4-5 gr verilen talk inflamatuvar yanıt oluşturarak plevrada adezyon ve fibrozi-se neden olarak plerval sıvı rekürrensini önlemektedir (33). Talk geniş çapta kabul gö-ren çok etkili bir ajan olmakla beraber, en sık görülen komplikasyon ateş olup erişkin zorlu solunum sendromu (ARDS), sistemik inflamasyon ve partikül disseminasyonu gibi ciddi yan etkilere de sahiptir. Talk için plörodez başarısı %67.5 -100 arasında bildirilmiştir (34). ARDS gibi ciddi yan etkilerden kaçınmak için büyük partiküllü talk kullanılması önerilir (Kanıt B) (32). Povidon iyot, bleomisin, tetrasiklin ve daha birçok ajan plörodez amacıyla ülke koşulları ve maliyet etkinlik dikkate alınarak kullanılabilir (Kanıt B) (32). Plörodez işlemi sonrası tekrar sıvı birikmemesi "tam yanıt", müdahale gerektirmeyecek miktarda sıvı birikiminin olması ise "kısmi yanıt" olarak tanımlan-maktadır (34). Plörodez işlemi sırasında rotasyon uygulaması önerilmez (32).

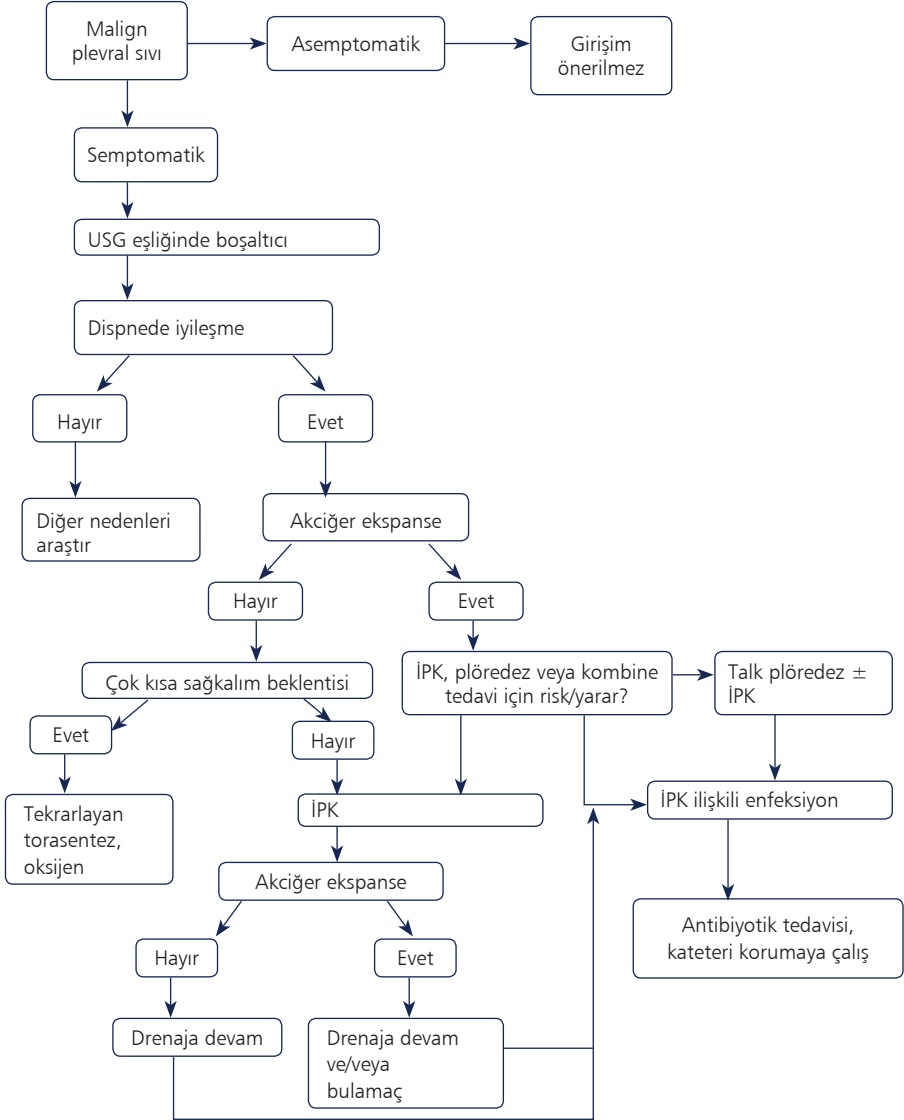
Plevral sıvı pH'ı ne kadar düşük ise plöredesisin başarılı olma şansı o kadar azdır. pH 7.30'un üzerinde ise başarı olasılığı %90'dan fazla iken pH 7.15'in altında oldu-ğunda başarı olasılığı %50'nin altındadır (35). Plörodez uygulaması ile eş zamanlı olarak sistemik kortikosteroid ve kortikosteroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (işlem sırasında oluşacak inflamatuvar yanıtı azaltabileceği için) kullanılmaması öne-rilir (Kanıt C) (32). Hızlı veya standart plörodez teknikleri arasında başarı açısından fark olmamakla birlikte hastanede kalış süresi ve drenajlı süre açısından hızlı yöntemin daha üstün olduğu görülmüştür (36). Standart yöntemde hastaya göğüs tüpü veya kateter uygulandıktan sonra sklerozan ajanın verilebilmesi için günlük plevral sıvı drenajının 150-200 mL'nin altına düşmesi beklenmektedir. Hızlı plörodez yön-teminde ise plevral boşluktaki tüm sıvı hızla drene edildikten sonra (kısa aralıklarla yapılan drenajla sağlanır) akciğerin reekspansiyon olmasıyla birlikte, sklerozan ajan beklemeden plevral boşluğa uygulanır (32).

Talk plörodez, torakoskopik pudraj ve yatak başında uygulanan bulamaç yön-temleri ile uygulanmaktadır. Hangi yöntemle uygulanacağı lokal deneyim, ulaşılabilirlik, doku alma gereksinimi ve hastaya ilişkin faktörlere göre klinisyen tarafından karar verilmelidir (1).

Tuzaklanmış akciğer, plevra sıvısının drenajı sonrası ortaya çıkan hava-sıvı sevi-yeleri ve akciğerin ekspansiyon olamaması ile kendini gösterir. Böyle bir durumda plevral yaprakların birbirine temasını sağlamak ve başarılı bir plörodez yapmak güçtür. Tuzaklanmış akciğer durumuna ilave olarak semptomatik MPS ile birlikte akciğer ekspansiyon kusuru, plörodez başarısızlığı veya loküle plevral sıvı varlığında kalıcı ka-teter, plörektomi/dekortikasyon, plöroperitoneal "shunt" gibi seçenekleri kullanmak daha uygundur (32).

Kalıcı Kateter

Kalıcı plevral kateter (KPK) uygulaması, tekrarlayan plevral sıvıların palyasyonunda ayaktan uygulanabilecek ve sonuçları itibarıyla plörediz ile karşılaştırılabilecek bir plevral girişimdir. Bu kateterler hastanede yatış süresini plöredize göre azaltır. Ön-



Şekil 1: Malign plevral sıvı yönetimi. İPK: İntra plevral kateter.

celeri, plörodez uygulanmış, ancak özellikle tuzaklanmış akciğer nedeniyle başarısız olmuş olgularda kullanılan bu kateterlerin, plevral sıvı kontrolü için ilk seçenек tedavi olarak da uygulanmaları komplikasyonlarının plörodeze göre daha sık olması nedeniyle tartışmalı olmuştur. Beklenen yaşam süresi kısa, plörodez endikasyonu olan MPS olgularında, palyatif tedavi için plörodez yerine düşük maliyet ve kısa hastanede yatış gereksinimi nedeniyle, kalıcı plevral kateter uygulaması önerilir (32). Lokal anestezi ile 15.5 F çapında silikon, multikanallı bir kateter kullanılır. İşlem sonrası takip hasta tarafından evinde yapılır. Hastaların %46'sında spontan plörodez gelişir. Ortalama plörodez süresi 52 gündür (37). Spontan plörodez gelişen olgularda kateter çıkarılır aksi halde kateter, hasta ölümüne kadar kalmaktadır.

Sistemik kemoterapi plevral enfeksiyon riskini arttırmaz. İntraplevral kateter de sistemik kemoterapi için kontrendikasyon oluşturmaz ancak nötropeni varlığında intraplevral kateter yerleştirilmesi kan tablosunun düzelmesine kadar ertelenmelidir (38).

Kalıcı plevral kateter uygulanmış ancak plevrada lokülasyon gelişmiş olgularda drenaj miktarını ve semptomatik iyileşmeyi artırmak için intraplevral fibrinolitik tedavi uygulanabilir (32).

Kateterle ilişkili enfeksiyon varlığında, kateteri çekmeksizin uygulanan antibiyotik tedavisi genellikle yeterlidir. Enfeksiyon kontrol altına alınamaz ise kateterin çekilmesi önerilir. Tedavi stratejisi olgunun özelliklerine (semptom, plevral sepsis, enfeksiyonun yeri, sıvı birikim riski) göre belirlenmelidir (1).

MPS'li olguların tedavi yönetimi **Şekil 1**'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of malignant pleural effusions: an official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:839–849.
2. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015; 22:74-8.
3. Thomas SC, Davidson LR, McKean ME. An investigation of adequate volume for the diagnosis of malignancy in pleura lfluids. *Cytopathology*2011;22(3):179-83.
4. Kalaajieh WK. Etiology of exudative pleural effusions in adults in North Lebanon. *Can Respir J* 2001;8(2):93-7. 26.
5. Valdes L, et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996;109(1):158-62. 27.
6. Sahn S. Malignant pleural effusions. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Vol 2. 4th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 2008:1505-16.*
7. Plevra Hastalıklarının Epidemiyolojisi. Metintaş, S, Demir AU. Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD ve TÜSAD Yayını. Ankara, 2016; 3.

8. Light RW. *Pleural Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2007.
9. Ak G, Kömürçüoğlu BE, Turna A, Yılmaz Ü, Yurt S; TÜSAD Akciğer Kanseri Çalışma Grubu. *Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sekizinci Evreleme Özet Kitabı* 2018: 1-4.
10. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001;18:402-19.
11. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, et al. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. *Eur J Surg Oncol* 1994;20 (1):33-6.
12. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):189-98. doi:10.1183/16000617.0019-2016. Review.
13. Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, et al. Effect of temperature and storage time on cellular analysis of fresh pleural fluid samples. *Cytopathology* 2012;23(2):103-7.
14. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013; 34 (1):27-37.
15. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 2):4-17.
16. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. Review. *Clin Chest Med*. 2018 Mar;39 (1):181-193.
17. Görüntüleme Yöntemleri. Prof. Dr. Attila Saygı. Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD ve TÜSAD Yayını. Ankara, 2016; 7-10.
18. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, et al. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996;3(2):103-9.
19. Mammarrappallil JG, Anderson SA, Danelson KA, et al. Estimation of pleural fluid volumes on chest radiography using computed tomography volumetric analysis: an update of the visual prediction rule. *J Thorac Imaging* 2015;30(5):336-9.
20. Havelock T, Teoh R, Laws D, et al, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline. *Thorax* 2010;65(2):61-76.
21. Corcoran JP, Acton L, Ahmed A, et al. Diagnostic value of radiological imaging pre- and post-drainage of pleural effusions. *Respirology* 2016;21(2):392-5.
22. Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol* 2001;56(3):193-6.
23. Rooper LM, Ali SZ, Olson MT. A minimum fluid volume of 75ml is needed to ensure adequacy in a pleural effusion: a retrospective analysis of 2540 cases. *Cancer Cytopathol* 2014. <https://doi.org/10.1002/cncy.21452>.
24. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76(5):199-210.
25. Shehata SM, Sileem AE, El-Fakharany KM. Pleural fluid CRP, LDH, and pH as predictors of successful pleurodesis in malignant pleural effusions. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2015;64(3):593-9.
26. Antonangelo L, Vargas FS, Acencio MM, et al. Effect of temperature and storage time on cellular analysis of fresh pleural fluid samples. *Cytopathology* 2012;23(2):103-7.
27. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137(6):1362-8.
28. Davies HE, Lee YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(4): 374-9.

29. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al, on behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65(2):54–60.
30. Dhooria S, Singh N, Aggarwal AN, et al. A randomized trial comparing the diagnostic yield of rigid and semirigid thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *Respir Care* 2014;59(5):756–64.
31. Lee YCG, Light RW. Management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2004;9:148–56.
32. Tedavi Amaçlı İnvaziv İşlemler. Prof.Dr.Benan Çağlayan. Göğüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavi rehberi. TTD ve TUSAD Yayını. Ankara, 2016;14-17.
33. Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(6):827–32.
34. Roberts ME, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii32-40.
35. Heffner JE. Management of the patient with a malignant pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Dec;31(6):723-33. doi: 10.1055/s-0030-1269831. Epub 2011 Jan 6. Review.
36. Ozkul S, et al. Rapid pleurodesis is an outpatient alternative in patients with malignant pleural effusions: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Dis* 2014;6(12):1731-5.
37. Van Meter ME, McKee KY, Kohlwes RJ. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011;26(1):70–6.
38. Hak CCW, Sivakumar P, Ahmed L. Safety of indwelling pleural catheter use in patients undergoing chemotherapy: a five-year retrospective evaluation. *BMC Pulm Med* 2016;16:41.

Akciğer Kanserinde Aciller: Masif Hemoptizi

Ayperi Öztürk

Hemoptizi pulmoner veya bronşiyal vasküler sistemden kaynaklanan kanamaların sonucu olarak akciğer veya bronşlardan gelen kanın tükürülmesidir. Kanamanın miktarına göre çok farklı sınıflamalar yapılmıştır. Hafif veya non-masif hemoptizi sıklıkla kendini sınırlayan ve yaşamı tehdit etmeyen kanamalardır. Masif hemoptizi genellikle hayatı tehdit eder ve hızlı müdahale gerektirir. Çeşitli tanımlamalar olmakla birlikte 24 saat içinde >600 ml hemoptizi masif kabul edilir (1). Ancak klinik pratikte hemoptizi ölçümü olarak ekspektore edilen kan miktarını kullanmak zordur. Çünkü hastalar hemoptizi miktarını mililitre olarak belirtemezler. Genellikle bardak ya da kaşık ile hemoptizi miktarını ifade edebilirler ancak bu da büyük ölçüde yanlış ölçümlere yol açmaktadır. Ancak kronik solunum yetmezliği olan hastalarda 50 mL/s; gaz değişimi anormalliği olmayan bir hastada 1 saat içinde 100 mL'yi (anatomik ölü boşluğun üçte ikisi) veya 24 saat içinde 300 mL'yi (anatomik ölü boşluğun iki katı); akciğer kanseri olan hastada ise 24 saatte 200 mL masif hemoptizi girişim eşiği olarak kullanılabilir (2).

Akciğer kanserli hastalarda tümör çevresinde ve içinde yeni kan damarı oluşumu, tümör dokusunun nekrozu, öksürüğe bağlı barotravma, bronkoskopi, transtorasik biyopsi gibi girişimsel işlemler ve hava yolu-damar fistülü gelişimi gibi nedenlerle hemoptizi gelişebilir (3). Kemoterapi, radyoterapi ve tümöre yönelik palyatif girişimsel işlemlere bağlı olarak da hemoptizi oluşabilir. Akciğer kanserli hastalarda hemoptizi çoğunlukla acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Şiddetli kanamaya bağlı santral havayolu obstruksiyonu, atelektazi, alveoler dolum ya da çok daha nadir olarak hipovolemik şok, entübasyon, mekanik ventilasyon ve kan transfüzyonu gerektirebilir (4).

Hemoptizili Hastaya Yaklaşımında Güçlükler

Hemoptizili hastaya yaklaşımdaki güçlükler dört başlıkta toplanabilir: 1. Olası etyolojilerin çokluğu, 2. Kanama miktarının öngörülemez olması, 3. Her tür tedaviye rağmen asfiksi ile ölüm riskinin olması, 4. Hasta yaklaşımı konusunda rehber bulunmaması.

Hayatı tehdit eden masif hemoptizi tüm hemoptizi epizodlarının %5–15’ini oluşturur (1,5). Kanama yoğunluğu mortaliteyi etkileyen bir faktör olarak da tespit edilmiştir. Dört saatten az zamanda 600 mL kanama varlığında mortalite %71, 4–16 saatte 600 mL kanamada mortalite %22, 16–48 saatte olan 600 mL kanama varlığında mortalitenin %5 olduğu saptanmıştır (6).

Tanı

Hemoptizisi olan bir hastaya başlangıç laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimya testi, koagülasyon, kan grubu ve tam idrar tetkik yapılmalıdır. Anormal koagülasyon sonucu koagülopatiye işaret ederken idrarda saptanan bulgular pulmoner-renal hastalıklar için ipucu olabilmektedir (7).

Postero-anterior akciğer grafisi (PAAG); ucuz ve her yerde kolaylıkla çekilebilir olması nedeniyle ilk başvurulacak tetkiktir. PAAG ile kanama lokalizasyonu %46, etyoloji ise %35 oranında saptanabildiği bildirilmiştir (8). Ancak malignitesi olan hastaların %25’inde PAAG si normal saptanmıştır (9). Bu nedenle PAAG yeterli olmayıp multidedektör ya da yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (MDBT veya YRBT) ile bronkoskopi yapılmalıdır. Kontrastlı MDBT ile kanama lokalizasyonu %70, etyolojisi ise %77 oranında saptanabilir (8).

Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskop (FOB) ve rijid bronkoskop, kanamayı belirlemek ve havayoluunda kanamaya yol açan nedenleri tedavi etmek için gerekli tekniklerdir. FOB ile kanama odağı %73–93 oranında lokalize edilebilir (8,10). Yapılan çalışmalarda erken yapılan bronkoskopinin (aktif kanama sırasında ya da ilk 48 saatte) lokalizasyonu saptamada daha başarılı olduğu ancak klinik tanı ve sonucu değiştirmedeği gösterilmiştir (11,12). Rijit bronkoskopi, etkin aspirasyon yapabilme, eşzamanlı ventilasyon, sağlam akciğeri koruma sağladığından masif hemoptizinin değerlendirilmesi ve tedavisi için ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Ancak rijid bronkoskopi genel anestezi ve deneyim gerektirmekte ayrıca distal hava yollarına da ulaşamamaktadır. Bu nedenle rijit bronkoskopi içinden FOB ile üst lob bronşları ve periferik

hava yolları değerlendirmesi etkin olarak yapılabilir. Rijit bronkoskopi imkanı yok ise hasta fiberoptik bronkoskop kılavuzluğunda geniş çaplı endotrakeal tüple (≥ 8 mm) entübe edilerek kanamanın lokalizasyonunu saptamak ve durdurmak için tüm imkanlar kullanılmalıdır (12–17).

Sonuç olarak, hasta stabil ise ilk olarak toraks BT çekilmeli, stabil değilse öncelik bronkoskopi olmalı ve rijit bronkoskopi tercih edilmelidir.

Tedavi

Hemoptizi miktarı tedavi yönetimi için önemlidir. Az miktarda ve kendini sınırlayan hemoptizi hastaneye yatışı gerektirmezken masif hemoptizi multidisipliner yaklaşım içinde yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Amacımız; -havayolu açıklığını koruma, -kanamayı lokalize etme, -kanamayı durdurma, -hemodinamayı düzeltmek ve kanama tekrarını önlemek tir (5,7).

Genel Öneriler (18)

1. Masif hemoptizili hastalar mutlaka entübe edilmeli ve yoğun bakımda takip edilmelidir.
2. Göğüs hastalıkları, anestezi, girişimsel radyoloji ve göğüs cerrahisi uzmanları tarafından hasta multidisipliner olarak tartışılmalı ve birlikte hareket edilmelidir.
3. Hemodinamik stabilizasyon için; mutlaka iki geniş kateter takılarak damar yolu açılmalı, santral venöz kateter ihtiyacı da akılda tutulmalıdır, gerektiği miktarda volüm replasmanı ve eğer gerekiyorsa inotrop başlanmalıdır. Oksijen desteği ve pulse oksimetre takibi yapılmalıdır.
4. Hasta stabil ise önce toraks BT çekilmeli, stabil değil ise öncelik bronkoskopi olmalı ve rijit bronkoskopi tercih edilmelidir. Kanayan taraf tespit edildikten sonra, kanayan taraf altta kalacak şekilde hasta yan yatırılmalı ve sağlam akciğer korunmalıdır.
5. Rijit bronkoskopi imkanı yok ise hasta fiberoptik bronkoskop kılavuzluğunda geniş çaplı endotrakeal tüple (≥ 8 mm, tercihen 8.5–9 mm) entübe edilmelidir.

Kanamayı Durdurucu Bronkoskopik Yöntemler: Kanamayı durdurmak için rijit bronkoskop veya FOB ile lokal uygulanan birtakım ajanlar mevcuttur.

Soğuk Serum Fizyolojik Uygulaması: Soğuk (4°C) serum fizyolojik (SF) lavaj uygulaması en eski kanama durdurucu yöntem olup etkisi soğuğa bağlı vazokonstrüksiyon ve pıhtı oluşumu şeklinde ortaya çıkmaktadır (16).

Farmakolojik Ajanlar: Topikal epinefrin, traneksamik asit, fibrinojen-trombin kompleksi, n-bütül-2-siyanoakrilat ve oksitlenmiş rejenere selüloz kullanımı bildiril-

miştir ancak yüksek kaliteli çalışmaların olmayışı nedeniyle masif hemoptizdeki etkinlikleri net bilinmemektedir.

Topikal Vazokonstriktif Ajan Uygulaması: Kanama odağının 1:10000 oranında adrenalin içeren serum fizyolojik ile yıkanması (maksimum doz 0.6 mg) özellikle bronkoskopik biyopsi ve fırçalamaya bağlı hafif ve orta dereceli kanamalarda sık kullanılan etkili bir yöntem olmasına karşın bu yöntemin masif hemoptizide ilaç dilüe olduğu ve aktif yüksek debili kanama nedeniyle kanama alanında yeterli dozda kalamadığı için etkinliği şüphelidir (19,20). Yaşlı hastalarda ve kardiyak hastalığı olanlarda ayrıca karsinoid tümörlerde hipertansiyona neden olabileceği için kullanımından kaçınılmalıdır (21). Antidiüretik hormon derivelere terlipressin ve ornipressin vazokonstriktif etkileri ile kanamayı durdurmada adrenalin kadar etkili bulunmuşlardır (22).

Traneksamik Asit: Antifibrinolitik ajan olan traneksamik asitin hem topikal (15 mlt SF içinde 500 mg traneksamik asit) hem de lezyon içine (2.5–5 mlt SF içinde 250–500 mg traneksamik asit) uygulamasının maligniteye bağlı endobronşiyal kanamaları ve bronkoskopik biyopsi sonrası kanamaları azalttığı bildirilmiştir (23,24). Yeni yapılan bir çalışmada endobronşiyal adrenalin (20 mlt SF de 1 mg) ile traneksamik asit (20 mlt SF de 500 mg) uygulama arasında etkinlik açısından fark olmadığı bildirilmiştir (25). Masif hemoptizide kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur. Ayrıca, traneksamik asit yüksek dozda ve duyarlı popülasyonlarda (yani yaşlılar, böbrek yetmezliği, kalp hastalığı ve önceden nörolojik defektleri olanlar) nöbetlere yol açabilir (26).

Fibrinojen-Antitrombin: 1998 yılında, fibrinogen-trombin kompleksi ABD’de TISSEEL (Baxter International, Deerfield, IL, ABD) ve dünyanın başka yerlerinde TIS-SUCOL ismiyle ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. 33 hastayı içeren bir çalışmada (19’unda yalnız trombin, 14’ünde fibrinojen-trombin kompleksi) masif hemoptizi (>200 mlt) kontrolünde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (27). Ayrıca n-bütül-2-siyanoakrilat gibi biyouyumluluğu olan yapıştırıcı malzemelerin de hemoptizi yönetiminde endobronşiyal olarak kullanıldığı bildirilmiştir (28,29). Rutin kullanımları için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oksitlenmiş Rejenere Selüloz (SURGICEL; Ethicon, Somerville, NJ, ABD): Biyouyumlu, emilebilir, steril ve bakterisidal bir topikal hemostatik ajandır. SURGICEL ile ilk bildiriler cesaret verici olmasına rağmen tedavi distal hava yollarıyla sınırlıdır ve hemostatik SURGICEL tıkaçının emilimi ile kanamanın tekrarlama riski mümkündür (18).

Mekanik Yöntemler: Kanama durdurulamıyorsa hava yolunu koruyucu mekanik yöntemler uygulanmalıdır. Lezyon proksimalde ise selektif entübasyon yapılmalıdır. Sağ sistem kanamalarında sol akciğerin tek lümenli endotrakeal tüp (ETT) ile

entübasyonu yapılarak sağlam akciğerin korunması sağlanırken sol sistemden kanamalarında tek lümenli ETT ile sağ akciğerin entübasyonunda sağ üst lobun havalanmaması riskinden dolayı bu uygulama tavsiye edilmemektedir. Bu durumda ETT'ün trakeaya yerleştirilmesi ve kord vokalin anteriorundan ETT'ün dış kısmından ilerletilecek balon kateter ile sol ana bronşun obstrüksiyonu önerilmektedir (30,31). Selektif entübasyon için ikinci seçenek deneyimli bir anestezi uzmanı ile çift lümenli ETT yerleştirilmesidir. Ancak çift lümenli tüpün yerleştirilmesinin zor olması, ince bronkoskop gerektirmesi, aspirasyon için lümenin dar olması gibi sebeplerle son çare olarak asfiksi riski bulunan hastalarda kullanılması önerilmektedir (30). Lezyon periferik ise bronşiyal obstrüksiyon seçenekleri; balonlar (Fogarty, Freitag, Cook vs.) ve bronş tıkaçlarıdır (sıvı ve katı).

-Balonlar: Hayatı tehdit eden masif hemoptizide Fogarty balon kateterin kullanımı 1974 yılında bronşektazili bir hastada sağ ana bronşa FOB ile yerleştirilmiş ve cerrahi öncesi hastanın stabilizasyonu sağlanmıştır (32). Sonraki yıllarda Freitag tarafından çift lümenli balon blokör geliştirilmiştir. İkinci lümeninden soğuk salin, vazodilatör ilaçlar ve topikal ajanların uygulanımına olanak sağlamıştır (33). Bugüne kadar, masif hemoptizi kontrolünde bu farklı endobronşiyal blokerler ile ilgili etkinliği ve kolaylığı karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

-Bronş Tıkaçları (Sıvı): "n-butyl cyanoacrylate" biouyumluluğu olan yapışkan, sıvı sayıda hastada hemoptizi kontrolü için kullanılmıştır

-Bronş Tıkaçları (Katı): Endobronşiyal Watanabe Spigot (EWS; Novatech, La Ciotat, Fransa), implante edilebilir silikondan üretilmiştir ve radyolojik olarak görülebilmesi için baryum sülfat ile boyanmıştır. Bronkoplevral fistül, persistan pnömotoraks ve hemoptizi tedavisinde kullanılmaktadır (34–37). Masif hemoptizide EWS, bronşiyal arter embolizasyonu için bir köprü yöntemi olarak kullanılmıştır.

Endobronşiyal stentler ve valvler, birkaç olgu sunumunda hemoptizi tedavisinde yer almıştır. Kaplı kendiliğinden genişleyen metalik stentler kanayan tümörü direkt olarak tamponlamak veya kanayan segmentin girişini tıkmak için kullanılmıştır ancak hemoptizili hastalarda etkinlik veya güvenlik profili ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (38–41).

Tekrarı Önleyici Tedavi Seçenekleri

Girişimsel pulmonoloji uygulamaları, bronşiyal arter embolizasyonu ve cerrahi tedavi yaklaşımlarını içerir.

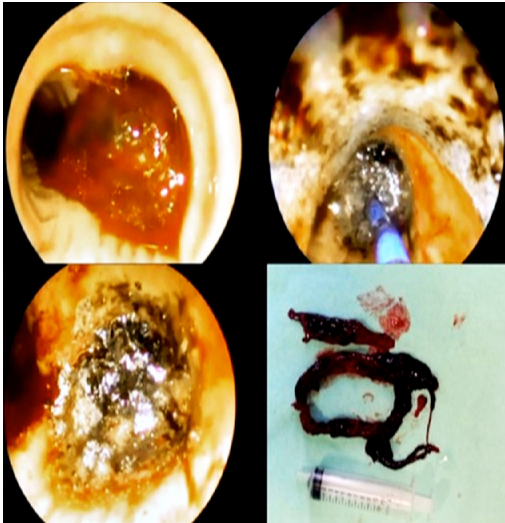
Girişimsel Pulmonoloji: Endobronşiyal olarak görülebilir ve bronkoskop ile ulaşılabilir bir lezyondan kaynaklanan masif kanama varlığında hem lazer hem de argon

plazma koagülasyon lezyona dokunmaksızın uygulanır. Benzer şekilde elektrokoter de kanama kontrolünde kullanılmıştır, ancak kanama kontrolünde rutin kullanımı lazer ve argon plazma koagülasyonun aksine önerilmez (5). Argon plazma koagülasyon başarısı %100 olup lazer ile hemoptizi kontrolü farklı serilerde %60–94 arasında bildirilmiştir (5,31,42). Diğer bronkoskopik yöntemler olan kriyoterapi ve brakiterapi endobronşiyal lezyon kanamalarında etkili olsa da masif hemoptizde tedavi seçeneği değildir (**Şekil 1**) (5).

Bronşiyal Arter Embolizasyonu (BAE): Toraks BT anjiyografi ile lokalize edilen kanama odağının bronşiyal arter embolizasyonu (BAE) ile oblitere edilmesi son yıllarda kanser hastalarında hemoptizi kontrolünde öne çıkmıştır. Endikasyonları:

- Medikal ve bronkoskopik tedavilerin kanamayı kontrol etmede başarısız olması
- Cerrahi rezeksiyon veya medikal tedavi öncesi hastanın geçici önlem olarak stabilize edilmesi ve böylece elektif cerrahiye olanak sağlamak için,
- Cerrahi kabul etmeyen veya medikal inoperabl hastalarda küratif tedavi için,
- Cerrahinin kontrendike olduğu hastalar

Artan çap (>3 mm, normal 1.5 mm), tortuosite, neovaskülarite/hipervaskülarite, kontrast madde ekstravazasyonu ve anevrizma değişikliklerinin varlığı kanayan damarların patolojik bulgularıdır. BAE sonrası kanama hastaların %10–29’unda rekanalizasyon, kollateralizasyon veya hedeflenen damarların yetersiz embolizasyonu nedeniyle yinelenmektedir (2).

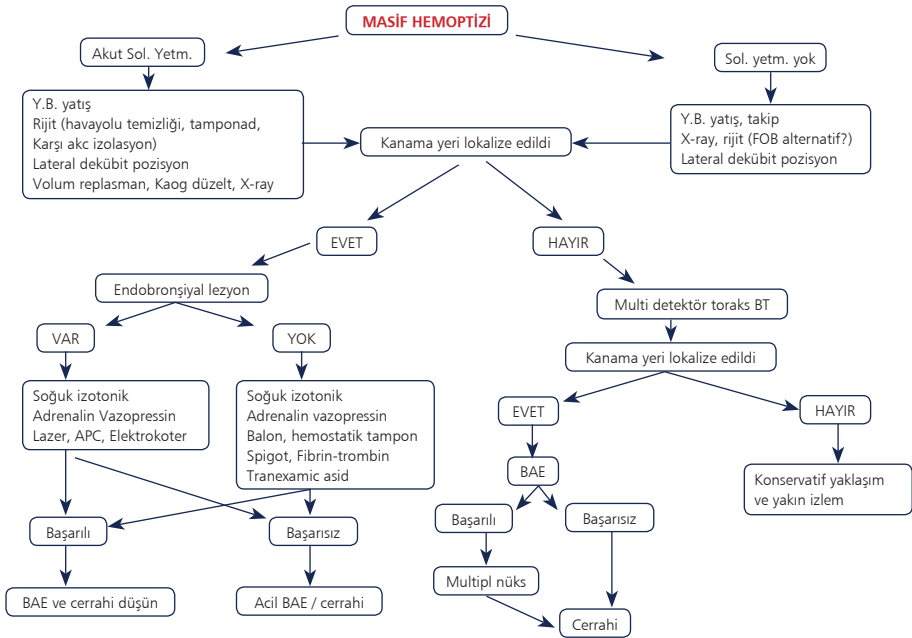


Şekil 1: Masif hemoptizi ile başvuran endobronşiyal mukormikozis olgusu. Rijid bronkoskop içinden APC ile kanama kontrolü sonrası çıkarılan endobronşiyal lezyon; patoloji sonucu mukormikoz.

BAE'nun en sık komplikasyonu anterior spinal arter embolizasyonu sonucu gelişen anterior spinal kord sendromudur. Bu komplikasyon mikrokater yardımıyla bronşiyal arterden geçilerek anterior spinal arterin distaline geçişin sağlanması düşük ozmolar ya da izo osmalar noniyonik kontrast madde kullanımıyla azalmaktadır (44).

Cerrahi Tedavi: Kanamanın kontrolü ve tekrar kanamanın önlenmesinde en etkin tedavi yöntemidir. Masif hemoptizide acil uygulanan cerrahi müdahalelerde mortalite yüksektir (%25–50); bu nedenle sadece pulmoner arter rüptürüne, göğüs travmasına, nekrotizan enfeksiyona (miçetoma) veya kompleks arteriyovenöz malformasyonlara sekonder refrakter kanamada düşünülür (14,45). BAE veya endobronşiyal tedavilerin sağladığı bir klinik stabilite döneminden sonra cerrahi planlı bir şekilde yapıldığında komplikasyon ve mortalite oranı anlamlı olarak azalmaktadır (45).

Masif hemoptizi yönetimi **Şekil 2'**de bir algoritma ile gösterilmiştir.



Şekil 2: Masif hemoptiziye yaklaşım (5). YB: Yoğun bakım; APC: Argon plazma koagülasyon; BAE: Bronşiyal arter embolizasyonu.

KAYNAKLAR

1. Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci* 1987; 294: 301-9.
2. Cheng GZ, Wahidi MM. Haemoptysis. In: Hertf F JF, Shah PL, Gompelmann D, eds. *Interventional Pulmonology (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. p.191-209.
3. Kiyık M. Hemoptizi. In: Gülhan M, Yılmaz Turay Ü, editors. *Akciğer Kanserlerinde Destek Tedavisi*. Ankara: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; 2009. p. 59.
4. Pieter Depuydt and Marcio Soares. A bleeding problem in lung cancer patients. *Eur Respir J* 2015; 45: 601-3.
5. Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration* 2010; 80: 38-58.
6. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, Lyons HA. Massive hemoptysis. *Arch Intern Med* 1968; 121: 495-8.
7. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nuñez Ares A, Cosano Povedano FJ, Herráez Ortega I, Jiménez Merchán R, et al. Diagnosis and treatment of haemoptysis. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 368-77.
8. Revel MP, Fournier LS, Hennebicque AS, Cuenod CA, Meyer G, Reynaud P, et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive haemoptysis? *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1217-24.
9. Herth F, Ernst A, Becker HD. Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with haemoptysis of unknown origin. *Chest* 2001; 120: 1592-4.
10. Hsiao EI, Kirsch CM, Kagawa FT, Wehner JH, Jensen WA, Baxter RB. Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial arter embolization for massive hemoptysis. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 861-7.
11. Müller NL. Haemoptysis: high-resolution CT vs bronchoscopy. *Chest* 1994; 105: 982-3.
12. Gong H Jr, Salvatierra C. Clinical efficacy of early and delayed fiberoptic bronchoscopy in patients with haemoptysis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 221-5.
13. Lordan JL, Gascoigne A, Corris PA. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 7: assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax* 2003; 58: 814-9.
14. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive haemoptysis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1642-7.
15. Dweik R, Stoller JK. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med* 1999; 20: 89-105.
16. Conlan AA, Hurwitz SS. Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. *Thorax* 1980; 35: 901-4.
17. Saumench J, Escarrabill J, Padró L, Montaña J, Clariana A, Cantó A. Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of the bleeding site in hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 272-4.
18. Öztürk A, Yılmaz A. Hemoptizi, derleme. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6: 90-100.
19. Cahill BC, Ingbar DH. Massive haemoptysis. Assessment and management. *Clin Chest Med* 1994; 15: 147-67.
20. Khoo KL, Lee P, Mehta AC. Endobronchial epinephrine: confusion is in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1137-8.
21. Steinfort DP, Herth FJ, Eberhardt R, Irving LB. Potentially fatal arrhythmia complicating endo-

- bronchial epinephrine for control of iatrogenic bleeding. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1028-30.
22. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245-53.
 23. Márquez-Martín E, Vergara DG, Martín-Juan J, Flacón AR, Lopez-Campos JL, Rodríguez-Panadero F. Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding: a pilot study. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2010; 17: 122-5.
 24. Zamani A. Bronchoscopic intratumoral injection of tranexamic acid to prevent excessive bleeding during multiple forceps biopsies of lesions with a high risk of bleeding: a prospective case series. *BMC Cancer* 2014; 14: 143.
 25. Fekri MS, Hashemi-Bajgani SM, Shafahi A, Zarshenas R. Comparing adrenaline with tranexamic acid to control acute endobronchial bleeding: a randomized controlled trial. *Iran J Med Sci* 2017; 42: 129-35.
 26. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment. *Ann Neurol* 2016; 79: 18-26.
 27. Tsukamoto T, Sasaki H, Nakamura H. Treatment of haemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1989; 96: 473-6.
 28. Coiffard B, Dutau H, Laroumagne S, Plojoux J, Astoul P. Endobronchial sealing with glue for malignant haemoptysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014; 21: 373-5.
 29. Chawla RK, Madan A, Aditya C. Glue in haemoptysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016; 23: e40-e2.
 30. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
 31. Yoneda KY, Colt H, Stollenwerk NS. Lung cancer emergencies. *The IASLC Multidisciplinary approach to Thoracic Oncology*. Scagliotti CV, Colorado: Eds Pass HI, Ball DB; 2014. p. 815-38.
 32. Hiebert C. Balloon catheter control of life threatening hemoptysis. *Chest* 1974; 66: 308-9.
 33. Freitag L, Tekof E, Stamatis G, Montag M, Greschuchna D. Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis. *Eur Respir J* 1994; 7: 2033-7.
 34. Dutau H, Palot A, Haas A, Decamps I, Durieux O. Endobronchial embolization with a silicone spigot as a temporary treatment for massive haemoptysis: a new bronchoscopic approach of the disease. *Respiration* 2006; 73: 830-2.
 35. Weinreb N, Riker D, Beamis J, Lamb C. Ease of use of Watanabe spigot for alveolopleural fistulas. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009; 16: 130-2.
 36. Machida Y, Tanaka M, Motono N, Maeda S, Usuda K, Sagawa M. Successful treatment of bronchial fistula after pulmonary lobectomy by endobronchial embolization using an endobronchial Watanabe spigot. *Case Rep Pulmonol* 2015; 2015: 425694.
 37. Shiroyama T, Okamoto N, Tamiya M, Hamaguchi M, Tanaka A, Nishida T, et al. Effective management of persistent pneumothorax using a Thopaz® digital drainage system combined with an endobronchial Watanabe spigot. *Intern Med* 2016; 55: 663-5.
 38. Chung IH, Park MH, Kim DH, Jeon GS. Endobronchial stent insertion to manage haemoptysis caused by lung cancer. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1253-5.
 39. Lee SA, Kim DH, Jeon GS. Covered bronchial stent insertion to manage airway obstruction with haemoptysis caused by lung cancer. *Korean J Radiol* 2012; 13: 515-20.
 40. Lalla U, Allwood BW, Sinha Roy S, Irusen EM, Koegelenberg CFN. Endobronchial valve used as salvage therapy in a mechanically ventilated patient with intractable life-threatening haemoptysis. *Respiration* 2017; 93: 436-40.

41. Koegelenberg CF, Bruwer JW, Bolliger CT. Endobronchial valves in the management of recurrent haemoptysis *Respiration* 2014; 87: 84-8.
42. Morice RC, Ece T, Ece F, Keus L. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 2001; 119: 781-7.
43. Chun JY, Morgan R, Belli AM. Radiological management of haemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 240-50.
44. Tanaka N, Yamakado K, Murashima S, Takeda K, Matsumura K, Nakagawa T, et al. Superselective bronchial artery embolization for haemoptysis with a coaxial microcatheter system. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 65-70.
45. Andr ejak C, Parrot A, Bazelly B, Ancel PY, Djibr e M, Khalil A, et al. Surgical lung resection for severe haemoptysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1556-65.

Paraneoplastik Sendromlar

Melahat Uzel Şener
Suna Kavurgacı

Akciğer kanserine bağlı semptomlar, primer lezyonun yerleşimine, intratorasik yayılıma, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlıdır. Paraneoplastik sendromlar (PS); tümörün direk invazyonuna, lokal yayılımına veya metastazlarına bağlı olmayan ancak tümörün varlığına bağlı gelişen semptom ve bulgulardan oluşan klinik tablodur (1). Paraneoplastikler tümörün ilk başvuru nedeni olabileceği gibi varlığı bilinen kanser seyri sırasında da görülebilir. Akciğer kanserinde %8–20 oranında PS görülebilir (2). PS'nin ortaya çıkması tümörün boyutuna veya metastaz varlığına bağlı değildir. İleri dönemde ortaya çıkabileceği gibi henüz kanser tanısı konmadan önce ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir ve hastalığın erken evrede tanı almasını sağlayabilir (3). PS'dan şüphelenildiği zaman altta yatan hastalığa yönelik tüm vücut florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) yapılması önerilir, erken evre olabileceğinden manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yetersiz kalabilir (4). PS'ye bağlı semptomlar çoğunlukla hastalığın tedavisi ile geriler ancak nüks veya metastaz durumlarında alevlenebilir (5). PS akciğer kanserinin tüm alt gruplarında görülebilir ancak nöroendokrin hücre prekürsörlerinden köken almasına bağlı olarak en sık küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) görülür (6). PS'e bağlı sistemik semptomlar KHAK hastalarının %50'sinde görülürken küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının %10'unda görülür (7).

Patogeneizde birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlar endokrin PS'de olduğu gibi tümör tarafından protein hormon veya hormon prekürsörlerinin, sitokin, enzim ve fetal proteinlerin artmış üretimi ve nörolojik PS'de olduğu gibi tümör ve normal konak doku arasında oluşan immün çapraz reaksiyondur (3). Sık görülen PS; endokrin veya metabolic, nörolojik, dermatolojik ve hematolojiktir (**Tablo 1**) (8). Bunun ya-

Tablo 1: Paraneoplastik sendrom sınıflaması

Endokrin-metabolik	Uygunsuz ADH sendromu Hiperkalsemi Ektopik Cushing sendromu Karsinoid sendrom
Nörolojik	Lambert-Eaton myastenik sendrom Serebellar ataksi Limbik ensefalit Autonomik nöropati Retinopati Opsomyoklonus Kronik gastrointestinal psödoobstrüksiyon
Hematolojik	Anemi Trombositozis Lökositozis Eozinofili
Dermatolojik /Romatolojik	Akantozis nigrikans Hipertrofik osteoartropati Çomak parmak Dermatomiyozit Akrokeratoz paraneoplastika Kütanöz lökositoklastik vaskülit
Diğer	Nefrolojik PS (glomerulonefrit, membranöz nefropati) Kaşeksi Ateş Oftalmolojik PS

nısıra akciğer kanseri ile daha az ilişkili olan jinekomasti, lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle ediece hormon (FSH) artışı, hipertiroidizm, retinopati, intestinal psödoobstrüksiyon, nekrotizan myelopati, glomerülonefrit, nefritik sendrom, laktik asidoz, hiperürisemi görülebilir (6).

Endokrinolojik Paraneoplastik Sendromlar

Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, kanserli hastaların yaklaşık %20-30'u olmak üzere nispeten yaygın görülür (9). Hiperkalsemi görülen kanserli hastalar sıklıkla kötü prognoza sahiptir (10). Hiperkalsemi oluşumunda üç majör mekanizma sorumludur (9,11).

- 1- Paratiroid hormon ilişkili proteinin (PTHrP) tümörden sekresyonu.
- 2- Sitokinlerin lokal salınımıyla ilişkili osteolitik metastazlar.
- 3- Tümör tarafından 1.25-dihidroxyvitamin D (kalsitriol) üretimi.

Hafifhiperkalsemili (<12 mg/dl) hastalar asemptomatik olabilir veya konstipasyon, yorgunluk ve depresyon gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Kalsiyum düzeyi 12–14 mg/dl aralığında kronik seyrederse iyi tolere edilebilir fakat bu düzeye akut yükselirse **Tablo 2'**de izlenen bulgular görülebilir. Ciddi hiperkalsemili (> 14 mg/dl) hastalarda bu semptomlar sıklıkla artış gösterir (12). Konfüzyon, stupor, koma gibi daha ciddi semptomlar görülebilir.

Tablo 2: Hiperkalsemi bulguları
Renal
Poliüri Polidipsi Nefrolitiazis Nefrokalsinozis Distal renal tübüler asidoz Nefrojenik diabetes insipidus Akut ve kronik renal yetmezlik
Gastrointestinal
Anorexia, bulantı, kusma Konstipasyon Pankreatit Peptik ülser
Kas-iskelet sistemi
Kas zayıflığı Kemik ağrısı Osteopeni/osteoporoz
Nörolojik
Konsantrasyon güçlüğü Konfüzyon Yorgunluk Stupor Koma
Kardiyovasküler
QT Aralığında azalma Bradikardi Hipertansiyon

İyonize kalsiyum ölçümlerinin yokluğunda, hem bağlı hem de bağlı olmayan kalsiyumu temsil eden toplam kalsiyum, aşağıdaki formülü kullanarak albümin konsantrasyonu için düzeltilmelidir (3):

$$\text{Düzeltilmiş Ca (mg/dL)} = \text{ölçülen Ca (mg/dL)} + [0.8 \times (4.0 - \text{albümin (mg/dL)})]$$

Kalsiyum ve albümin konsantrasyonlarını aynı anda ölçmek önemlidir, çünkü albumin konsantrasyonu kanserli hastalarda genellikle 4.0 mg/dL'den düşüktür. Hesaplama sabit 0.8, serum albümin seviyesi çok düşük olduğunda hiperkalseminin aşırı hesaplanmasından kaçınmak için önemlidir.

Paraneoplastik hiperkalsemiye en uygun yaklaşım altta yatan tümörü tedavi etmek olsa da, normal salınla yapılan sıvı takviyesi ilk tedavi olmalıdır. Bu yenileme, dehidrasyonu düzeltir, glomerüler filtrasyon hızını artırır ve ayrıca renal kalsiyum emilimini azaltır (3). Loop diüretikler hiperkalsemili tüm hastalar için rutin olarak kullanılmamalıdır, ancak bu ajanlar renal kalsiyum emilimini inhibe eder. Bununla birlikte, bu ajanlar dehidratasyon ve hiperkalsemiyi bozmamak için yeterli sıvı takviyesinden sonra eklenebilir (3,9).

Zoledronik asit ve pamidronat gibi bifosfonatlar, osteoklastların aracılık ettiği kemik rezorpsiyonunun inhibe edici etkileri ve daha az toksisite nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Serumdaki kalsiyum seviyeleri genellikle 2–4 gün içerisinde düşer ve intravenöz bifosfonat uygulamasından sonra nadir 4–7 güne ulaşır ve olumlu etkinlik genellikle 3 haftaya kadar devam eder (3,9). Normokalsemiye ulaşma süresi, PTHrP'nin tedavi öncesi düzeyi ile doğru orantılıdır. Bisfosfonatların ana olumsuz etkileri, böbrek fonksiyon bozukluğu ve çenenin osteonekrozudur (3). Çenenin osteonekrozu bölgesel kan akımının azalmasından kaynaklanır ve ağrıya, şişmeye, diş köklerinde gevşemeye ve açık kemiğe yol açar (3). Kalsitonin, kemik rezorpsiyonunu inhibe eden ve kalsiyumun renal atılımını artıran yararlı bir yardımcı tedavidir (13,14). Kalsitoninin etkinliği hızlı bir şekilde ortaya çıkar, ancak etki çoğu zaman kısmi ve geçicidir (13). Nükleer faktör-kappa B ligand-hedefli monoklonal antikorun bir reseptör aktivatörü olan Denosumab, kemik metastazı olan hastalarda iskeletle ilişkili olayları geciktirme veya önleme konusunda zoledronik asitten daha üstündür ve genellikle iyi tolere edilir (15).

Uyumsuz Antidiüretik Hormon Sendromu

Uyumsuz antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu, genelde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarında görülür ve hiponatremi ile sonuçlanır. KHAK hastalarının %10'unda görülür ve malignite ilişkili uyumsuz ADH'nin %75'inden sorumludur (16). Hiponatremi, hiposmolalite ve 100 mosmol/kg'ın üzerinde bir idrar osmolalitesi olan herhangi bir hastada uyumsuz ADH sendromundan şüphelenil-

melidir. Uygunsuz ADH sendromunda; idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 40 mEq/L'nin üzerindedir, serum potasyum konsantrasyonu normaldir, asit-baz bozukluğu yoktur ve serum ürik asit konsantrasyonu sıklıkla düşüktür (17). Semptomların şiddeti, hiponatreminin derecesi ve serum sodyum düşüş hızına bağlıdır. Belirtileri iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. Hiponatremi, hızlı başlangıçlı olduğunda serebral ödem gelişebilir (18). Beyin ödemi nedeni ile oluşan semptomlar; sinirlilik, huzursuzluk, kişilik değişiklikleri, konfüzyon, koma, nöbet ve solunum durmasıdır.

Uygunsuz ADH tedavisi, tümörün tedavisidir. Kemoterapiye başlanması ile genelde hiponatremi, haftalar içinde düzelir. Kronik hiponatremi; primer malignitenin tedavisine ek olarak, tuz alımının artırılması, hipertonic salin infüzyonu, sıvı alımının kısıtlanması, demeklosiklin ya da vazopressin reseptör antagonistleri ile de tedavi edilebilir (16,18).

Cushing Sendromu

Tümörden ekotopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu, Cushing sendromuna (CS) neden olabilir. Farklı kanser türüyle ilişkili olabilir fakat majör sebepler; KHAK (%8–20) ve bronşial karsinoid tümörlerdir (%30–46) (19). CS'nun klinik özellikleri; ay yüzü, akne, mor stria, proksimal kas zayıflığı, periferik ödem, hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkalozdur (20).

Hemen hemen tüm CS hastalarında hipokalemi ve çoğunluğunda hiperglisemi görülür. Altta yatan akciğer kanserinin tedavisine ek olarak, kortizol sekresyonunun doğrudan inhibisyonu CS için önemli bir tedavidir.

Dolaşımdaki glukokortikoidleri azaltmak için ketokonazol, metiropen, etomidat, mitotan ve mifepriston kullanılabilir (20).

Hipoglisemi

Tümör ilişkili hipoglisemi nadiren görülür ve insülin üreten islet-cell tümörler ve (paraneoplastik) ekstrapankreatik tümörlerden kaynaklanabilir (21). Nonpankreatik tümörler ve nonislet-cell tümör hipoglisemi (NICTH) olarak bilinir ve tekrarlayan hipoglisemiye de neden olabilir. NICTH genellikle, tümör hücrelerinden insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)2'nin üretilmesinden kaynaklanır (3).

Akut ataklarla seyreden düşük kan glukoz seviyelerine ek olarak düşük serum insülin (genellikle <1.44 IU/mL) ve C-peptid seviyeleri (genellikle <0.3 ng/mL) olduğunda NICTH'den şüphe edilir. Ayrıca, NICTH'nin karakterizasyonu; düşük seviyelerde büyüme hormonu (GH) ve IGF-1, normal veya yüksek IGF-2 seviyelerini içerir (3). Altta yatan tümörün tedavisi, NICTH'ye en uygun yaklaşımdır (3). Bununla

birlikte, birinci basamak tedavi, yeterli kan şekeri düzeylerinin korunması olmalıdır. Akut durumda, parenteral dekstroz uygulanması genellikle mümkünse de oral alım düşünülebilir. 50 mL'lik %50 dekstroz sıvısının intravenöz uygulaması, kan glikoz seviyelerinde hızlı bir yükselmeye neden olabilir (3).

Nonislet-cell tümör hipoglisemide kronik ve/veya tekrarlayan hipoglisemik ataklar da gözlenmiştir ve sürekli infüzyon veya dekstrozun oral alımı gerekli olabilir. Tekrarlayan veya kronik hipoglisemik atakların uzun süreli tedavisi; kortikosteroidler, büyüme hormonu, diazoksit, oktreotid veya glukagon olabilir (21).

Akromegali

Olguların çoğunda akromegali bir hipofiz adenomundan kaynaklanır. Ektopik akromegali nadirdir (vakaların %1'i) ve genellikle ektopik büyüme hormonu salınan hormon (GHRH) veya daha az sıklıkla tümörlerdeki ektopik GH sekresyonu neden olur (22). Ektopik GHRH veya GH salgılayan en yaygın tümörler bronşiyal karsinoidler ve pankreatik adacık hücreli tümörlerdir. KHAK ve epidermoid karsinom dahil olmak üzere akromegali ile ilişkili diğer akciğer kanseri türleri de bildirilmiştir (23,24).

Tümörün cerrahi rezeksiyonu ektopik akromegali için en iyi tedavi yöntemidir ve genellikle GH düzeylerinin normale dönmesine ve akromegali özelliklerin gerilemesine yol açar (22). Rezidüel, tekrarlayan ve inoperabl lezyonlar oktreotid ve diğer somatostatin analogları ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (25).

Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) tümör dokusu ve nörolojik sistem komponentleri arasında gelişen immün çapraz reaksiyon sonucu oluşur (26). Kanser gelişimine bağlı olarak vücutta onkonöral antikorlar (ONA) denilen tümör ilişkili antikorlar üretilir. Antijen benzerliğine bağlı olarak bu onkonöral antikorlar ve onkonöral antijen spesifik T lenfositler konak sinir sistemi bölümlerine saldırır (3,27).

Paraneoplastik nörolojik sendromlartüm kanser hastalarında yaklaşık %1 oranında görülürken akciğer kanserinde-özellikle KHAK- yaklaşık %5 oranında görülür (28). PNS paraneoplastik endokrin sendromların aksine akciğer kanseri tanısından daha önce görülebilir. Çünkü doğrudan tümör dokusundan salınan mediyatörlerle değil immün sistem aracılı gelişir (29).

Paraneoplastik nörolojik sendromlarseptomları sinir sisteminin tutulan bölgesi ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Kognitif ve kişilik değişiklikleri, ataksi, kranial sinir hasarı, güçsüzlük, hissizlik görülebilir (3). PNS benzeri hastalıklar malignite dışında da görülebildiğinden tanı diğer olası hastalıkların dışlanması ile konur. Ayırıcı

tanıda infeksiyöz, metabolik, toksik, travmaya bağlı nedenler, kanserde beyin, spinal kord metastazı olabilir. Tanı görüntüleme, elektroensefalografi (EEG), elektromyografi (EMG), beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi, serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesi ile konur (26). Onkonöral antikorlar (ONA) PNS de BOS'ta ve periferik kanda saptanabilir ancak bazı hastalarda ONA saptanmasına rağmen PNS görülmezken, PNS gelişen hastalarında yaklaşık %30'unda ONA saptanmaz (29).

Bazı nörolojik semptomlar kanserle birlikte daha sık görülür veya klinik özellikleri doğrudan PNS düşündürür. Bunlara 'Klasik' PNS denir. Bazı sendromlar ise genellikle bilinen kanseri olmayan vakalarda ortaya çıkar, bunlara 'klasik olmayan' PNS denir (**Tablo 3**) (30).

Tanı zorluğu nedeniyle uluslararası tanı kriterleri tanımlanmış, 'kesin' ve 'olası' olarak ikiye ayrılmıştır (30).

Kesin PNS kriterleri:

1. Klasik sendrom ve sonraki 5 yıl içinde kanser saptanması
2. İmmünoterapinin eşlik etmediği kanser tedavisi ile gerileyen klasik olmayan sendrom olması
3. Onkonöral antikorların varlığı ve 5 yıl içinde kanser saptanması ile birlikte klasik olmayan sendrom olması

Tablo 3: Klasik-klasik olmayan sendromlar (30)

Klasik sendromlar	Klasik olmayan sendromlar
Santral Sinir Sistemi Ensefalomyelit Limbik ensefalit Subakut serebellar dejenerasyon Opsoklonus-miyoklonus sendromu	Beyin sapı ensefaliti Optik nörit Miyelit/Nekrotizan myelopati Stiff-Person sendromu
Periferik sinir sistemi Subakut duyuşal nöropati Kronik intestinal psödoobstruksiyon Müльтиpleks mononöropati Saf otonomik nöropatiler	Distal simetrik sensorimotor nöropati Poliradikülönöropati (akut/kronik)
Nöromusküler Kavşak ve Kas Lambert-Eaton myastenik sendrom Dermatomyozitis	Myastenia gravis Nöromiyotoni

4. Kanser tanısı olmadan nörolojik sendrom ile iyi karakterize edilmiş onkonöral antikörlerin (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2, anti-Tr) saptanması

Olası PNS kriterleri:

1. Antikor veya kanser olmamasına rağmen klasik nörolojik sendrom saptanması ve yüksek kanser riski varlığı
2. Kısmen karakterize onkonöral antikor varlığı (anti-Tr, ANNA3, PCA2, Zic4, mGluR1) ile nörolojik sendrom olması ve bilinen bir kanser olmaması
3. Klasik olmayan sendrom varlığı, onkonöral antikor bulunmaması ve tanıdan sonraki iki yıl içinde kanser saptanması

Hastada PNS bulguları varken malignite saptanmamışsa öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılır. Semptomlara göre toraks, abdomen, kranial görüntüleme yöntemlerinde patoloji saptanmazsa, PET veya PET-BT önerilir (26,31). Tetkiklere rağmen malignite saptanmazsa 2–3 yıl boyunca 3 veya 6 ayda bir klinik ve radyolojik tarama önerilir (26). Klasik PNS düşünülüyorsa bu takip 5 yıla uzatılmalıdır. Malignite remisyonda iken PNS görülürse nüks veya progresyon açısından tekrar tetkik edilmelidir (32).

Onkonöral antikörler 3 kategoriye ayrılır (3)

1. Kanserle güçlü ilişkisi olan iyi karakterize edilmiş antikörler: anti-amfifizin, anti-CV2 (CRMP5), anti-Hu (ANNA-1), Anti-Ma2, antirecoverin, anti-Ri (ANNA-2), anti-Yo (PCA-1)
2. Kısmen karakterize edilmiş antikörler: ANNA-3, anti-mGluR1, anti-Tr, anti-Zic4, PCA-2
3. Hem kanser ilişkili hemde kanser dışı sendromlarda görülebilen antikörler: anti-asetilkolin reseptor (AChR), anti-nikotinik AchR, anti-VGCC, anti-VGKC

Santral sinir sistemi ilişkili iyi karakterize edilmiş onkonöral ve nöronal hücre yüzey antikörler ile ilişkili sendromlar **Tablo 4**'te gösterilmiştir (33).

Paraneoplastik nörolojik sendromlarda tedavinin temelini immünsüpresyon oluşturur. Başarılı kanser tedavisine rağmen semptomlar devam edebilir. Tedaviye rağmen sonuçlar değişkendir (3). Tedavide kortikosteroid, azotioprin, antiCD20 monoklonal antikor rituximab, IV immunoglobulin (IVIG) ve plazmaferez yapılabilir (3).

Santral Sinir Sistemi

Limbik ensefalit; limbik sistem tutulumunda klinik görünüm başlıca subakut nöbetler, hafıza kaybı, konfüzyon ve psikiyatrik semptomlardır (8). Amnezi, oryantasyon

Tablo 4: Nörolojik paraneoplastik sendromlar ve ilişkili antikörler

Sendrom	Antikörler
Subakut Serebellar Dejenerasyon	Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Tr, amfifizin, VGCC
Ensefalomyelit	Hu, CV2/CRMP5, amfifizin
Limbik ensefalit	Hu, Ma2, CV2/CRMP5, Ri, amfifizin
Opsoklonus-miyoklonus	NMDAR, CASPR, GABA, AMPA, glyR, GAD
Retinopati	Ri, Hu, Ma/Ta, NMDAR Hu, CV2/CRMP5, recoverin

Kaynak 33'ten uyarlanmıştır. CV2/CRMP5: Collapsin response mediator protein5; VGCC: voltaj bağımlı kalsiyum kanalı; NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptör; CASPR2: Contactin associated protein like 2; GAD: Gadolinium; AMPA: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4 isokazol-propinik asit; GABA: Gamaamino butirik asit.

bozukluğu, anksiyete, halüsinasyon, uyku problemleri görülebilir (6). Hodgkin lenfoma, timoma, teratoma gibi kanserlerde görülebilir ancak en sık olarak %40 oranında KHAK'de görülür (34). Tanıda MR, EEG ve BOS incelemesi kullanılır.

Limbik ensefalite 2 çeşit antikör neden olur. Hücre içi antijenleri hedef alan ve altta yatan tümör dokusundan sentezlenen onkonöral antikörler (antiHU, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-amfifizin) ve direkt yüzey reseptörlerini hedef alan antikörler (voltaj bağımlı potasyum kanalları, anti-N-metil-D-aspartat) (6). Yüzey reseptör antikörleri ile gelişen limbik ensefalitte genellikle malignite saptanmaz ve tedaviye yanıtı daha iyidir (35). KHAK'inde anti-HU sıklıkla saptanır ve diğer nörolojik paraneoplastik sendromlar da eşlik edebilir (33). Tedavi altta yatan kanserin tedavisidir ancak ONA'ya bağlı limbik ensefalitlerde tedavi yanıtı iyi değildir (6). İmmün aracı sendrom olmasına rağmen etkisi kanıtlanmış bir immünoterapi bulunamamıştır (3).

Subakut Serebellar Dejenerasyon (SSD); ataksi, nistagmus, dizartri gibi hızlı gelişen serebellar semptomlarla karakterizedir (8). Yaygın serebellar Purkinje hücresi kaybı vardır ve tanı için serebellar atrofinin dışlanması gerekir (8). Serebellar dejenerasyon ile ilişkili antikörler anti-Yo, anti-Tr, anti Hu, anti Ma2 ve anti Ri'dir (28). KHAK ile ilişkili SSD'de en sık anti-HU ve anti-VGCC (voltaj bağımlı kalsiyum kanal antikör) saptanır (36). Prognozu kötüdür, ciddi sakatlık ve fonksiyonlarda azalma gelişir (8,36). Başlangıçta MR ve BOS incelemesi normal olabilir ama kısa sürede MR'da serebellar dejenerasyon görülebilir (33).

Ensefalomyelit; santral sinir sisteminde hipokampus, spinal kord ve miyenterik pleksus dorsal kök gangliyonu gibi çeşitli düzeylerde tutulumun eşzamanlı gelişmesidir (36). Çoğunlukla KHAK'de görülür. Anti-Hu ve antiCV2 saptanabilir (3).

Periferik Sinir Sistemi

Duyusal nöropati; dorsal kök hasarına bağlı subakut başlangıçlı asimetrik hissizlik, ağrı ve kol ve alt ekstremitede derin duyu kaybı gelişmesidir (8). Fizik muayenede derin tendon refleksi ve duyu kaybı saptanır. Tanısı elektrofizyolojik çalışma ile konur. BOS'ta yüksek protein konsantrasyonu saptanır (6). En sık KHAK'de görülür ancak tanıdan 4–5 ay önce de ortaya çıkabilir(i). Anti-Hu yüksek saptanabilir (6).

Otonomik nöropati; sempatik, parasempatik ve enterik sistemin tutulumuyla haftalar içinde gelişir (8). Hipotansiyon, gastrointestinal sistem disfonksiyonu, kardiyak aritmi, uyku apnesi, mesane ve barsak disfonksiyonu, kilo kaybı görülebilir (6). Kortikosteroid ve mikofenolat mofetil ile tedavide iyi yanıtlar alınabilir (3,34).

Sensörimotor nöropatilerde EEG'de hem aksonal hem de demiyelinizan patern saptanır. Semptomlar duysal veya motor nöropati ağırlıklı olabilir (6). Ayırıcı tanıda kemoterapi yan etkileri, alkolizm, B12 vitmin eksikliği, diabetes mellitus olabilir.

Nöromusküler Kavşak

Lambert-Eaton Miyastenik Sendrom(LEMS); presinaptik terminalde bulunan VGCC kanallarına karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkan nöromusküler kavşak hastalığıdır (37). Proksimal kaslarda progresif güçsüzlük, ağızda kuruluk, erektil disfonksiyon, kabızlık gibi otonomik fonksiyon bozuklukları, derin tendon refleksinde azalma ve çabuk yorulma tipik bulgularıdır (33). Genellikle bacaklarda ve simetrik başlar. EMG'de istirahat halindeki kas aksiyon potansiyellerinin amplitütü düşük olup yüksek frekanslı tekrarlayan uyarılardan sonra amplitütte 2 kat ve üzeri artış olması ile tanı konur (3). LEMS gelişen olguların yarısında kanser saptanır. Eğer saptanmazsa 2 yıl görüntüleme yöntemleri ile takip önerilir (8). KHAK hastalarına %3 oranında LEMS görülür (3). KHAK tedavisi ile 6-12 ayda semptomlar geriler (6). Tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir. Ancak semptomatik olan olgularda potasyum kanal inhibitörü olan 3,4 diaminopiridin, pridostigmin, guanidin, prednizolon, intravenöz immünglobulin (IVIG) ya da plazmaferez yapılabilir (3,38).

Nadir Görülen Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

Opsoklonus-miyoklonus; diğer paraneoplastik sendromlardan farklıdır çünkü semptomlar kendiliğinden ara verebilir veya tekrar edebilir. Ataksi, ekstremitelerde miyoklonus ve ensefalopati görülür (6). KHAK'de anti-Ri antikoru ilişkili görülebilir (8). Tedavi altta yatan hastalık tedavisidir ancak nistagmus veya osilopside antiepileptik tedavinin faydası olabilir (6).

Kanser ilişkili retinopati; retinal fotoreseptörlerin hasarlanması sonucu progresif, ağrısız görme kaybı, fotosensitivite, retinal arter çapında azalma gelişmesidir (39–41). Retinal damarlar anjiyografi ile görüntülenebilir (8). Kanser tedavisi ve kortikosteroid ile gerileyebilir (42).

Paraneoplastik Romatolojik Sendromlar

Hipertrofik Osteoartropati

Hipertrofik osteoartropati (HOA), ekstremitelerin distal bölgelerinde kutanöz ve osseöz dokuların anormal proliferasyonu ile karakterizedir (43). Klinik belirtiler ve semptomlar üçlüsü; çomak parmaklar, simetrik poliartrit ve uzun tübüler kemiklerin periostitini içerir (44). HOA vakalarının %70'inden fazlası akciğer kanseri ile ilişkilidir.

Hipertrofik osteoartropatiyi romatoid artritinden ayıran temel özellikleri: inflamatuvar olmayan sinovyal sıvının varlığı, eklemlerin radyografik erozyonları olmaması, negatif romatoid faktör, eklemleri ve kemikleri içeren ağrıdır (44). Periostit, HOA'nun ayırt edici özelliğidir. Olguların çoğu, tibia ve fibulaları içerir. Ciddi vakalar, ulna ve femurlar gibi tüm tübüler kemikleri içerir. HOA'nın kesin mekanizması açık olmasa da, çeşitli teoriler öne sürülmüştür (44). En umut verici açıklama megakaryositler ve trombosit kümelerini içerir.

Kemik sintigrafisi, HOA'nın tanısı için oldukça hassas bir yöntemdir. Literatürde PET'in, konvansiyonel kemik taramasından daha duyarlı olduğu ve uzun kemiklerin periostlarında yaygın olarak artmış florodeoksiglukoz (FDG) alımı bildirilmiştir (40). Literatürde PET'in, konvansiyonel kemik taramasından daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. HOA'nın iskelet bulguları en sık radyografi ile saptanmasına rağmen bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi gibi diğer modalitelerle de anormallikler saptanabilir (40).

Nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar dahil olmak üzere geleneksel analjezik ilaçların, HOA üzerinde sınırlı etkileri vardır. Aksine, akciğer kanserinin tedavisi genellikle HPO'yu çözmektedir (43–45). Özellikle, akciğer kanserinin tam rezeksiyonu, HOA'da uzun süreli iyileşmelere neden olabilir. Akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda hipertrofik osteoartropatinin gefitinib ile başarılı tedavisi bildirilmiştir (46). Son zamanlarda bifosfonatların (pamidronat veya zoledronik asit) HOA ile ilgili ağrı ve şişmeyi dramatik olarak azaltabildiği bildirilmiştir (47). Ek olarak ağrıyı azaltmada oktreotidin etkinliği rapor edilmiştir (48).

Akantozis Nigrikans

Akantoz nigrikans (AN), cildin kalınlaşması ve hiperpigmentasyonu ile karakterizedir.

Baskın olarak boyun ve aksillaya yerleşir (3). Her ne kadar AN; insulin direnci, obezite, eritema nodozum, seks hormonları veya nikotinik asit gibi ilaçlar ve endokrinopatilerin eşlik ettiği benign koşullarda gözlenebilirse de, paraneoplastik bir form da raporlanmıştır. Paraneoplastik AN olguları arasında en sık görülen histolojik tip adenokarsinomdur, bunların %70–90'ı intraabdominal kaynağıdır (49). Daha az sıklıkla da küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ile ilişkilidir (50).

Akantoz nigrikansın başlıca özellikleri; aksilla, kasık ve boynun arkasındaki deri kıvrımlarında ortaya çıkan koyulaşma ve kalınlaşmadır. Olguların %50'sinde gözlenen oral lezyonlar genellikle dudak, dil ve bukkal mukoza üzerinde bulunur (49). Avuç içi akantozis nigrikans (tripe palms) vakalarının %90 kadarının kanserle ilişkili olduğu bulunmuştur (50). AN'ın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tümör tarafından TGF-a üretiminin artması, keratinositlerin artmış proliferasyonundan ve paraneoplastik AN gelişmesinden sorumlu olabilir.

Akantoz nigrikans için spesifik bir tedavi belirlenmemiştir. Topikal kortikosteroidler gibi semptomatik tedaviler minimal fayda sağlar (51). Bununla birlikte, altta yatan malignitenin tedavisi genellikle AN'ı iyileştirebilir (49).

Kutanöz Lökositoklastik Vaskülit

Kutanöz lökositoklastik vaskülit (KLV), cildin belirgin tutulumu ve küçük kan damarlarının polimorfonükleer lökositlerle infiltrasyonu ve lökositöz varlığı, fibrinoid nekroz ve kırmızı kan hücrelerinin ekstrasvazasyonu ile karakterize inflamatuvar bir damar hastalığıdır (52). Paraneoplastik vaskülit olgularında en sık gözlenen vaskülit alt tipleri KLV (%45) ve poliarteritis nodozadır (%36.7) (53).

Vaskülit bulguları, tümörün ilk tanımlanmasıyla veya tümörün nüksetmesiyle birlikte ortaya çıkabileceği gibi daha önce de ortaya çıkabilir. En sık görülen maligniteler; hematolojik maligniteler, üriner organlar, gastrointestinal sistem ve akciğer kansinomlarıdır (%20–26). İlişkili akciğer kanserleri adenokarsinom ve skuamöz hücreli kansinomdur (54).

Neoplazmların vaskülitte neden olduğu mekanizma tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte; tümör antijenlerinin, kan damarları duvarlarına ve konakçının damarlarına karşı doğrudan bir otoimmün reaksiyonu uyaran bağışıklık komplekslerini tetikleyebileceği kabul edilmiştir. Alternatif olarak, tümör embolisi veya tümörün direkt vasküler invazyonu olabilir (54).

Kutanöz lökositoklastik vaskülit ile ilişkili döküntü; ürtiker, purpura, hemorajik kesecikler, ülserler, nodüller, livedo retikularis, enfarktlar veya gangren gibi çok sayıda morfolojik görünüm sergileyebilir. Döküntüler genellikle alt ekstremitelerde simetrik olarak görülür. Deri biyopsisi KLV tanısı için altın standarttır (55).

Vaskülit tedavileri arasında kortikosteroidler ve siklofosamid gibi immünsüpresanlar yer alır (53). Akciğer kanserinin başarılı cerrahi rezeksiyonu, cilt döküntüsünün tam iyileşmesine neden olabilir (52).

Acrokeratoz Paraneoplastika (Bazex sendromu)

Bazex sendromu olarak da adlandırılan akrokeratoz paraneoplastikanın tipik özellikleri; bir malignite ile birlikte ekstremiteler, kulak ve burun köprüsü üzerinde eritematöz pullu lezyonlardır. En sık görülen maligniteler laringofaringeal bölge, özofagus, dil veya akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarıdır (56). Skuamöz hücreli karsinom en yaygın olanı olmasına rağmen, adenokarsinom ve KHAK gibi diğer histolojik akciğer kanseri türleri de bildirilmiştir (57).

Kutanöz lezyonların en yaygın tutulum yerleri; tırnaklar, kulak, burun, el ve ayaklardır. Bu lezyonlar tipik olarak kaşıntılı değildir, düzensiz sınırlara sahiptir ve simetrikdir. Sedefiform dermatit; kulakların heliksi, ayak parmakları ve burunda başlar, avuç içleri, ayak tabanları ve yanakları içerecek şekilde ilerler, kollara, bacaklara, kafa derisine ve gövdeye doğru uzanır (58).

Akrokeratoz paraneoplastikanın altta yatan mekanizmaları aydınlatılamamıştır. Bir teori, tümöre karşı antikorların keratinosit veya bazal membran antijenleri ile çapraz reaksiyona geçtiğini öne sürmektedir (58). Skuamöz hücreli karsinom alanlarının, otokrin büyümede aktif olan transforme edici büyüme faktörü (TGF-1) gibi büyüme faktörlerini sentezlediği ve salgıladığı gösterilmiştir (59). Tümör tarafından büyüme faktörlerinin aşırı salgılanması, epidermal hiperplazi ve kanser hücresi proliferasyonuna yol açabilir (57). Altta yatan neoplazmin tedavisi, kutanöz semptomları önemli ölçüde iyileştirebilir. Bazı hastalar için, en sık tırnak distrofisi olan kutanöz lezyonlar, başarılı tümör eradikasyonuna rağmen devam edebilir (58).

Dermatomiyozit/Polimiyozit

Dermatomiyozit deri bozuklukları ile birlikte seyreden inflamatuvar miyopatidir (3). Kompleman aracılı mikroanjiopatidir (60). Klasik olarak simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ile birlikte üst göz kapaklarında pembe renkle karakterize heliotrop raş, yüz, çene, sırt, göğüs ön duvarı ve omuzlarda eritematoz raş, Gottron pappülleri görülür (61). Dermatomiyozit olgularının yaklaşık %25'i paraneoplastik sendromdur (62). Tanı konduktan sonra 3 yıl boyunca yıllık genişletilmiş kanser taraması yapılmalıdır (32).

Yüksek serum kreatin kinaz düzeyleri tanıyı düşündürür ve sonrasında da takip kriteri olarak kullanılır. Karakteristik olarak EMG ve kas biyopsisinde B- ve T- hücreli perivasküler inflamatuvar ve perifasiküler kas lif atrofisi görülür (61). Glukokortiko-

idler başlıca tedavidir ancak genelde ek olarak immün modülatör (azotiyopürin, siklofosamid) tedavi gerekir (63).

Polimiyozitte dermatomiyozitten farklı olarak cilt bulguları görülmez. Dermatomiyozite göre çok daha nadiren paraneoplastik olarak görülür (3). Non-Hodgkin lenfoma, akciğer kanseri ve mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur (64).

Paraneoplastik Hematolojik Sendromlar

Granülositozis

Akciğer kanserli hastalarda, tanı anında veya hastalığın seyri sırasında lökositoz sıklıkla bulunur. Eşlik eden enfeksiyonlar veya kortikosteroid uygulaması gibi birçok faktör lökositozu neden olabilir (65). Bu durumların yokluğunda lökositoz gözleendiğinde, tümörle ilişkili lökositoz düşünülmelidir. Bazen ciddi lökositoz ($> 140000/\text{mm}^3$) bildirilmiştir (66). Mekanizma yeterince anlaşılamamıştır. Bazı solid tümörlerin koloni uyarıcı aktiviteye sahip maddeler ürettiği gösterilmiştir. Alternatif olarak lökositoz, tümörün kemik iliği tutulumundan kaynaklanabilir.

Paraneoplastik lökositozu karakterize eden olgun nötrofiller, hiperviskozite veya vasküler tıkanıklığına neden olmaz dolayısıyla spesifik tedavi gerektirmez (3). Tümör ilişkili lökositozu olan hastalar, kötü prognoza sahiptir (65,67). "Hiperkalsemi-lökositoz sendromu", paraneoplastik sendromun klinik bir ögesidir ve akciğer kanserinde daha kötü prognoza işaret edebilir (67).

Hipereozinofili

Hipereozinofili; çeşitli alerjik hastalıklar, paraziter enfeksiyonlar, bazı vaskülit ve ilaçlarla ilişkili bir fenomendir. Hipereozinofili, malign lenfomalar da dahil olmak üzere özellikle hematolojik maligniteler başta olmak üzere çeşitli malignitelerle ilişkilidir. Bazı raporlarda akciğer kanseri ile ilişkili hipereozinofili tanımlanmıştır (68). Akciğer kanserine bağlı hipereozinofilinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, kanser hücreleri tarafından salgılanan faktörler aracılığıyla kemik iliği uyarımı en yaygın kabul gören teoridir. Hipereozinofili genellikle tümör agresifliğine kötü prognoz ile ilişkilidir (68).

Paraneoplastik eozinofili tipik olarak asemptomatiktir, ancak bazı durumlarda genellikle kortikosteroid tedavisine cevap veren hırıltı ve nefes darlığına neden olabilir (69). Başarılı kanser tedavisinden sonra, eozinofili görülmesi tümör nüksünü gösterebilir.

Trombositozis

Akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli maligniteleri olan hastalarda trombositoz sıklıkla görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı sırasında bildirilen trombositoz prevalansı %13–32'dir (70). Sıklıkla reaktif trombositoz ile ilişkili diğer durumlar arasında enfeksiyon, postsplenektomi, akut kan kaybı ve demir eksikliği yer alır (71). Paraneoplastik trombositozun, tümörden sitokin üretiminden kaynaklandığı düşünülür ve en karakteristik olan IL-6'dır (72). Trombositozlu hastalarda sağkalımın trombositozisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısa olduğu bildirilmiştir (70). Spesifik tedavi endike değildir.

Paraneoplastik Koagülopatiler

Kanser sıklıkla hiperkoagülasyon durumu ile ilişkilidir. Kanserli hastaların neredeyse %15'i klinik seyri boyunca tromboembolik bir olaya maruz kalacaktır. Bu hiperkoagülopati durumunun etiyojisi çok faktörlüdür ve malignitenin yanı sıra konağın inflamatuvar yanıtı ile ilişkili prokoagülan faktörleri içerir. Kansere bağlı trombofili, venöz tromboembolizm, migratuvar yüzeysel tromboflebit, arteriyel tromboz, yaygın intravasküler pıhtılaşma, trombotik mikroanjyopati ve nadiren bakteriyel olmayan trombotik endokardit (NBTE) olarak ortaya çıkabilir.

Trousseau's Sendrom

Venöz tromboembolizm, kanser hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve güçlü bir şekilde akciğer kanseri ile ilişkilidir (73,74). Malign tümörlerle komplike tromboemboli Trousseau's sendromu olarak bilinir (75). Genellikle kötü prognozlu ölümcül bir durum olarak kabul edilir. Bu sendromun klinik belirtileri; derin venöz trombozundan (DVT) yaygın intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) kadar değişir.

Trousseau's sendromu, gizli bir visseral malignite tanısından önce gelen veya tümörle birlikte ortaya çıkan, açıklanamayan trombotik olaylar olarak tanımlanmaktadır (76). İntravasküler pıhtılaşma (tromboz veya DIC) en sık müsin üreten adenokarsinomlarla ilişkilidir. Müsin, faktörü X'u aktive ederek intravasküler pıhtılaşmayı başlatabilir. Adenokarsinomlu hastalar skuamöz hücreli karsinomlu hastalardan daha yüksek bir risk taşırlar. Uzak metastazı olan hastalar lokalize tümörlere sahip hastalara göre 6 kat artmış risk taşırlar (77).

Kemoterapi; venöz trombotik olay riskini artırmasına rağmen, Trousseau sendromunun tedavisinde birincil yaklaşım sebep olan tümörün eliminasyonudur. Kemoterapi başlatılmadığında venöz tromboz riskinin 3 kat arttığı unutulmamalıdır (78).

Heparin, Trousseau sendromu için tercih edilen tedavi olarak geniş çapta kullanılmaktadır. Bazal aktive parsiyel tromboplastin zamanının (APTT) 1.5-2.5 katı bir tedavi aralığı önerilmiştir (79). Trousseau sendromu, sıklıkla warfarine dirençlidir (80).

Heparinin ciddi bir yan etkisi, trombositlerin immünolojik cevap tarafından hedef alınmasına neden olan ve trombositlerin degradasyonuna neden olan ve trombositopeni ile sonuçlanan bir immünolojik reaksiyon olan heparine bağlı trombositopenidir (HIT). Son zamanlarda, düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), kısmen daha büyük biyoyararlanımları, tek günlük dozları uygulama avantajları, HIT oranının azalması nedeniyle, Trousseau sendromu için daha yaygın kullanılan tedavi haline gelmiştir (80).

Danaparoid sodyum, fondaparinux sodyum, edoksaban tosilat hidrat ve rivaroksaban gibi anti-faktör Xa aktivitesine sahip olan diğer ilaçların etkinliğine dair kanıt yoktur. Ek olarak, Trousseau sendromunun tedavisinde aspirin, dipiridamol ve silostazol gibi antiplatelet ilaçların etkinliğine dair kanıt yoktur. Heparine ek olarak, inferior vena kavaya filtre takılması, yaşamı tehdit eden Pulmoner emboliyi önlemek için yapılabilir. Bu prosedür için potansiyel endikasyonlar iliokaval trombozudur (81).

Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli (PE) saptanan hastalarda en sık eşlik eden malignite akciğer kanseridir (74). Akciğer kanseri hastalarının tanıdan önceki 12 ay içinde kanser saptanmayan kontrol grubuna göre PE olma olasılıkları altı kat daha yüksektir (82). Özellikle adenokarsinom, ileri evre hastalar (evre 3-4), sürücü mutasyonlardan ALK pozitifliği PE gelişim riskini artırır (83). Diğer risk faktörleri; komorbidite varlığı, immobilizasyon, hemoglobin > 14 g/dL, sigara içiciliği, kadın cinsiyet, geçirilmiş cerrahi operasyon, kemoterapi uygulaması (özellikle sisplatin, karboplatin, gemsitabin ve paklitaksel), santral venöz kataterdir (83).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (AKD), akut fazda (yüksek riskli PE hariç) uygulanan ve ilk 3-6 ay boyunca devam eden düşük moleküler ağırlıklı heparinin ilk tedavi olarak kabul edilmesini önerir (84). Akciğer kanseri ile ilişkili PE'nin yeni oral anti-koagülanlarla tedavisi için çok az kanıt mevcuttur. PE'li akciğer kanseri hastalarında ortalama sağkalım süresi; PE'ye yönelik tedavi alsalar bile, PE olmayanlardan önemli ölçüde daha kısadır (85).

Dissemine İntravasküler Koagülasyon

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), tetikleyiciler tarafından aktif hale getirilmiş pıhtılaşma sisteminin bir sonucudur ve intravasküler veya ekstrasvasküler boş-

luklarda aşırı miktarda mikrotrombosit üretimine yol açar (86). Kanserli hastaların çoğu, tetikleyici faktörün yavaş yavaş salındığı ve telafi edildiği, kronik veya düşük dereceli bir DIC fenotipi sergiler. Kısa sürede büyük miktarlarda prokoagülanlara maruz kalındığında akut DIC gelişebilir, bu da ciddi kanamalara, tromboembolik olaylara veya ölüme neden olur. Bugüne kadar tanımlanan DIC tetikleyicileri, sepsis gibi ciddi enfeksiyöz hastalıklardır. Akciğer kanseri de dahil olmak üzere solid tümörlerin varlığı da DIC için bir risk faktörüdür (87). Yapılan bir çalışmada DIC gelişme sıklığı KHAK'de %10.26, skuamöz hücreli karsinomda %1.5, adenokarsinomda %4.23 olarak bulunmuştur (88). DIC gelişen akciğer kanseri hastalarında mortalite oranı çok yüksektir.

Dissemine intravasküler koagülasyon tedavisinde kullanılan trombomodulin-alfa (TM) trombine bağlanır, böylece trombinin pıhtılaşma aktivitesini azaltır. Trombin-TM kompleksleri, C proteinini aktive eder ve bu aktive edilmiş C proteini pıhtılaşma sistemini normalleştirir (88). Akciğer kanserinde patolojik analizler TM ekspresyonu olmayan akciğer kanserli hastaların prognozunun kötü olduğunu göstermiştir. Çalışmalar TM'nin akciğer kanseri hastalarında DIC için uygun ve güvenli tedavi olabileceğini düşündürmektedir (89).

Trombotik Mikroanjyopatiler

Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati (PTTM), özel bir tümör tromboembolizmi türüdür. Bu durum histolojik olarak pulmoner mikrosirkülasyonda tıkalıcı fibrointimal proliferasyon gösteren mikroskobik tümör embolileri ile karakterize edilir. Klinik bulgular ilerleyici dispne, öksürük, hipoksi ve pulmoner hipertansiyonu içerir.

Akciğer radyografisi tipik olarak normaldir; bildirilen toraks BT bulguları arasında periferik arterlerin tespiti tanesi görünümü alması, interlobular septal kalınlaşma (90) ve tomurcuklanmış ağaç manzarası (91) bulunur. PTTM'li hastaların hemen hepsi dispne başlangıcından sonraki bir hafta içinde ölür ve antemortem tanı koymak zor bir iştir. Hızlı ilerleme genellikle primer tümörü hedef alan tedaviyi önler (90).

Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopatide, pulmoner damarlardaki tümör embolisi, sadece endotele zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda pıhtılaşma sistemlerini aktive edebilir ve doku faktörü, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF dahil) gibi enflamatuar mediatörleri ve büyüme faktörlerini serbest bırakabilir (92) ve fibroselüler intimal proliferasyonu indükleyen osteopontin (93), PDGF, kanser hücrelerinde makrofaj alımına ve VEGF yükselişine neden olur (94), bu da anjiyogenez ve artmış damar geçirgenliği ile

inflamasyona neden olur (95). Osteopontin, yalnızca makrofaj göçünü düzenlemez, aynı zamanda makrofajlarla pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini de düzenler (93).

Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopatinin lenfanjitik akciğer metastazı ve PTE ile ayırıcı tanısı çok önemlidir. PTTM olmadan izole lenfanjit akciğer metastazı tipik olarak sinsi ve daha uzun bir evrime sahiptir; bu nedenle nadiren akut kor pulmonaleye neden olur. PTE pulmoner hipertansiyona ve sağ kalp yetmezliğine neden olsa da, PTE'nin klinik seyri geri dönüşümlüdür; antikanser ve heparin tedavileri ile çözülebilir. Akut veya subakut kor pulmonale gelişen hastalarda klinik PTTM tanısı akla gelmelidir. PTTM tanısı için invazif bir cerrahi prosedür gerekli değildir, çünkü zaman alıcıdır ve hastanın durumunun ciddiyeti genellikle invazif tanı prosedürleri uygun olmaz (94).

Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopatide kortikosteroid tedavisi, pulmoner mikrovasküler yapıda lokal inflamasyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir ve pulmoner vazokonstriksiyonu hafifleterek standart kemoterapiye ek olarak VEGF ve PDGF gibi sitokinlerin aktivitesinin bloke edilmesine yardımcı olabilir, hemodinamiyi iyileştirebilir (96).

Paraneoplastik Glomerülopati

Paraneoplastik glomerulopatiler, iyatrojenik renal hasardan ayırt edilmesi gereken neoplastik hastalığın nadir görülen belirtileridir. Paraneoplastik glomerülopatinin tanı kriterleri **Tablo 5**'de gösterilmiştir. Membranöz glomerülofropati, akciğer kanseri dahil olmak üzere solid tümörler ile ilişkilidir (97,98). Minimal değişim hastalığı, IgA nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz, membranoproliferatif glomerülofrit ve kresentik glomerülofrit dahil olmak üzere akciğer kanseri ile ilişkili diğer glomerüler hastalık türleri de bildirilmiştir. Paraneoplastik MGN'nin patogenezinine ilişkin olarak çeşitli raporlar, hastaların glomerüllerinde karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi tümör antijenlerinin varlığını göstermiştir (97).

Tablo 5: Paraneoplastik Glomerülopati Tanı Kriterleri

Malignite dışında belirgin alternatif etiyolojinin olmaması

Glomerulopati ve malignite tanısı arasında bir zaman ilişkisinin varlığı

Tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra klinik iyileşme veya kemoterapi / radyoterapi ile sağlanan tam remisyon

Malignite rekürrensi ile ilişkili glomerulopatinin bozulması

KAYNAKLAR

1. Darnell RB, Posner JB. *Paraneoplastic syndromes*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2011. p. 3-29.
2. Silvestri GA, Pastis JN. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Elsevier; 2016. p. 940-964.
3. Pelosof LC, Gerber DE. *Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment*. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 838-54.
4. Sheikhbahaei S, Marcus CV, Fragomeni RS. *Whole-Body 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Patients with Suspected Paraneoplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy*. *J Nucl Med* 2017; 58: 1031-6.
5. Heinemann S, Zabel P, Hauber HP. *Paraneoplastic syndromes in lungcancer*. *Cancer Therapy* 2008; 6: 687-98.
6. Paraschiv B, Diaconu CC, Toma CL, Bogdan MA. *Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer*. *Pneumologia* 2015; 64: 14-9.
7. Richardson GE, Johnson BE. *Paraneoplastic syndromes in lung cancer*. *Current Opinion in Oncology* 1992; 4: 323-33.
8. Nackaerts K, Park K, Sun J, Fong K. *Clinical presentation and prognostic factors in lung cancer*. In: Pass HI, Ball D, Scaglioti GV editors. *The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology*. IASLC; 2014.
9. SteWart AF. *Clinical practise. Hypercalcemia associated with cancer*. *N Eng J Med* 2005; 352: 373-9.
10. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, et al. *Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States*. *Cancer Med* 2016; 5: 2091-100.
11. Mirrakhimov AE. *Hypercalcemia of malignancy: An Update on Pathogenesis and Management*. *N Am J Med Sci* 2015; 7: 483-93.
12. Inzucchi SE. *Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs and symptoms*. *Postgrad Med* 2004; 115: 69-70.
13. Mazzone PJ, Arroliga AC. *Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer*. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 313-20.
14. Clines GA. *Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 339-46.
15. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-9.
16. Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. *The occurrence of hyponatremia in SCLC and influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10 years period*. *Lung Cancer* 2010; 68: 111-4.
17. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
18. Sterns RH. *Disorders of plasma sodium-causes, consequences and correction*. *N Eng J Med* 2015; 372: 55-65.
19. Ghazi AA, Abbasi Dezfooli A, Amirbaigloo A1, Daneshvar Kakhki A, Mohammadi F, Tirgari F, et al. *Ectopic Cushing's syndrome secondary to lung and mediastinal tumours -- report from a tertiary care centre in Iran*. *Endokrynol Pol* 2015; 66: 2-9.
20. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. *Clinical and organizational factors in the initial evalu-*

- ation of patients with lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest* 2013; 143: e121S-e41S.
21. Nayar MK, Lombard MG, Furlong NJ, McNulty SJ, Hardy KJ, Vora J. *Diagnosis and management of nonislet cell tumor hypoglycemia: case series and review of the literature. Endocrinologist* 2006; 16: 227-30.
 22. Biswal S, Srinivasan B, Dutta P, Ranjan P, Vaiphei K, Singh RS, et al. *Acromegaly caused by ectopic growth hormone: a rare manifestation of a bronchial carcinoid. Ann Thorac Surg* 2008; 85: 330-2.
 23. Doga M, Bonadonna S, Burattin A, Giustina A. *Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in neuroendocrine tumors: relevant clinical aspects. Ann Oncol* 2001; 12: S89-S94.
 24. El Aziz S, Chadli A, Obbiba A, El Ghomari H, Farouqi A. *Pulmonary epidermoid carcinoma in a patient with acromegaly: a rare entity. Pan Afr Med J* 2012; 12: 27.
 25. Butler PW, Cochran CS, Merino MJ, Nguyen DM, Schrupp DS, Gorden P. *Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a bronchial carcinoid tumor: clinical experience following tumor resection and long-acting octreotide therapy. Pituitary* 2012; 15: 260-5.
 26. de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. *Managing paraneoplastic neurological disorders. Oncologist*. 2006; 11: 292-305.
 27. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. *Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. Ann Neurol* 2000; 47: 9-17.
 28. Dalmau J, Rosenfeld MR. *Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol* 2008;7: 327-40.
 29. Honnorat J, Antoine JC. *Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
 30. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-40.
 31. McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, Lennon VA, Mandrekar JN, Boeve BF, et al. *Positron Emission Tomography- computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review. Arch Neurol* 2010; 67: 322-9.
 32. Titulaer M1, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. *Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol* 2011; 18: 19-e3.
 33. Leyboldt F, Wandinger KP. *Paraneoplastic neurological syndromes. Clin Exp Immunol* 2014; 175: 336-48.
 34. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, et al. *Paraneoplastic neurological syndromes. European Handbook of Neurological Management* 2011; 1: 447-57.
 35. Tüzün E, Dalmau J. *Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. Neurologist* 2007; 13: 261-71.
 36. Rossato M, Zabeo E, Burei M, Cecchin D, Guzzardo V, Fassina A, et al. *Lung cancer and paraneoplastic neurologic syndromes. Case report and review of the literature. Clin Lung Cancer* 2013; 14: 301-9.
 37. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol* 2011; 10: 1098-107.
 38. Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. *Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 51-62.
 39. Yeung SC, Habra MA, Thosani SN. *Lung cancer-induced paraneo-plastic syndromes. Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 260-8.

40. Makis W, Makis W, Abikhzer G, Rush C. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy diagnosed by FDG PET-CT in a patient with lung adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 625-7.
41. Makiyama Y, Kikuchi T, Otani A, Oishi A, Guo C, Nakagawa S, et al. Clinical and immunological characterization of paraneoplastic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 5424-31.
42. Sakamori Y, Kim YH, Okuda C, Togashi Y, Kinose D, Masago K, et al. Two cases of cancer-associated retinopathy combined with small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 669-73.
43. King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin Lung Cancer* 2008; 9: 179-82.
44. Davis MC, Sherry V. Hypertrophic osteoarthropathy as a clinical manifestation of lung cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2011; 15: 561-3.
45. Albrecht S, Keller A. Postchemotherapeutic reversibility of hypertrophic osteoarthropathy in a patient with bronchogenic adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 463-6.
46. Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A, Takada W, Yamawaki I, Ohkawa S. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 2435-8.
47. Bernardo SG, Emer JJ, Burnett ME, Gordon M. Hypertrophic osteoarthropathy presenting as unilateral cellulitis with successful treatment using pamidronate disodium. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 37-46.
48. Angel-Moreno Maroto A, Martínez-Quintana E, SuárezCastellano L, Pérez-Arellano JL. Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with octreotide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1326-7.
49. Yeh JS, Munn SE, Plunkett TA, Harper PG, Hopster DJ, du Vivier AW. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 357-62.
50. Mukherjee S, Pandit S, Deb J, Dattachaudhuri A, Bhuniya S, Bhanja P. A case of squamous cell carcinoma of lung presenting with paraneoplastic type of acanthosis nigricans. *Lung India* 2011; 28: 62-4.
51. Anderson SH, Hudson-Peacock M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 714-6.
52. Odeh M, Misselevich I, Oliven A. Squamous cell carcinoma of the lung presenting with cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Angiology* 2001; 52: 641-4.
53. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1473-80.
54. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O' Callaghan A, Simeón-Aznar CP, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol* 2008; 35: 294-304.
55. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010; 56: 3-23.
56. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica--a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol* 1980; 103: 301-6.
57. Crucitti A, Feliciani C, Grossi U, La Greca A, Porziella V, Giustacchini P, et al. Paraneoplastic acrokeratosis (bazex syndrome) in lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: e266-e8.
58. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005; 23: 301-6.
59. Spellman JE, Kulesz-Martin MF, Blumenson LE, Beckett MA, Weichselbaum RR. Clonal interactions in a human squamous cell carcinoma. *J Surg Res* 1995; 58: 165-74.

60. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009; 15: 21-33.
61. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
62. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006; 24: 363-73.
63. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 73-98.
64. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel auto-antibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682-9.
65. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2399-405.
66. Riesenbergh H, Müller F, Görner M. Leukemoid reaction in a patient with adenocarcinoma of the lung: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 211.
67. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 301-7.
68. Pandit R, Scholnik A, Wulfekuhler L, Dimitrov N. Nonsmall-cell lung cancer associated with excessive eosinophilia and secretion of interleukin-5 as a paraneoplastic syndrome. *Am J Hematol* 2007; 82: 234-7.
69. Jameson JL, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes: endocrinologic/ hematologic. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2008. p. 617-22.
70. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71: 170-3.
71. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F II, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med*. 1994; 96: 247-53.
72. Blay JY, Favrot M, Rossi JF, Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. *Blood* 1993; 82: 2261-2.
73. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 3385-400S.
74. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
75. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Lectures on clinical medicine, delivered at the Hôtel-Dieu, Paris*. 5th ed. London: New Sydenham Society; 1872. p. 281-95.
76. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-9.
77. Pineo GF, Brain MC, Gallus AS, Hirsh J, Hatton MW, Regoeczi E. Tumors, mucus production, and hypercoagulability. *Ann N Y Acad Sci* 1974; 230: 262-70.
78. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
79. Liepman CI, Koerber JM, Mattson JC, Westley SJ, Smythe MA. Comparing methods of establishing the aPTT therapeutic range of heparin. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 794-8.
80. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, David T, Coughlin SR, Xia L, Varki A, McEver RP. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood* 2011; 118: 4015-23.

81. Imberti D, Ageno W, Manfredini R, Fabbian F, Salmi R, Duce R, Gallerani M. Interventional treatment of venous thromboembolism: a review. *Thromb Res* 2012; 129: 418-25.
82. van Herk-Sukel MP, Shantakumar S, Penning-van Beest FJ, Kamphuisen PW, Majoor CJ, Overbeek LI, et al. Pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke in lung cancer patients: results from a longitudinal study. *Lung* 2013; 191: 501-9.
83. Verso M, Chiari R, Mosca S, Franco L, Fischer M, Pagliarunga L, et al. Incidence of Ct scan-detected pulmonary embolism in patients with oncogene-addicted, advanced lung adenocarcinoma. *Thrombosis research* 2015; 136: 924-7.
84. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal* 2014; 35: 3033-69.
85. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung cancer* 2010; 69: 330-6.
86. Wada H, Matsumoto T, Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol* 2015; 5: 643-52.
87. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Vassou A, Pavlidis N. Disseminated intravascular coagulation (DIC) and nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Report of a case and review of the literature. *Lung Cancer* 2009; 64: 247-9.
88. Nakano K, Sugiyama K, Satoh H, Arifuku H, Fujimatsu T, Yoshida N, et al. Effect of thrombomodulin alfa on disseminated intravascular coagulation in patients with lung cancer. *Intern Med* 2017; 56: 1799-806.
89. Tamura K, Saito H, Asakura H. Recombinant human soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) to treat disseminated intravascular coagulation in solid tumors: results of a one-arm prospective trial. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 821-8.
90. Shepard JA. Pulmonary intravascular tumor emboli: dilated and beaded peripheral pulmonary arteries at CT. *Radiology* 1993; 187: 797-801.
91. Tack D. Tree-in-bud pattern in neoplastic pulmonary emboli. *AJR* 2001; 176: 1421-2.
92. Minatsuki S. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J* 2015; 56: 245-8.
93. Takahashi F. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol In.* 2009; 59: 752-6.
94. Price LC. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 421-8.
95. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Potalivo G, Caraffa A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 327-35.
96. Moon SY, Lee KH, Lee JS, Yang HS, Lee HG, Cho YH, et al. Acute cor pulmonale due to pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in two patients with breast cancer. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 190-4.
97. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 39-58.
98. Ohara G, Satoh H, Kurishima K, Ohtsuka M, Hizawa N. Paraneoplastic nephrotic syndrome in patients with lung cancer. *Intern Med* 2009; 48: 1817-20.

Pulmoner Metastazlar ve Cerrahinin Yeri

Soner Gürsoy
Serkan Yazgan

Bir tümörün primer odağından farklı bölgelerde yayılımı, klinisyen, onkolog ve cerrahlar açısından ümit kırıcı ve istenmeyen bir durum olarak değerlendirilebilir. Onkolojik açıdan, birincil ve ikincil odakların tedavi protokolleri içine alınabilmeleri istenen bir durumdur. Ne yazık ki, hala hastaların çoğu için bu geçerli değildir. Akciğer bir filtrasyon organı gibi görev yapması nedeniyle sistemik dolaşım açısından diğer organlara göre farklılık göstermektedir. Dolaşıma geçmiş olan tümöral hücrelerin, akciğerde en uç vasküler dallanmalarda takılıp burada gelişimlerini sürdürdükleri göz önünde bulundurulduğunda, sistemik dolaşıma katılmadan önce bu odakların temizlenmesinin sağkalım üzerine daha olumlu etki yapacağı düşünülebilir. Bu nedenle, birçok solid tümörün pulmoner metastazlarında, öngörülebilir iyi klinik sonuçları nedeniyle pulmoner metastazektomiler, potansiyel olarak küratif bir prosedür olarak kabul edilmektedirler. Bununla birlikte, tanı konulduğunda, hastalık sistemik disseminasyon gösterdiğinden, onkologların bir kısmı için metastazektomiler hala kuşkululu bir girişim olarak kabul edilmektedir. Akciğerin metastatik tümörleri, sistemik metastazın bir parçası olmakla birlikte sahip olduğu özellikleri ile ayrı olarak incelenmesi gereken bir konudur (1).

Tarihsel Süreç

İlk rezeksiyon, 1882 yılında, Weinlechner tarafından, bir göğüs duvarı sarkomunun intraoperatif değerlendirmesi sırasında saptanan tek pulmoner metastaza yapılmıştır (2). Takip eden 50 yıllık dönemde tek pulmoner metastazlar için elektif cerrahi oldukça nadir olarak önerilmiştir (3). Cerrahi tekniklerin iyileşmesi ve sınırlı pulmoner rezek-

siyonların güvenli olduğunun görülmesi sonrası metastaz cerrahisinin de popülaritesi artmıştır. Bununla birlikte, metastatik sarkomlarda elde edilen olumlu sonuçlara dayanarak, multipl veya bilateral lezyonlarda metastazektomiler uzunca bir süre sadece seçilmiş bazı onkoloji departmanlarında uygulanmıştır. Çocukluk çağında görülen osteosarkomlar, metastazektominin küratif potansiyelinin en büyük kanıtıdır. Primer tümörün amputasyonundan sonraki süreçte hastaların %80'inde ortaya çıkan fatal pulmoner metastazların rezeksiyonu ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olmuştur. Pulmoner metastaz yapmış osteosarkomlu 27 hastayı içeren ardışık bir seride, sistematik akciğer rezeksiyonu ile hastaların %80'inden fazlasında hastalığın eradike edildiği ve %45 oranında bir 5 yıllık sağkalım elde edildiği bildirilmiştir (3).

Yeni kemoterapi rejimleri potansiyel olarak mikrometastatik odak üzerine daha etkili olmalarına karşın, total eradikasyon konusunda yetersiz kalabilmektedirler. Bu nedenle, indüksiyon tedavisi sonrasında, adjuvan ya da salvage cerrahi ile rezidüel odakların temizlenmesi komplet patolojik remisyona için yardımcı olacaktır.

Temel Mekanizmalar

Akciğer, kardiyak output'un tamamının pulmoner vasküler yataktan geçmesi nedeniyle hematojen metastazların sık görüldüğü bir organdır (4). Yayınlanan büyük otopsi serileri, malignitesi nedeniyle ölen hastaların %20'sinde tek, %29'unda ise ikinci en sık metastaz saptanan organın akciğerler olduğunu göstermiştir (3,5). Akciğerde tespit edilen uzak organ metastazları, tüm akciğer kanserlerinin %5'inden daha azını oluşturmaktadır (6).

Pulmoner metastazların görülme sıklığı primer tümör ile ilişkili olarak çeşitlilik gösterir. Osteosarkom olgularının %50–80'inde, yumuşak doku sarkomlarının %30–50'sinde, tedavi başarısızlığının ana nedeni pulmoner metastazlardır (3). National Cancer Institute verilerine göre, rezeke edilemeyen pulmoner metastazlı yumuşak doku sarkomlarında median sağkalım 7.4 ay olarak bildirilmektedir. Pulmoner metastazlı hastaların çoğunda kür açısından tek şans rezeksiyon gibi görünmektedir. Ancak, rezeke edilebilen hastaların sayısının sınırlı olduğu da bir gerçektir. Rezeksiyona uygun hasta sayısı büyük ölçüde primer tümör alanı, kemoterapi veya hormon terapilerine olan duyarlılık, diğer organlarda metastaz gibi çok sayıda klinik faktöre bağlıdır. Sarkom, germ hücreli tümör veya pediatrik malignitelere sahip hastaların bir kısmındaki pulmoner metastazlar cerrahi rezeksiyona aday olabilirken, eş zamanlı olarak diğer organlarda uzak metastaz oluşturabilmeleri nedeniyle çoğu epitelyal kanser rezeksiyona aday olamamaktadır.

Pulmoner metastazlarda kemoterapinin etkinliği de primer tümöre bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Germ hücreli tümörler ve osteojenik sarkomlarda, sistemik kemo-

terapi hastalığın komplet eradikasyonunu sağlayabilir. Radyoterapinin pulmoner metastazların sağaltımındaki rolü ise sınırlıdır ve genellikle lokal semptomların pal-
yasyonu için kullanılır.

Pulmoner Metastazlarda Cerrahi Rezeksiyon

Tanı ve Evreleme

Pulmoner metastazların saptanma olasılığı, primer tümörün tedavisi sonrasında kli-
nik takibin sıklığına ve kullanılan yöntemlere bağlıdır. Pulmoner metastaz riski ve sal-
vage tedavi şansı yüksek ise (germ hücreli tümörler ve sarkomlar), tekrarlayan göğüs
bilgisayarlı tomografileri (BT) ile hastanın daha sık gözlemlenmesi önerilmektedir (7).

Pulmoner metastaz, plevra ve göğüs duvarına uzanım neticesinde ağrı, bronş
ve damar erozyonuna bağlı öksürük ve hemoptizi, nodal metastaza bağlı medias-
tinal sendrom gibi akciğer kanserini taklit eden semptomlarla ortaya çıkabilir. Ge-
niş pulmoner disseminasyon, plevral efüzyon veya santral havayolu obstrüksiyonu,
dispneye neden olabilir. Sınırlı radyolojik bulgulara karşın, ciddi nefes darlığı lenfa-
tik yayılımın bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte, pulmoner metastazların çoğu,
primer tümörün evrelemesi veya takibindeki radyolojik incelemelerle saptanır (8).
Asemptomatik hastalarda dahi, göğüs radyografilerindeki şüpheli nodüller dansite
artımlarının natürünün belirlenmesi için BT yeterlidir. Bilgisayarlı tomografi ile her
lezyonun bölgesi, boyutu, sayısı doğru olarak tespit edilebilir, ölçümleri yapılabilir.

International Registry of Lung Metastases (IRLM) tarafından çok merkezli ola-
rak yapılan, dört dekadı kapsayan bir çalışmada, cerrahi metastazektomi ve çeşitli
radyolojik tekniklerin genel doğruluk oranları karşılaştırılmış, radyolojik teknikler ile
saptanan nodül sayısının sadece %61 olduğu bulunmuştur. Cerrahi sırasında %25
olguda daha fazla, %14 olguda ise preoperatif dönemde saptanandan daha az
sayıda metastaz olduğu bildirilmiştir (7).

Spiral BT kullanımı, gerek şüpheli mediastinal veya hiler lenfadenopatileri tanımla-
yarak, gerekse de minimum boyutlardaki (3 mm'nin altında) parankimal nodülleri
tanımlayarak radyolojik evrelemedeki tanıyı büyük ölçüde düzeltmiştir. 1996-2004
yılları arasında, Memorial Sloan-Ketterig kanser merkezinde, osteosarkom tanılı ve
54 torakotomi uygulanmış ardışık 28 hasta tek veya multidedektör helikal tarayıcı
ile incelenmiştir. Bu çalışmada, torakotomilerin %35'inde çok sayıda nodülün göz
ardı edildiği bu nedenle hastaların üçte birinde, açık torakotomi sırasında manuel
palpasyon yapılmadığı için tümör bırakıldığı gösterilmiştir (9).

Günümüzde ise, yeni ince kesit BT taramaları ile görüntüleme doğruluğu o kadar
gelişmiştir ki, intravenöz kontrast madde vermeden, tek bir nefes tutma aralığında

(12 saniye), 1 mm'den az kesit kalınlığında düşük doz toraks incelemesi yapılmakta, 3 boyutlu aksiyel, koronal ve sagittal planda rekonstrüksiyon sağlanmaktadır. Bu sayede, nodüllerin büyüme değerlendirmeleri için gerekli olan volüm hesaplaması, yüksek doğruluk oranı ile yapılabilmektedir. Aşırı sigara içenlerde, erken evre akciğer kanseri saptanmasına yönelik geniş araştırmalar, BT ile nodül saptanması açısından da klinik çalışmaları artırmıştır. Bu aynı zamanda, pulmoner metastazlar açısından da yararlılık gösterebilir. Ancak bu denli yüksek duyarlılık, yanlış pozitifliği de artırmıştır. Multipl metastazlar, fibrotik nodüller gibi benign lezyonlar, granülomlar veya intrapulmoner lenf nodlarının benzer görüntüleri, cerrahi açıdan yönetimi zorlaştırır. Kuzey Karolina Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, helikal BT ile değerlendirme sonrası, 34 hastaya 41 metastazektomi yapılmış ve vakaların %22'sinde malign nodüllerin atlandığı, %37 oranında yanlış pozitif olarak benign lezyonların saptandığı, BT doğruluğunun ise %41 olduğu bildirilmiştir (10).

Özellikle multipl pulmoner lezyonları olan hastaların preoperatif evrelemede, batin ultrasonografisi ve beyin manyetik rezonans (MR) veya BT taraması kullanılmaktadır. Sarkomlarda veya lokal nüks riski yüksek olan gastrointestinal tümörlerde, primer tümörün BT, MR veya endoskopi ile detaylı olarak incelenmesi, metastazektomi öncesinde, tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesi veya lokal nüks açısından gereklidir. Yapılabilirse tümör belirteçlerinin de birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır (örneğin germ hücreli veya gastrointestinal tümörler).

Son yıllarda pozitron emisyon tomografisi (PET), pulmoner nodüllerin ayrıncı tanısında ve tedavi öncesi akciğer kanseri evrelemede kullanılan başlıca tetkik haline gelmiştir (11). Yaygın hastalık halinde gereksiz cerrahi olasılığını azalttığı görülmüştür (12). PET'in spesifitesine yönelik veriler, minimum saptanabilir lezyon boyutu 5 mm'de kalmış olmasına rağmen, özellikle ekstrapulmoner tutulum veya lokal relaps riskinin yüksek olduğu epitelyal tümörlerde umut vericidir.

Preoperatif PET ile evrelemenin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada, daha önceden malignensi nedeniyle tedavi edilmiş ve akciğer metastazı şüphesi veya kanıtı olan, BT taramasına göre rezektabl kabul edilen 86 hastada yapılan 68 rezeksiyonun 54'ünde akciğer metastazı saptanmıştır (13). Bu çalışmada, PET tarama sonucuna göre olguların 19'unda (%21) cerrahi uygulamadan vazgeçilmiştir. Bu olguların 11'inde ekstrapulmoner metastaz, ikisinde primer tümörün rekürrensi, ikisinde mediastinal lenfadenopati, dördünde ise benign nedenler saptandığı bildirilmiştir. Tüm mediastinal lenf nodu metastazları da PET tarafından bulunabilmiştir (7 olgu). Bu çalışmada, PET'in mediastinal evreleme için duyarlılığı %100, doğruluğu %96, negatif prediktif değeri %100 olarak bildirilmiştir. BT ile değerlendirmede ise bu oranlar %71, %92 ve %95 idi. Akciğer rezeksiyonu yapılan hasta grubunda ise PET'in akciğerde metastaz saptama duyarlılığı %87'dir (3). Bu çalışma, akciğer kanserinde PET ile ta-

ramanın, klinik olarak rezektabl akciğer metastazı olan hastalarda evreleme prosedürüne fayda sağladığı ve vakaların tedavi yönetimini değiştirebildiğini doğrulamıştır.

Toraks görüntülemede soliter lezyon görülmesi, histopatolojik doğrulama olmadan metastaz olarak düşünülmez. Orta yaşlı hastalarda veya çok sigara kullananlarda, primer akciğer kanseri veya benign lezyon görülme sıklığı az değildir. Yeni saptanan soliter bir lezyonun, yeni bir primer kanser olarak değerlendirilmesi daha önceki primer kanserin tipi ve hatta evresiyle ilişkilidir (14). Diğer yandan, kolorektal kanserlerin soliter pulmoner metastazlarını radyolojik olarak primer akciğer kanserinden ayırt etmekte de zordur. Yapılan bir çalışmada, 44 hastadaki 50 nodül, yüksek rezolüsyonlu BT ile incelenmiş ve kolon metastazlarının irregüler, spiküler uzantılı veya primer hastalığa işaret eden plevral uzantıları olduğu gösterilmiştir (3).

Germ hücreli tümörlerde ise spesifik tümör markerları, tanıyı doğrulamada yardımcı olabilir.

Bronkoskopik veya perkütan iğne aspirasyon biyopsisi veya torakoskopik olarak alınan preoperatif doku tanısı, hasta için en iyi cerrahi yaklaşımın seçiminde ve soliter bir lezyon için uygun rezeksiyon büyüklüğünün belirlenmesinde yardımcı olur. Birden çok pulmoner lezyonda ise, sistemik kemoterapi rezeksiyondan önce göz önünde bulundurulabilir.

Hasta Seçimi

Diğer sistemik metastazların aksine izole akciğer metastazı, primer hastalığın her zaman sistemik ve kontrol dışı olduğu anlamına gelmemektedir (15). Uygun hasta seçimi için belirlenen kriterler gözönünde bulundurularak metastazektomi yapılabilir ve hastalarda küratif sonuçlar elde edilebilir. Pulmoner metastazektomiler için seçim kriterleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. En önemli koşul, primer tümörün kontrol altında olmasıdır. Senkron metastaz vakalarında primer tümöre radikal yaklaşım planlanırken, öncelikle komplet metastazektomi yapıp daha sonra primer tümör rezeke edilebilir (örneğin, ekstremitte amputasyonu). Eğer akciğer metastazı primer

Tablo 1: Pulmoner metastazların rezeksiyonunda seçim kriterleri

Primer tümörün kontrol altında olması

Ekstrapulmoner tümör olmaması

Kanıtlanmış daha iyi bir tedavi metodunun olmaması

Planlanan rezeksiyon için yeterli medikal kondisyon olması

Bilgisayarlı tomografik değerlendirmede komplet rezeksiyonun mümkün olması

tümörün lokal nüksü ile ilişkiliyse, akciğer rezeksiyonu yapmadan önce lokal nüksün rezektabilitesi değerlendirilmelidir.

Pulmoner rezeksiyondan önce primer tümör bölgesi temel alınarak tam bir klinik evreleme yapılmalı ve ekstrapulmoner metastazların varlığı dışlanmalıdır. Buradaki en önemli istisnai durum, hepatik ve pulmoner metastazlar ile seyreden primer kolon karsinomlarında, her iki alandaki rezeksiyonlarla başarılı olunması ve uzun dönem sağkalıma katkı sağlanmasıdır.

Germ hücreli tümör gibi kemosensitif tümörlerde, pulmoner rezeksiyondan önce, birinci veya ikinci sıra kemoterapi düşünülebilir. Metastazektomi yapılacak hastanın değerlendirmesinde, her zaman, cerrahiye karşı kemoterapi veya kombine yöntemlerin kar-zarar oranı hesaplanmalıdır. Osteosarkom gibi daha az kemosensitif tümörlerde klinik karar çok daha zordur. Çünkü bu hastalarda, pulmoner metastazların tümünü yok etmek pek mümkün değildir ve kemoterapi tamamlandığında, akciğerin birçok bölgesinde sıklıkla relapslar görülür.

BT görüntülemelerinde, multipl bilateral lezyonları olup rezektabiliteyi sorgulanan ve prognoz beklentisi daha kötü olan hastalarda, 2 ay boyunca yeni bir pulmoner metastaz görülmemesi cerrahi açıdan bir başka seçim kriteri olabilir.

Hastanın medikal değerlendirmesi; genel anesteziyi tolere edebilmesi, yeterli kalp ve renal fonksiyona sahip olması ve rezeke edilen volüm sonrası, yeterli akciğer rezervinin kalması koşullarını içermelidir. Son olarak istenen, BT taramada görülen tüm lezyonların, yeterli mesafe ile rezeke edilebilmesidir. İnkomplet rezeksiyonlar, hasta açısından çok az bir fayda sağlamaktadır.

Sistemik Terapi İçin Endikasyonlar

Osteojenik sarkom gibi bazı tümör tiplerinde indüksiyon kemoterapisinin orta düzeyde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Osteojenik sarkomda kemoterapi sonrası primer tümörün regresyonu, ekstremitte koruyucu cerrahinin vakaların çoğunda uygulanabilmesine olanak sağlamıştır. Benzer şekilde kemoterapi birçoğunu eradike etmiş, hepsinde olmasa da akciğer metastazları ve rezidüel hastalık rezeke edilerek vakaların %30'unda uzun dönem sağkalım sağlanabilmiştir (3).

Metastatik testiküler karsinomlarda, yüksek etkili kemoterapi ile geçtiğimiz üç dekatta sonuçlar değişmiştir. Çoğu hastada akciğer metastazlarının tam klinik remisyonu sağlanmıştır. Rezidü akciğer lezyonlarının rezeksiyonunda ise sadece %20–25 kadar olguda canlı tümör hücresi bulunduğunu gösterilmiştir (16).

Bu nedenlerden dolayı, pulmoner metastazı olan osteosarkom veya testiküler karsinomlarda, öncelik kemoterapiye verilmelidir. Yapılan BT taramalarında tam remis-

yon sağlandığı gözlenmişse, germ hücreli tümörlerde metastazektomilerden kaçınılabılır. Oysa ki osteosarkomda torakotomi yapılması, patolojik remisyonu doğrulamak ve daha sonraki relaplardan korunmak için düşünülebilir.

Diğer taraftan, kolon kanseri metastazları hariç birçok epitelyal tümör ve yumuşak doku sarkomlarında, indüksiyon kemoterapisinin efektif olmadığı kanıtlanmıştır.

Pulmoner metastazektomiler sonrası sistemik adjuvant terapilerin değeri yeterince belirlenememiştir. Meme veya kolorektal kanserler gibi kemoterapinin etkinliğinin bilindiği tümörlerde, metastazektomi öncesi verilmediyse metastazektomi sonrası sistemik adjuvant terapi mantıklı bir seçim olacaktır. Başlangıç tedavisi verilmemiş ancak rezeke edilmiş multipl lezyonlar nedeniyle relaps riski yüksek hastalarda, adjuvant kemoterapi tedavi planının bir parçası olarak düşünülebilir. Özellikle primer tümörün radyosensitif olduğu durumlarda, göğüs duvarı veya mediastinal lenfadenopati gibi tek bir alanda inkomplet rezeksiyon oluşması halinde adjuvant radyoterapi de endike olabilir.

Cerrahi Yaklaşımlar

Metastazektomilere cerrahi yaklaşım hala tartışmalıdır ve şu iki temel soruya hala kesin olarak cevap verilememiştir. Birincisi, epitelyal tümörlerde açık cerrahiye karşılık torakoskopik cerrahinin değeri ise sarkomlarda bilateral ekplorasyonun unilateraleksplorasyona göre farkları ve değeri. Radikal metastazektomi teknikleri ile uzun dönem sağkalım elde edilebilmiştir. Ancak, okkült hastalıkta erken rezeksiyonun avantaj sağlayıp sağlamadığı hiçbir randomize çalışmada gösterilememiştir.

Unilateral Torakotomi

Pulmoner metastazektomilerde posterolateral torakotomi, uzun zamandır standart yaklaşım olmuştur. Geçmişte bilateral lezyonlarda, bir veya iki hospitalizasyon ile iki ardışık operasyonlar yapılmaktaydı. 1990'larda, sınırlı cilt insizyonları ve kas koruyucu torakotomi gibi daha konservatif yaklaşımlar popüler oldu. Posterolateral torakotomilere kıyasla bu yaklaşımlar, torasik kas ve sinirlere daha az hasar vermekte, postoperatif ağrıyı azaltmaktadır. Aynı zamanda, hastanın erken mobilizasyonuna fırsat vermekte daha az plevral adezyona sebep olarak ileride olası re-operasyonlar açısından da kolaylık sağlamaktadır.

Median Sternotomi

Median sternotomi insizyonu, bilateral metastatik odakların rezeksiyonlarına alterna-

tif yaklaşım olup bazı önemli avantajları tanımlanmıştır. Bu girişim yolu ile her iki akciğerin aynı anda eksplere edilebilmesi mümkün olmaktadır. Teknik olarak, kullanılan midsternal kesi ile torasik kas ve sinirlerin hasarı, aynı zamanda plevral adezyonlara neden olan göğüs duvarı pariyetal plevrasının bütünlüğünün bozulması da engellenir. Tüm bu avantajlar olası bir reoperasyon için ikinci işleme kolaylık sağlar (17).

Sarkomlarda, hastada tek ve/veya unilateral metastaz varlığında sternotomi diğer akciğerin de eksplere edilmesine olanak sağlar. Median sternotomi ile unilateral olduğu düşünülen lezyonların %30–50 kadarında bilateral akciğer metastazının olduğu ortaya konmuştur (18–20). Bu metastatik sarkomların çoğu cerrahi olarak median yaklaşımla tedavi edilebilir. Bu insizyon, özellikle akciğerde anteriorda, yüzeysel yerleşimli nodüllerde oldukça kullanışlıdır. Bu yolla sol alt lob segmentektomi veya lobektomi yapılması ise teknik olarak zordur. Ancak yapılmak istenirse, titiz davranmak gerekir. Çünkü, bu yaklaşım sırasında akciğerin serbestleştirilmesindeki zorluk, geçici aritmileri tetikleyebilir.

Bilateral akciğer metastazlarında, standart posterolateral torakotominin aşamalı uygulanması ile median sternotomi yapılması arasında eğer sonuç itibarıyla tüm odaklar çıkarılmış ise hasta sağkalımı açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (5).

Bilateral Anterior Torakotomi

Her iki akciğerde çok sayıda veya santral yerleşimli lezyonları olan veya hiler/mediastinal lenfadenopatisi bulunan hastalarda, ardışık lateral yaklaşım ile rezeksiyon yapıp akut akciğer hasarının önüne geçilebilir. Transvers sternum kesisi olsun veya olmasın, bilateral anterior torakotomi insizyonu (Clamshell insizyon), sternotominin her iki akciğere ulaşım avantajı ile lateral torakotominin akciğerin tüm loblarının yeterli eksplorasyonunu sağlanmasını kombine etmek için seçilmiş vakalarda tercih edilebilir.

Rezeksiyon Teknikleri

Küratif amaçlı yapılan pulmoner metastazektomilerde amaç, tüm lezyonların salim cerrahi sınırlarla, olabildiğince fonksiyonel doku korunarak eksize edilmesidir. Bunun nedeni, birçok olguda birden fazla metastaz olması ve nüks olasılığıdır. Özellikle sarkom veya multipl akciğer lezyonlarında cerrah, makroskopik komplet rezeksiyon için tüm akciğeri şişirerek veya söndürerek palpe etmeli, radyolojik olarak tespit edilemeyen lezyonları da teşhis edip çıkarmalıdır. Segmental veya hiler lenf nodlarına bakılmalı ve eğer tutulum şüphesi varsa örneklenmelidir. Uygun rezeksiyon genişliği, akciğerdeki lezyonların sayısına, bulunduğu alana ve boyutlarına

bağlıdır. Çoğu metastatik lezyon, küçük ve periferel yerleşimli lezyonların sublobar rezeksiyon ile çıkarılmaları genellikle yeterli olmaktadır. Sıklıkla, palpabl tümörün 1 cm'lik normal akciğer dokusu sağlam kalacak şekilde rezeke edilmesi yeterlidir. Mekanik stapler sayesinde, hızlı ve kolay rezeksiyon yapılabilir. Ancak multipl veya derin metastazlarda, komplet rezeksiyon diyebilmek için, daha geniş bir sağlam doku çıkarmak durumunda kalınabilir. Bu durumda, nodül etrafındaki normal akciğer dokusu, uniform olarak kesilip (yaklaşık 5–10 mm), geniş tabanlı plevral yüzeyin, koni şeklinde, diatermi iğnesi, lazer (yttriyum-aluminum-garnet [YAG]) veya argon ile kesilmesi suretiyle rezeksiyon yapılabilir. Rezeksiyon esnasında karşılaşılan küçük intrapulmoner veya bronşiyal damarlar, elektrokoter veya metal klipsler yardımıyla kolaylıkla kontrol altına alınabilir.

Son jenerasyon lazer uygulamalarının, teknik açıdan gelişimi ile, daha önceden lobektomi uygulanma durumunda kalınan, geniş ve derin yerleşimli metastazların, radikal eksizyonunun sağlandığı deneyimlenmiştir. 328 hastada, 3267 nodülün, lateral torakotomi ile rezeke edildiği bir seride, yeni 1318-nm Nd:YAG lazer cihazı kullanılmıştır (21). Patolojik değerlendirmede, rezeke edilen lezyonların 2546'sında (%78), boyutları 3 mm'den 80 mm'ye kadar değişen, malign depositlerin olduğu görülmüştür. %85 hastada komplet rezeksiyon yapılmış olup, lobektomi oranı %7'dir. 30 günlük mortalite rapor edilmemiştir ve kabul edilebilir oranda 5-yıllık sağkalım elde edilmiştir (komplet rezeksiyon sonrası %41). Bu sonuçlar, diğer serilerle de doğrulanması gerekse dahi, umut vaad edicidir.

Santral yerleşimli multipl lezyonlarda veya primer akciğer tümörünü akla getiren soliter lezyonlarda, komplet rezeksiyon elde etmek için, anatomik segmentektomi veya lobektomi gerekli olabilir. Frozen-section, uygun rezeksiyon genişliğini belirlemede yol gösterici olabilir. Nodal metastaz varlığı, bazen lobektomi veya daha geniş bir rezeksiyonu gerekli kılabilir, fakat bu sık görülen bir durum değildir.

Pnöminektomi; metastazektomiler için istisnai bir endikasyondur ve sadece, preoperatif solunum fonksiyon testleri, cerrahi sonrası süreçte iyi bir yaşam kalitesini garanti edebilirse göz önünde bulundurulur. Doğru seçilmiş vakalarda, metastaz nedeniyle yapılan pnöminektomide, uzun dönem sağkalım bildiren çalışmalar vardır. IRLM veritabanı bazlı bir çalışmada, 133 hastada (%3) ilk metastazektomi olarak pnöminektomi yapılmış ve %84 komplet rezeksiyon sağlanmış olup, 5-yıllık sağkalım oranı %20 olarak bulunmuştur (22).

En-Blok Rezeksiyon

Eğer pulmoner metastatik lezyon, komşu yapılara ilerlemişse ve bu yapılar tamamen rezeke edilebilecek ise, cerrahi eksizyon önerilebilir. Göğüs duvarı, perikard ya da

diyaframın, metastazektomi sırasında en-blok rezeksiyonu, tatmin edici, uzun süreli sağkalım sağlayabilmektedir.

Video Yardımlı Torasik Cerrahi

Video yardımcı torasik cerrahi (VATS), 20. yüzyılın son dekatında torakotomiye güvenli bir alternatif olarak popülerlik kazanmıştır. Ancak göğüs cerrahlarının çoğu, komplet metastazektomi için, tüm akciğerin palpe edilmesi gerektiğine inanmakta ve torakoskopik yaklaşımın avantajları ve güvenliğine şüpheciliklerini sürdürmektedir. Lezyonun palpe edilmesi ve staplerin yerleştirilmesi sırasında, uygun cerrahi sınır bırakılması açısından, akıllarda küçük bir soru işareti oluşmaktadır. Açık manuel palpasyon veya hassas diseksiyon, nodülün yeri ve boyutu açısından daha uygun olabilir. Dahası, küçük nodüller, akciğer parankimi içinde derine yerleşebilir ve sıklıkla VATS ile gözden kaçabilirler. McCormack ve arkadaşları (23) tarafından gösterildiği üzere, torakoskopi sonrası hemen torakotomi yapılan hastalarda, açık cerrahi eksplorasyon, vakaların %56'sında ek metastatik odakların rezeksiyonunun yapılmasını sağlamıştır.

Akciğerin görüntülemesindeki yeniliklere rağmen, radyolojik olarak saptanamayan lezyonların, sarkomlarda %25–35 ve non-sarkomatöz lezyonlarda ise %15 kadarı açık cerrahi ile saptanabilmektedir. Birçok vakada, akciğerin dikkatli palpasyonu, hala altın standart olarak kabul edilmektedir (3).

Akciğer metastazlarında rezeksiyonun hedefi, hücre sayısını azaltmak ya da debulking değildir. Tespit edilen hastalığı tam olarak uzaklaştırmaktır. Bu, sağkalım amaçlayan cerrahi yaklaşımların tümünde temel prensiptir. Preoperatif evrelemesi yetersiz yapılan pulmoner metastazlar açısından da kritik önem taşımaktadır.

Median substernal ya da lateral subkostal transdiyafragmatik insizyonlarla manuel akciğer palpasyonu ve torakoskopinin kombinasyonu, cerrahi problemlerin üstesinden gelmek için önerilebilir. Bununla birlikte, bu yaklaşımların tümünde, yeterli palpasyon yapılmadan endoskopik mekanik stapler kullanımı, metastazektominin fizibilitesini güçlü bir şekilde sınırlar ve parankim koruyucu, hassas rezeksiyon seçeneğinin kaybolmasına neden olabilir. Ek olarak, primer akciğer kanseri ve mediastinal tümörlerde gösterildiği gibi, torakoskopik metastazektomide, intraoperatif olarak hastalığın pleval disseminasyon riski de vardır (24).

Metastatik nodüllerin tamamının komplet rezeksiyonu, hastaya yarar sağlayabilecek tek işlemdir. VATS kullanılan son prospektif çalışmalar, belki problemi çözümlenebilir ve pulmoner metastazektomideki değerini gösterebilir. Ancak yine de, iyi seçilmiş hastalarda, VATS ile metastazektominin getirdiği avantajlar da dikkate alınmalı ve iyi bir alternatif seçenek olarak akılda tutulmalıdır (15). Son zamanlarda, özellikle subsantimetrik metastatik nodüllerin VATS ile rezeksiyonu konusunda, no-

düllerin tespitini kolaylaştıran, yeni bir takım yöntemler önerilmektedir. Bunlardan birisi, kolorektal kanserin pulmoner metastazında, hastaya işlemden 24 saat önce, 3 mg/kg intravenöz indocyanine green verilmesi ve intraoperatif near-infrared görüntüleme kullanarak nodüllerin tespitidir (25). Bu yöntemle 2–3 mm'ye kadar küçük metastatik nodüllerin saptanabildiği, VATS'ın komplet rezeksiyon potansiyelinin arttığı ve hastanın torakotominin morbiditesinden korunmuş olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte bu yöntemin derin parankimal nodülleri bulmada yetersiz kalacağı da unutulmamalıdır. Bir diğer popüler yöntem ise, ameliyattan hemen önce, nodüllerin tomografi eşliğinde, transtorasik ince iğne ile metilen mavisi verilerek işaretlenmesidir. İşlem sonrası VATS ile nodül kolaylıkla bulunabilmekte ve sınırlı bir rezeksiyon yapılarak parankim korunabilmektedir.

Cerrahi Sonuçlar

Deneyimli ellerde, pulmoner metastazektomi sonrası, morbidite oranı düşük olup, tüm perioperatif mortalite aralığı %0 ile %2 arasındadır (7). Bu cerrahi endikasyonun geçmişine bakıldığında, vakaların üçte birinden daha azında, tam kür sağlandığı gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım sonuçları, primer tümörün yeri, sayısı, büyüklüğü, histolojisi ve metastaz paternine göre değişiklik gösterebilmektedir. Pulmoner metastazektomi cerrahisinde, histopatolojik tip gözetmeksizin, 5 yıllık sağ kalım oranları %26–36 arasında bildirilmektedir. İnkomples rezeksiyon uygulanan hasta grubunda ise bu oran %16'ya kadar düşebilmektedir (26). Bununla birlikte, cerrahi tedavi uygulanmayan pulmoner metastazlı hasta grubunda, 5-yıllık sağkalıma yönelik, yeterli randomize çalışma olmadığı bildirilse de, kimi araştırmacılar tarafından, bu oranın %5'i geçmediği bildirilmektedir (27).

IRLM; Avrupa, Birleşik Devletler ve Kanada'daki 18 göğüs cerrahisi departmanında, pulmoner metastazektomi yapılan, 5206 hastanın tümünü analiz etmiş, 4572'sinde (%88) komplet cerrahi rezeksiyonun başarılı olduğunu göstermiştir (7). IRLM deneyimlerine göre; komplet metastazektomi sonrası istatistiklere bakıldığında, sağkalım oranlarının 5-yıllık %36, 10-yıllık %26 ve 15-yıllık %22 (ortalama sağkalım 35 ay) olarak bulunmuştur. Komplet rezeksiyon sonrası 30-günlük mortalite oranı, sadece %0.8'dir.

Prognostik Faktörler

Metastazektomi için uygun hasta seçimi bazen zor olabilir. Karşıt prognostik faktörler bulunmaya çalışılmış, fakat analiz edilen hasta sayıları az olduğu için, birbirini tutmayan sonuçlar elde edilmiştir.

Seri göğüs radyografilerine dayanan tümör doubling time, geçmişte birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır. Ancak bu hesaplamaların; tümör büyüme hızının sabit olmaması ve görüntüleme yönteminin kullanışlı olmaması nedeniyle uygulanamayacağı anlaşılmıştır.

Hastalısız dönem (disease-free interval ; DFI) olarak adlandırılan, primer tümörün tedavi edilmesi ile metastazın görülmesi arasındaki süre, çeşitli serilerde farklılık göstermektedir. Primer epitelyal tümörlerin pulmoner metastazları nedeniyle metastazektomi yapılan, 202 hastalık bir seride, hastalar DFI periyodu 0-36 ay ve >36 ay olmak üzere kategorize edilmiş, DFI >36 ay olan hastalarda 5 ve 10-yıllık sağkalım sırasıyla %52 ve %17 bulunmuştur. Bu sağkalım analizi, >36 aylık DFI periyodunun, anlamlı bir prognostik faktör olarak ortaya çıktığını göstermektedir (28). Yine son zamanlarda yayınlanan, 243 hastalık bir başka seride de DFI >36 ay hastalarda sağkalım farkı anlamlı bulunarak, 5 ve 10-yıllık sağkalım sırasıyla %57 ve %33 olarak bildirilmiştir (29).

Başlangıçta metastaz sayısının, tahmini sonuç açısından çok önemli bir değişken olduğu düşünülmüştür. Ancak geçtiğimiz 20 yılda birçok yazar, her iki akciğerden multipl lezyon rezeke edildikten sonra da uzun sağkalım elde ettiklerini bildirmişlerdir (30). Sağkalım olasılığı, rezeke edilen lezyon sayısına göre düşme eğilimindedir. Fakat hangi rezeksiyonun faydasız olduğuna ilişkin kesin bir cut-off değeri tanımlanamamıştır.

Paris Montsouris Enstitüsü verileri, sekiz veya daha fazla akciğer metastazı olan, 44 hastanın sağkalımının, aynı zamanlarda opere edilen, 412 hastadan, belirgin bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (31). Pulmoner metastaz sayısındaki prognostik değer, sayının kendisinden çok, rezektabilitesiyle ilişkili görünmektedir. En son yapılan çalışmalarda, 10 veya daha fazla metastaz odağı rezeke edilen hastaların, 5-yıllık sağkalımı %28, 20 veya daha fazla lezyonu olanlarda %26'dır (21).

Bazen torakotomi yapıldığında, multipl, küçük nodüllerin tüm akciğere yayılmış olduğu görülür. Bu durum, metastazektomi için mutlak kontrendikasyondur. BT teknolojisindeki son gelişmelerle, böyle bir disseminasyonun intraoperatif saptanması senaryosu, oldukça nadir hale gelmiştir.

Hiler veya mediastinal lenf nodu metastazı görülmesi, primer tümöre göre farklılık gösterir ve metastazektomi raporlarında nadiren rastlanır. Bu tip lenfatik yayılımın prognostik etkisi bilinmemektedir. Pulmoner metastazektomi ile eş zamanlı lenf nodu diseksiyonunun rolü, hala araştırılmaktadır. Mayo Klinik, komplet lenfadenektomi yapılan, 70 vakayı (%8) da kapsayan bir çalışmada, hastaların %29'unda nodal metastaz saptamıştır ve bunu sağkalımda belirgin düşüş ile ilişkilendirmiştir (3 yılda %69'a karşılık %38; $p < 0.001$) (32).

Tablo 2: IRLM tarafından yayınlanan uluslararası kayıtlara dayalı prognostik gruplar

Grup	Rezeksiyon	Risk faktörü	Karakteristikler	Sağkalım (ay)
I	Komplet	Yok	DFI >36 ay ve tek metastaz	61
II	Komplet	1	DFI <36 ay veya multipl metastaz	34
III	Komplet	2	DFI <36 ay ve multipl metastaz	24
IV	İnkomplet, unrezektabl	–	–	14

IRLM: International Registry of Lung Metastases; DFI: Disease free interval.

IRLM, çok değişkenli analizlerle, çeşitli primer tümörler için prognostik faktörleri belirlemiştir (7). Bu analizlerde, önceki bölümde bahsedilen, hastalısız geçen süre, akciğerdeki metastaz sayısı ve primer tümör tipi, çok değişkenli analizlerde olduğu gibi, tek değişkenli analizlerde de, önemli, bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Bu gibi geniş hasta serileri, konuyla ilgili faktörleri aynı anda değerlendirilerek, prognostik faktörlerin gruplandırılması için fırsat sunmuştur (Tablo 2).

Diğer potansiyel, tümör-spesifik prognostik faktörlerde, prospektif çalışmalarla incelenmektedir; yumuşak doku sarkomlarında grade ve lokal rekürrens, teratomda persistan malign hastalık ve indüksiyon tedavisi sonrası β -insan koryonik gonadotropin (β -hCG) yüksekliği, kolorektal kanserde karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karaciğer rezeksiyonu, vasküler invazyon, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), E-Cadherin ekspresyonu ve meme kanserinde hormon reseptörleri bunlardan bazılarıdır (3).

Metastazektomi Sonrası Relaps ve Cerrahi Tedavi

Pulmoner metastazektomi sonrası relaps paterni, pulmoner hastalığın boyutu kadar, primer tümörün histolojisiyle de alakalıdır. Bu hastaların anlamlı bir kısmı, tekrar cerrahi tedaviye uygun olabilmektedir.

IRLM'ye göre, komplet pulmoner metastazektomi sonrası, %53 hastada rekürrens saptanmış olup, ortalama rekkürrens süresi 10 ay bulunmuştur. Relaps olasılığı (tüm alanlarda) sarkomlar ve melanomda (%64), epitelyal (%46) veya germ hücreli tümörlerden (%26) daha yüksektir. Sarkom rekürrenslerinin intratorasik relapsı %66 olarak hesaplanmış olup, epitelyal tümörlerde %44, melanomlarda sadece %27 olarak bulunmuştur. Relaps saptanıp, ikinci metastazektomiye giden hasta oranı, sarkomlarda, epitelyal tümörlere göre daha fazladır (%53'e karşılık %28) ve median

interval daha kısadır (10'a karşılık 17 ay). İkinci metastazektomi yapılan hastalarda, uzun dönem sağkalım oranı, 5-yıllık %44, 10-yıllık %29'dur ve ilk metastazektomi sonrasına göre, çok az farklılık gösterir. 2005 yılında, Briccoli ve arkadaşlarının, rekürren osteosarkom metastazları için, tekrarlayan pulmoner metastazektomi uyguladıkları, 94 hastanın uzun dönem sonuçları, rezektabl hastalığı olan hastaların, tekrar ameliyat için ikinci, üçüncü ve hatta dördüncü kez düşünülmesi gerektiği sonucunu ortaya çıkarmıştır (33).

Pulmoner rezeksiyon sonrası klinik takip, ilk yılda her ay göğüs radyografisi, 3 ayda bir toraks BT, takiben 3 yıla kadar 3–4 ayda bir radyografi ile yapılabilir. Sarkomlu hastalarda, kurtarma cerrahisine daha sıklıkla ihtiyaç duyulur ve pulmoner lezyonun büyüklüğü, rezektabilite açısından kritik faktördür. Eğer relaps riski yüksekse, primer tümör tedavisi sonrası, daha yoğun bir takip uygun olabilir. Bu, seçilmiş vakalarda, her 2–3 ayda rutin göğüs radyografisi ve uzun süreçte her 6 ayda toraks BT taraması ile yapılabilir.

Spesifik Kanselerde Yönetim

Akciğer metastazektomisinin amacı ve uygulanabilirliği, diğer organlara metastaz riski, kemoterapi veya hormon tedavisine duyarlılığı ya da yeni primer tümör olasılığı gibi primer tümörün klinik özelliklerine göre değişim gösterir. Karsinomlarda, sarkomlardan farklı bir metastatik yayılım paterni olup, bu grupta her majör primer tümör alanının, kendine özgü davranışı vardır. Primer tümörlerde IRLM çalışmasının sağkalım sonuçları, **Tablo 3'**de özetlenmiştir.

Osteojenik ve yumuşak doku sarkomu, germ hücreli tümörler, kolorektal kanser, baş ve boyun kanserleri, malign melanom ve renal hücreli karsinom gibi birçok primer malignitede metastatik hastalığın en sık gözlemlendiği yer akciğerlerdir (29).

Sarkom

Osteosarkomlar genellikle akciğere, daha az oranda da kemik ve karaciğere metastaz yapar. Tanı anında, hastaların %10–20 kadarında pulmoner lezyonlar vardır ve zaman içerisinde, hastaların %70–80 kadarında akciğer metastazı gelişir (34–37). Primer tümöre radikal rezeksiyon yapılan hastaların %80'inde, efektif kemoterapiye geçilmeden önce akciğer metastazı gelişir (3). Bu nedenle cerrahi yaklaşım öncelikli olmalıdır. Tekrar metastazektomi yapmak gerekse dahi komplet rezeksiyon yapılabilirse, %43 oranında bir 5-yıllık sağkalım elde edilebildiği bildirilmiştir (37–39). Osteosarkomların pulmoner metastazında, komplet rezeksiyon çok kuvvetli bir prognostik faktördür. Yoğun kemoterapi duyarlılığına rağmen, osteosarkomların

Tablo 3: Primer tümör tiplerine göre pulmoner metastazektomiden sonra uzun dönem sağkalım sonuçları (IRLM çalışması)

Tümör tipi	Hasta sayısı	Sağkalım (%)		Ortalama sağkalım süresi (ay)
		5-yıl	10-yıl	
Epiteliyal				
Kolorektal	653	37	22	41
Meme	411	37	21	37
Böbrek	402	41	24	41
Hepsi	1894	37	21	40
Sarkom				
Osteosarkom	734	33	27	40
Yumuşak doku	938	30	22	27
Hepsi	1917	31	26	29
Melanom	282	21	14	19
Germ Hücreli	318	68	63	–

IRLM: *International Registry of Lung Metastases.*

%40–50'sinde başarısızlığın esas nedeni, akciğer metastazlarının olmasıdır (3). Son yapılan çalışmalar, pulmoner metastazların sistematik cerrahi rezeksiyonunun, kemoterapi kullanımından daha fazla sağkalımı arttırdığını kanıtlamıştır (3).

İlk tanı anında metastazı bulunan hastalar metastazektomi için hala uygun dönemde olabilir. Metastazektomi açısından en iyi zaman tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Birçok merkezde, primer tümörün öncelikli olarak kontrol altına alınmasıyla, metastazların kemoterapiye yanıtı değerlendirilir. Diğer bazı merkezler ise, eğer mümkünse derhal opere edilmesi gerektiğini savunur. Akciğer eksplorasyonu; yanlış pozitif lezyonları dışlayabilir, yaygın hastalık durumlarında gereksiz amputasyonu önleyebilir ve hastalığın kalıcı eradikasyon olasılığını arttırabilir. IRLM analizlerine göre, senkron akciğer metastazı bulunan, 108 osteosarkom hastasında komplet rezeksiyon sonrası 5-yıllık sağkalım %38'dir (7).

Senkron metastazlı osteosarkomun nispeten olumlu prognozu, Japon Kas-iskelet Onkoloji Grubu tarafından da konfirme edilmiş olup, bu grupta 5-yıllık sağkalım oranı %18 bulunmuştur. Bu oran, indüksiyon veya adjuvant kemoterapi verilen akciğer metastazları için sırasıyla %0 ve %6'dır. Tüm tedavinin tamamlanmasından sonra ortaya çıkan akciğer metastazı için ise %31'dir (38).

Primer yumuşak doku sarkomları, insidansı daha düşük olmasına rağmen, akciğerlere hem senkron hem de metakron metastazlar yapabilir. Kemoterapinin bu tümörlerin tedavi planında, osteojenik sarkom vakalarına göre rolü daha azdır. Bu nedenle, uygun hastalar için metastazektomi çok önemli olabilir. Tedavi edilmemiş pulmoner metastaz verileri genellikle iki yıl içinde ölümle sonuçlandıklarını göstermektedir (3).

Sonuç itibarıyla, standart metastazektomi seçim kılavuzları ile uyumlu olarak, tekrarlayan sarkom metastazlarının rezeksiyonu, solunum fonksiyonu önemli derecede bozulmamış, primer rekürrens ve kontrolsüz ekstrapulmoner metastazı olmayan, tamamen rezektabl hastalığı olan vakalarda düşünülmelidir.

Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler kemoterapiye oldukça duyarlıdır. Cisplatin bazlı rejimlerin kullanımı sonrasında, kür oranı %10'dan %85–90'a kadar çıkmıştır. Dolayısıyla bu metastazların primer tedavi şekli kemoterapidir.

Kemoterapi sonrası, var ise rezidüel hastalığın rezeksiyonu oldukça önemlidir. Histolojiyi (nekroz, matür teratoma, persistan tümör) tahmin etmenin güvenilir bir yolu yoktur ve sağkalım aktif hastalığın tamamen ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Kemoterapiden sonra, pulmoner metastazların rezeksiyonu daha sonraki tedaviyi de belirlemektedir. Canlı tümör hücreleri saptanması halinde ilave kemoterapi gereklidir. Londra Royal Brompton Hastanesi'nin torasik metastaz rezeksiyonu uygulanan 141 hastalık bir analizinde; 123 olguda (%87) komplet rezeksiyon sağlandığı, patolojik analizlerde ise hastaların 46'sında (%32) canlı malign hücrelerin, 32'sinde nekroz veya Ğbrozis, kalan 63 hastada ise differansiye teratom bulunduğu bildirilmiştir (40). Genel sağkalım oranı 5-yıllık %77, 15-yıllık %65'dir ve sağkalım süresi, malign teratomlu hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Bununla birlikte, bu son grupta dahi metastazektomi 5-yıllık %51 gibi iyi bir sağkalım oranı sağlamıştır. Memorial Sloan-Kettering'deki araştırmacılar tarafından bildirilen 157 hastalık bir seride de benzer sonuçlar sunulmuştur (41). Bu seride, multimodal tedavi ile %82 oranında 5-yıllık sağkalım elde edilmiştir. Kemoterapi sonrası, tümör markerleri olan alfa fetoprotein (α -AFP) ve β -HCG yüksekliği veya rezeke edilen metastaz içinde canlı hücrelerin bulunması sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (42,43).

Kolorektal Tümörler

Kolorektal kanserin metastatik yayılımı tipik olarak bölgesel lenf düğümlerini, karaciğeri ve akciğeri içerir. Bununla birlikte, diyafram altında hastalık olmasa bile akciğer metastazı ortaya çıkabilir. Primer rektal tümörler, alternatif bir venöz drenaj yoluyla

karaciğeri by-pass ederek, akciğerlere doğrudan metastaz yapabilirler. Kolorektal kanser hikayesi olan hastaların, %10–12'sinde akciğer metastazları gelişir, ancak bunların sadece %2 kadarında metastazlar toraks dışı hastalık olmaksızın, yalnızca akciğerle sınırlıdır (44). İzole pulmoner metastazlı hastalar için kemoterapi, palyasyon ve küçük bir sağkalım faydası sağlar. Ancak daimi bir kür sağlayamaz. Pulmoner metastazektomi yapılan 144 hastalık Memorial Sloan-Kettering deneyiminde, 5-yıllık sağkalım oranı %44 ve 10-yıllık sağkalım oranı %26'dır (44). Akciğere metastaz yapan kolorektal kanserlerde, metastazektomi yapılmaksızın sadece kemoterapi ile 24 aydan uzun süreli sağkalım bildirilmemiştir (44). Paris Montsouris Enstitüsü'nün raporunda, metastazektomi sırasında normal CEA'lı hastalarda sağkalım belirgin olarak daha iyi iken, Memorial Sloan-Kettering serisinde CEA düzeyleri herhangi bir prognostik değer taşımamaktadır (3). Bazı çalışmalarda preoperatif CEA'nın prognostik değeri için 5 ng/mL veya diğer bazıları ise 10 ng/mL'lik bir cutoff değeri belirlenmiştir (3). Beş yıllık sağkalım, normal CEA değerleri olan hastalarda %43 ile %58 arasında, yüksek CEA'lılarda %0 ile %23 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde kolorektal tümörün evresi (Dukes A'ya karşı B-D) ve pulmoner metastazların yaygınlığı (tek taraflı veya iki taraflı) sağkalım üzerinde daha güçlü bir etki göstermiştir (3). Eşzamanlı karaciğer ve akciğer metastazlarında agresif bir yaklaşım ise sadece seçilmiş olgularda dikkate alınmalıdır. 3501 hastayı içeren geniş bir metaanalizde, "karaciğer metastazı öyküsü, negatif bir prognostik faktördür" vurgusu öne çıkarılmıştır (45). Bu rapor, kolorektal kanserin pulmoner metastazı nedeniyle metastazektomi yapılan hastaların tamamında 5-yıllık sağkalımı %51.9, karaciğer metastazı öyküsü olan 744 hastada ise 5-yıllık sağkalımı %44.5 olarak bildirmektedir. Bununla birlikte metakron lezyonlarda daha iyi sağkalım beklenebilir. Karaciğer metastazı saptanmayan hastalarla, karaciğer rezeksiyonundan 12 ay veya daha sonra akciğer metastazı saptanan hastaların prognozu benzerdir. Son çalışmalar, primer tümörün kolon veya rektum lokalizasyonunda olmasının prognoz açısından anlamlı bir faktör olmadığı yönündedir (45).

Meme Tümörleri

Akciğerlere meme kanseri metastazları küratif amaçlı rezeksiyona nadiren uygundur. Bu hastalıkta sınırlı hematojen yayılımdan ziyade, internal mammarian ya da mediastinal lenf düğümlerinden pulmoner yayılım meydana gelmektedir. Kemik, plevra, beyin veya karaciğer metastazları da sıklıkla eşlik eder. Meme kanserinde en sık metastaz bölgeleri, kemik (%51), akciğer (%17), beyin (%16) ve karaciğer (%6) dir (46).

Soliter veya az sayıda nodülün rezeksiyonu sonrası iyi sonuçlar elde edilebilir. Ancak bu durum tüm meme kanserlerinin %1'inden azını temsil etmektedir. Akci-

ğer metastazı olan hastaların çoğu için, cerrahi bir yaklaşımın, medikal tedaviden ne kadar daha iyi olabileceği kesin değildir. Daha önceden meme kanseri olan hastalarda saptanan soliter pulmoner nodüllerin yaklaşık %50'si metastaz değil, ikincil primer akciğer malignitesi veya benign hastalıktır. Çoğu zaman, primer ve sekonder tümörler arasında belirgin bir ayrım yapmak patolojik özellikler belirsizliği nedeniyle cerrahiden sonra bile imkansızdır. Bu nedenle soliter lezyonlarda rezeksiyon, daha garantili ve %40 gibi uzun süreli sağkalım oranlarına sahip bir yöntemdir. IRLM serisinde 467 hastaya dayanan sağkalım oranları, 5-yıllık %38, 10-yıllık %22 ve 15-yıllık %20 olarak bildirilmiştir (47). Yine aynı klasifikasyon sistemine göre, iyi prognozlu 167 hasta arasında sağkalım 5-yıllık %50 ve 15-yıllık ise %26'dır (medyan sağkalım süresi, 59 ay).

Hipernefroma

Metastatik böbrek kanseri sistemik kemoterapi veya immünoterapiye çok sınırlı sensitivite gösterir. Başka uzak veya nodal metastazın tespit edilmediği az sayıda seçilmiş olguda, akciğer metastazektomisi uzun süreli sağkalıma katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, akciğer metastazları genellikle çoklu ve ilk tanı anında tam rezeksiyon için uygun değildir. Cleveland Klinik Vakfı'nın raporunda pulmoner metastaz yapmış 417 renal hücreli karsinomlu hastanın ancak 92'sinde (%22) pulmoner metastazektomi yapılabildiği bildirilmiştir (48). Bu çalışmada, inkomplet rezeksiyon güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Inkomplet rezeksiyon yapılan hastalarda 5-yıllık sağkalım %8 iken, komplet rezeksiyon yapılan hastalarda bu oran %45 olarak bulunmuştur.

Pulmoner metastazlar renal kanserde çok geç ortaya çıkabilir. Nefrektomi yapılmış hastalarda 25 yıl sonra yapılan pulmoner rezeksiyonda bile metastatik depozitlerin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (3).

Literatürde hipernefroma için metastazektomi sonrası bildirilen sağkalım oranları 5-yıllık %24 ile %44 arasında değişmektedir (3). Eğer komplet rezeksiyon uygulanabiliyorsa tekrarlayan rezeksiyonların yapılması önerilmektedir.

Baş ve Boyun Tümörleri

Baş ve boyun tümörleri; skuamöz hücreli karsinom, glandüler kistik karsinom ve adenoid kistik karsinom gibi farklı epitelyal tümör tiplerini kapsamaktadır. Bunlar, bölgesel lenf nodlarına, sonrasında da sıklıkla akciğerler olmak üzere uzak organlara metastaz yapabilmektedir (49). Baş ve boyun tümörleri nedeniyle tedavi edilen hastalarda pulmoner opasitenin görülmesi yaygın bir bulgudur. Pulmoner nodül soliter ise primer akciğer tümörlerinden metastazları ayırmak neredeyse imkansızdır.

Bu hastalar uzun sigara içme öykülerinden dolayı çok yüksek aerodigestif sistem malignitesi riski taşırlar ve ikinci primer akciğer tümörü gelişimine yatkındırlar. Tüm bu olgular, lezyonun rezektabl olması durumunda küratif amaçlı olarak bir primer akciğer tümörü gibi yaklaşılarak tedavi edilmelidir. Eğer BT taramalarında multipl pulmoner nodül saptanırsa, iğne aspirasyonu veya torakoskopik biyopsi metastatik bir skuamöz hücreli karsinomunu saptayabilecektir. Pulmoner metastazektomi sonrası 5-yıllık sağkalım oranları %20.9–59 arasında değişmektedir (50–55). Sağkalım, tümörün histopatolojik tipine göre değişmektedir. Adenoid kistik karsinomda en iyi iken, skuamöz hücreli karsinomda en kötüdür (52).

Tükürük bezi veya tiroid tümörleri akciğerde soliter lezyonlar ile seyredebilir. Diğer baş ve boyun tümörlerinde olduğu gibi primer akciğer kanseri ile soliter metastaz arasında ayırım yapılmalıdır. Radyoizotop çalışmaları veya iğne aspirasyon biyopsisi yararlı olabilir. Bu hastaların çoğunda multipl, derin yerleşimli ve iki taraflı metastazlar bulunur. Bu lezyonların komplet rezeksiyonu genellikle mümkün değildir. Metastazektomi ile iyi prognoz ve 5-yıllık %80 sağkalım oranı elde edilmesine rağmen, rezeke edilen hastaların hiçbirisi hastalıktan bütünüyle kurtulamamaktadır. Bu yüzden metastazektominin, konservatif tedaviye göre yaşam beklentisini ne ölçüde iyileştirebileceğini tahmin etmek güçtür.

Tiroid karsinomu için cerrahi metastazektomi nadiren talep edilir. Mediastinal lenfadenopatilerin çıkarılması, parankimal lezyonların çıkarılmasından daha sıktır. Tekrarlayan radyoaktif iyot ablasyonundan sonra, rezektabl rezidüel hastalık vakalarında median sağkalım çok uzun olabilmektedir.

Yayınlanan serilerdeki hasta sayıları az olup, baş ve boyun kanserlerinin diğer tipleri için cerrahi rezeksiyonun faydalı olup olmadığı net değildir. Genel yaklaşım, eğer hasta standart cerrahi kriterlerini karşılıyorsa, cerrahi eksizyon yapılması yönündedir.

Melanom

Metastatik melanomun klinik davranışı çoğunlukla tahmin edilemez. Malign melanom vücuda yaygın şekilde dağılılabilmektedir. Bu durum, cerrahi rezeksiyona uygun olan, sadece akciğerde sınırlı metastazlarına sahip hasta sayısını çok azaltmaktadır. Bu nedenle de eksizyon tartışmalıdır. Metastatik odaklar uzun yıllar boyunca stabil kalabilir ve daha sonra hematojen veya lenfatik yol ile yayılmaya başlayabilir. Kullanılan sistemik kemoterapi ve immünoterapinin sonuçları ise hala karışıktır (56). Malign melanom hastalarının yaklaşık dörtte birinde pulmoner metastaz gelişir. Pulmoner metastazların rezeksiyonu, kimi soliter metastazlar için savunulmasına karşın, genel sonuçlar diğer tedavi modalitelerine kıyasla anlamlı bir fark göstermemektedir (3). Melanomlu bir hastada uzak metastaz geliştiğinde me-

dian sağkalım 6 ay, 5 yıllık sağkalım ise %5'den azdır (57,58). Ancak, izole pulmoner metastaz mevcudiyetinde, rezeksiyonla 5-yıllık sağkalım %38'e çıkabilmektedir (59–63). IRLM verileri, önerilen sınıflandırma sistemine göre ikiden az risk faktörü olan hastalar için uygun sonuçlar ortaya koymuştur. 5-yıllık sağkalım oranı grup I hastalar için %29 (tek lezyon, uzun DFI) ve grup II için %20 olarak bulunmuştur (multipl lezyonlar veya kısa DFI) (59).

Yorum ve Tartışma

Pulmoner metastazektominin, kolorektal veya renal metastazlar gibi bazı epitelyal malignitelerde seçilmiş hastalara yarar sağlayacağı görülmektedir. Ancak, meme veya melanom metastazlarında yararı pek açık değildir. Çeşitli primer tümörlerde metastazektomilerin etkinliği **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Pulmoner metastazektomi tercihinde esas olan başlıca kriterleri şu şekilde sıralanabilir;

- Primer tümörün kontrol altında olması,
- Yaygın veya kontrol altına alınamayan başka bir metastatik hastalık olmaması,
- Sınırlı sayıda pulmoner metastaz,
- Tüm metastatik pulmoner odakların rezektabl olması,
- Parankim koruyucu teknikler ile komplet bir rezeksiyonun başarılabilmesi,
- Cerrahiye tolere edebilecek yeterli kardiyopulmoner rezervin olması,
- Daha iyi sonuç alınabilecek, başka bir alternatif sistemik tedavi yolunun bulunmaması.

Yukarıdaki koşulları sağlayan ancak odak sayısı birden fazla olan hastalarda, odakların hepsi komplet olarak rezeke edilebiliyorsa, multipl odak cerrahi için kont-

Tablo 4: Çeşitli primer tümörlerde pulmoner metastazektomilerin etkinliği

Primer tümör	Metastazektomi sonucu
Sarkom	Kalıcı kür
Teratom	Komplet rezeksiyon önemli
Kolorektal	Kalıcı kür
Renal	Beraberinde hormon tedavisi
Melanom	Tek lezyon varsa
Meme	Tek lezyon varsa

rendikasyon oluşturmamalıdır. DFI ve tümör doubling time gibi diğer faktörlerin rezeksiyon için hasta seçimindeki yeri tartışmalıdır. Bu yaklaşımların tamamında tedavi başarısının, tümörün ve hastanın biyolojisini oluşturan pek çok bilinmeyen faktöre bağlı olacağı unutulmamalıdır.

Karar ve tedavi sürecinde bir dizi soru cevapsız kalmaktadır; Epitelyal metastazların rezeksiyonu öncesinde nodal evreleme gerekli midir? VATS kabul edilebilir bir operasyon stratejisi midir? Tek taraflı bir ekplorasyon ve rezeksiyon kabul edilebilir mi?

İki taraflı lezyonlar için, bilateral senkronize veya aşamalı tek taraflı prosedürlerle ekplorasyon ve rezeksiyon yapılmalı mıdır?

Pulmoner metastazektomilerde, prognostik faktörler açısından, irdelenmeye devam edilmesi gereken başlıca hususlar ise şu şekilde sıralanabilir:

- Nodül sayısı
- Nodül boyutu
- Tek veya iki tarafta metastaz varlığı
- Metastaz gelişimi ile cerrahi arasında geçen süre
- Tümör histolojisi
- Komplet rezeksiyonun başarılması
- Yaş
- Primer tümör alanında rekürrens
- Yineleyen tümör varlığı

KAYNAKLAR

1. Şengül AT, Başoğlu A, Büyükkarabacak YB, Yetim TD, Kutlu T. Metastatik akciğer tümörlerinin tedavisinde metastazektomi ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2009; 17: 87-91.
2. Weinlechner J. Zur Kasuistik der tumoren der brustwand und deren behandlung (resektion der rippen, eröffnng der brusthöhle, partielle entfernung der lunge). [Article in Germany] *Wien Med Wochenschr* 1882; 32: 589-91.
3. Pastorino U, Grunenwald D. Surgical resection of pulmonary metastases. In: Pearson FG, editors. *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 851-63.
4. Demircan S, Kürkçüoğlu İC, Tokur M, Kurul İC, Yorgancılar CD, Çelik A et al. Akciğer metastazlarında cerrahi tedavi sonuçları. *Gazi Tıp Dergisi* 2005; 1: 25-7.
5. Putnam JB. Pulmonary Metastases In: Franco KL, Putnam JB, editors. *Advanced therapy in thoracic surgery*. Ontario: BC Decker Company; 1998. p. 117-26.
6. Shields TW. Pathology of carcinoma of the lung. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, editors. *General thoracic surgery fifth edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1249-68.

7. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. The International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.
8. Cesur EE, Özer KB, Özdemir A, Özlü FT, Demirhan R. Surgical Treatment of Pulmonary Metastasectomy: Analysis of 92 Cases. *South Clin Ist Euras* 2018;29:147-50.
9. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 200-6.
10. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: Is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1910-8.
11. Vansteenkiste JF, Stroobants SS. PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 71-3.
12. Zeliadt SB, Loggers ET, Slatore CG, Au DH, Hebert PL, Klein GJ, et al. Preoperative PET and the reduction of unnecessary surgery among newly diagnosed lung cancer patients in a community setting. *J Nucl Med* 2014; 55: 379-85.
13. Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, Leon M, Picchio M, Solli PG, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1906-10.
14. Cahan WG, Shah JP, Castro EB. Benign solitary lung lesions in patients with cancer. *Ann Surg* 1978; 187: 241-4.
15. Akgül AG, Mehmetoğlu SS, Çabuk D, Özbay S, Sezer HF, Liman ŞT, et al. Klinik deneyimimiz ile izole pulmoner metastaz varlığında cerrahinin yeri. *Firat Tıp Derg* 2014; 19: 130-4.
16. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer* 1999; 83: 852-5.
17. Pastorino U. Lung metastasectomy: why, when, how. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997; 26: 137-45.
18. Roth JA, Pass HI, Wesley MN, White D, Putnam JB, Seipp C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 134-8.
19. Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 516-22.
20. Pastorino U, Valente M, Gasparini M, Azzarelli A, Santoro A, Tavecchio L, et al. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 477-81.
21. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1236-42.
22. Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2039-43.
23. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 213-6.
24. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Vanmaele R, Eyskens E. Role of thoracoscopy (VATS) in pleural and pulmonary pathology. *Acta Chir Belg* 1996; 96: 23-7.
25. Newton AD, Predina JD, Frenzel-Sulyok LG, Shin MH, Wang Y, Singhal S. Intraoperative near-infrared imaging can identify sub-centimeter colorectal cancer lung metastases during pulmonary

- metastasectomy. *J Thorac Dis* 2018; 10: E544-E8.
26. Çaylak H, Yücel O, Gözübüyük A, Aydemir C, Gürkök S, Dakak M, et al. İzole pulmoner metastazlarda cerrahi tedavi (22 olgunun retrospektif analizi). *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 195-9.
 27. Cheng LC, Chiu CSW, Lee TWT. Surgical resection of pulmonary metastases. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 503-10.
 28. Rena O, Papalia E, Oliaro A, Filosso P, Ruffini E, Maggi G, et al. Pulmonary metastases from epithelial tumours: late results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 217-22.
 29. Cheung F, Alam N, Wright G. Pulmonary metastasectomy: analysis of survival and prognostic factors in 243 patients. *ANZ J Surg* 2018; 88: 1316-21.
 30. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, Azzarelli A, Mapelli S, Zucchi V, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1357-62.
 31. Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, Lemoine G, Tremblay C, Spielmann M, et al. Surgical resection of pulmonary metastases. Up to what number? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 469-76.
 32. Ercan S, Nichols III FC, Trastek VF, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1786-91.
 33. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104: 1721-5.
 34. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 600-5.
 35. Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. Strategies for treatment of metastases. *Arch Surg* 1989; 124: 122-6.
 36. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 449-53.
 37. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011-8.
 38. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, Abe S, Isu K, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3470-7.
 39. Suzuki M, Iwata T, Ando S, Iida T, Nakajima T, Ishii T, et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 603-8.
 40. Cagini L, Nicholson AG, Horwich A, Goldstraw P, Pastorino U. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours: long term survival and prognostic factors. *Ann Oncol* 1998; 9: 1185-91.
 41. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: A 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1709-14.
 42. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 448-54.
 43. Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA, Brooks JA, Messiha A, Fineberg NS, et al. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin: analysis of a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 408-15.
 44. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-6.

45. Zabaleta J, Iida T, Falcoz PE, Salah S, Jarabo JR, Correa AM, et al. Individual data meta-analysis for the study of survival after pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients: A history of resected liver metastases worsens the prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1006-12.
46. Temel U, Akgül AG, Biricik SF, Uyanoğlu A, Özvar HF. Klinik deneyim ile akciğer metastatik tümörlerine bakış. *Maltepe Tıp Dergisi* 2013; 2: 14-20.
47. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. on behalf of the International Registry of Lung Metastases, London, England. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 335-44.
48. Murthy SC, Kim K, Rice TW, Rajeswaran J, Bukowski R, DeCamp MM, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 996-1003.
49. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104: 1199-205.
50. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, Loftus B, Hilgers FJ, Gregor RT, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1996; 18: 311-6.
51. Mazer TM, Robbins KT, McMurtrey MJ, Byers RM. Resection of pulmonary metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1988; 156: 238-42.
52. Liu D, Labow DM, Dang N, Martini N, Bains M, Burt M, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 572-8.
53. Chen F, Sonobe M, Sato K, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, et al. Pulmonary resection for metastatic head and neck cancer. *World J Surg* 2008; 32: 1657-62.
54. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Rüttinger D, Zilbauer A, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2915-26.
55. Finley RK, Verazin GT, Driscoll DL, Blumenson RE, Takita H, Vahram B, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992; 164: 594-8.
56. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolf WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-8.
57. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 131-49.
58. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a metaanalysis. *Melanoma Res* 2000; 10: 81-92.
59. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; 83: 569-72.
60. Dalrymple-Hay MJ, Rome PD, Kennedy C, Fulham M, McCaughan BC. Pulmonary metastatic melanoma -- the survival benefit associated with positron emission tomography scanning. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 611-4.
61. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller III CC, Burfeind Jr WR, Tyler DS, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 104-10.
62. Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG, et al. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2847-53.
63. Chua TC, Scolyer RA, Kennedy CW, Yan TD, McCaughan BC, Thompson JF. Surgical management of melanoma lung metastasis: an analysis of survival outcomes in 292 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1774-81.

Lenfoproliferatif ve Hematolojik Hastalıkların Akciğer ve Plevra Tutulumları ve Pulmoner Tedavi Toksisiteleri

Pınar Akın Kabalak

Hematolojik maligniteler myeloid, lenfoid neoplazmlar, plazma hücre hastalıkları ve lenfoproliferatif hastalıkları (LPH) içeren heterojen bir gruptan oluşmaktadır. LPH sınıflandırılması ile ilgili 2016 yılında dünya sağlık örgütü tarafından bir güncelleme yayınlanmıştır (1). Bu yenileme ile lenfoid ve hematolojik malignitelerin tanı, genetik analizleri ve klinik yansımaları, tedavi stratejileri ve takip süreci ile ilgili güncellemeler yapılmıştır. Olgun B, T ve NK hücreli neoplaziler, hodking lenfoma, post-transplant lenfoproliferatif hastalık, histiyositik ve dendritik hücre neoplazmlar majör alt başlıkları oluşturmaktadır.

Hematolojik ve LPH, immünsüpresyona neden olmaları, uygulanan tedaviler ve kök hücre nakli nedeni ile birçok pulmoner etkilenim ve komplikasyonları bünyesinde barındırmaktadır. Bu grup hastalarda toraks görüntülemelerinde saptanan herhangi bir opasitenin enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ayrımı ayırıcı tanıda başlanacak ilk adım olarak kabul edilebilir. Enfeksiyon dışı ve akut süreçte karşımıza çıkan komplikasyonlar içinde pulmoner hemoraji, ödem, lökostatiz, retinoik asit sendromu (RAS), engrafman sendromu, hemofagositik lenfohistiyositöz sayılabilir (2).

Pulmoner Hemoraji

Nedenler arasında trombositopeni, invaziv enfeksiyonlar, kök hücre nakli sayılabilir. Hemoptizi çok sık görülmemekle beraber, progresif dispne ve yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde (YRTT) perihiler alandan başlayan ve alt zon eğilimi gösteren alveolar konsolidasyonlar, dağınık buzlu cam dansiteleri izlenir (2).

Pulmoner Ödem

Hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, parenteral beslenme solüsyonları, tekrarlayan kan ürünü transfüzyonları, kardiyak veya renal yetmezlik gelişimi en önemli nedenler arasındadır (2). Pulmoner ödem tanısında en önemli durum radyolojik bulguları enfeksiyondan ayırabilmektir.

Pulmoner Lökostaz

Özellikle AML-M4 olgularında, periferik beyaz küre hücre sayısının 100,000/ μ L ve üzeri olması durumunda görülen mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Öksürük, nefes darlığı ve ateş gibi non-spesifik semptomları olması nedeni ile tanısı zordur. Küçük damarlarda lösemik hücre infiltrasyonu vardır. Radyolojik olarak normalden buzlu cam, retiküler dansite artışları veya yaygın infiltrat görünümüne kadar değişebilir. Tedavide hızlıca sitoredüksiyonu sağlamak için lökoferez yapılması gerekmektedir (2).

Sitoredüktif kemoterapi ve lökoferezin sağkalımda etkinliği arasında kesin veri yoktur. Özellikle semptomatik hiperlökostazı olan ve kemoterapisi ertelenen olgularda öncelikle düşünülebilir. Lökoferez için önerilen süre 4–5 saattir. Sadece akut promyelositik lösemide lökoferez önerilmemektedir. Çünkü geniş aferez kateteri nedeni ile intrinsek koagülasyon kaskadının aktive olması ile venöz tromboz ve kanamalar görülebilir (3).

Retinoik Asit Sendromu

Akut promiyelositik sendromun tedavisinde kullanılan all-trans retinoik asit (ATRA) bağlı gelişen RAS, solunum yetmezliği, pulmoner ödem ve yaygın infiltrasyonlar, ateş, pulmoner infiltratlar, plevral ve perikardiyal efüzyon ile karakterize bir tablodur. Genellikle tedavinin onuncu gününde gelişen bu sendromda tedavide ATRA'nın hızlıca kesilip deksametazon başlanması önerilmektedir (4).

Engrafman Sendromu

Allojenik/ otolog nakil sonrası nötropenik süreçte başlayan ateş, ciltte eritemli döküntüler, non-kardiyojenik pulmoner ödem ile karakterize bir tablodur. Kapiller permeabilitede artış vardır. Radyolojik olarak bilateral plevral efüzyon, gezici infiltrasyonlar ve interlobuler septalarda kalınlaşma görülebilir. Sistemik kortikosteroidlere hızlı yanıt alınır (2).

Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle İndüklenen Pulmoner Komplikasyonlar

Kronik myelositer lösemi (KML) tedavisinde 1. aşamada kullanılan bir TKİ imatinib-mesilat imatinib dirençli olgularda kullanılan dasatinib ve nilotinibe bağlı çeşitli pulmoner komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların arasında interstisyel akciğer hastalığı (İAH), plevral efüzyon, prekapiller pulmoner hipertansiyon sayılabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı en erken gelişen bulgulardandır. İmatinib tedavisi alan 5500 olgudan 27 tanesinde İAH gelişmiş, ortalama ilacı kullanım süresi 49 gün (1–282 gün) ve ortalama günlük doz 400 mg olarak tespit edilmiştir. Hem kullanım süresi hem de doz ile İAH gelişimi arasında korelasyon saptanmamıştır (2,5).

İnterstisyel akciğer hastalığı bulgusu olarak spesifik bir görünüm yoktur. Perifer ve üst loblarda dağılım gösteren homojen opasiteler, yamalı buzlu cam dansiteleri, düzensiz lineer-retiküler opasiteler ve peribronkovasküler nodüler opasiteler izlenebilir.

İmatinib'e bağlı pnömonitis gelişen olgulardan alınan biyopsi örneklerinde non-spesifik intersitisyel pnömoni, alveolar septalarda harabiyet, alveol içi eozinofilik infiltrat, organize fibroblastik odaklar gibi çeşitli histopatolojik bulgular izlenmiştir (6,7).

Diğer bir TKİ olan dasatinib ise daha çok plevral efüzyon ile ilişkilidir (%10–35). İlacın kesilmesi, masif olgularda tüp drenaj ile sıvı yönetimi sağlanabilir. Nadiren de prekapiller pulmoner hipertansiyon'a yol açabilir. Tedavi başlamasından pulmoner hipertansiyon gelişimine kadar geçen süre ortalama 34 ay olarak bildirilmiştir. Tedavi kesilmesi ile klinik iyileşme olabildiği gibi progresif olgular da vardır (8,9).

Pulmoner Enfeksiyonlar

Hematolojik malignitelerde en sık ve en mortal pulmoner komplikasyon enfeksiyonlardır. Pnömoni gelişiminin hayat boyu iki ve üzeri olması yani rekürren pnömoni altta yatan bir immün yetmezlik durumunu hatırlatır. Normal popülasyondan farklı olarak bu hasta grubunda pnömosel, apse ya da kavite gibi komplikasyonlar ile seyrederek ve oral antibiyotik tedaviye dirençlidir. Toplum kökenli, nazokomiyal, reaktivasyon veya çevresel maruziyet yöntemi ile pnömoni geliştiği bilinmektedir.

Erken tanı [(bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT)] için uygun görüntüleme yöntemi, spesifik mikrobiyolojik tanı ve ampirik tedavinin erken başlanması önemlidir. Altta yatan nedene göre immünsüpresyon seviyesinin azaltılması ile en uygun tedavi başarısı elde edilebilir.

Hematolojik malignitelerde ve transplant hastalarında kapsüllü bakterilerle enfeksiyon sıklığı. Bu nedenle aşılama önemlidir (10). Aspergillus türleri, mikobak-

teriler, nokardia, CMV gibi patojenlerin dissemine etkilenimi önemli bir mortalite nedenidir. Akut lösemilerde mortalite oranı %11 ve %54 arasında değişmektedir. Mortaliteyi artıran faktörler; erkek cinsiyet, akut promyelositik lösemi, düşük performans durumu, multilober infiltrat ve kreatin yüksekliğidir (11).

Pnömoni Tanısı

Direkt akciğer grafisinde infiltratlar erken dönemde izlenemeyebileceği için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekilmelidir. Lober ya da multilober infiltratlar, buzlu cam opasiteleri ve plevral efüzyon bakteriyel pnömonilerdeki en sık radyolojik bulgudur.

Bakteriyel Pnömoniler

Nötropeni varlığı nazokomiyal bakteriyel pnömoni için risk faktörüdür. Gram negatif/pozitif bakteriler, mantar enfeksiyonları etkenler arasındadır. Standart akciğer grafisi her zaman yeterli olmadığı için erken dönemde BTT çekilmelidir. Kan ve balgam kültürü alınmasının yanı sıra sonuçların tedavi yönlendirmede katkısı beklenildiği kadar yüksek olmayabilir. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* en sık bakteriyel ajanlardır. Ampirik antibiyoterapinin erken başlanması hayat kurtarıcıdır (12).

Febril nötropeni durumunda (Ateş bir kere 38.3 °C ya da 1 saatten uzun süre 38 °C ve mutlak nötrofil değerinin 1000–1500 hücre/microl). Nötrofil değeri 100 ve altına indiğinde bakteriyel enfeksiyon riski anlamlı artış gösterir. Bu hastalarda kan kültürü alındıktan sonraki 60 dakika içinde tercihen parenteral yolla antibiyotik başlanmalıdır. Amerika enfeksiyon hastalıkları derneği önerisi (IDSA) doğrultusunda anti- β -laktam bir beta-laktam tercih edilmelidir (Sefepim, meropenem, imipenem-silastatin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim) (12). Gram pozitif etkenlerin kapsanması başlangıç rejiminde şart olmamakla beraber pnömoni varlığı vankomisin başlama endikasyonlarından biridir (Diğerleri; sepsis, kateter ilişkili enfeksiyon, ağır mukozit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu) (12).

Fungal Pnömoniler

Nötropenik ve nakil sonrası (özellikle ilk 30 gün) görülen pnömonilerde fungal etmenler akla gelmelidir. *Aspergillus fumigatus*, *pnömosistis jirovecii* (*P. Carinii*) ve *criptococcus neoformans* en yaygın fungal etmenlerdir. Geç başlangıçlı invaziv aspergillozis için ise nakil öncesi süreçte veya graft versus host gelişmesi durumunda kullanılan sistemik steroid risk oluşturmaktadır (2).

Pnömosistis Jirovecii

P. carinii pnömonisi (PCP) riski kemik iliği nakli sonrasındaki 6 ay ve immünsüpresyonun yoğun olduğu tedavi dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Etkenin kaynağı tam belli olmamakla beraber hayvan modellerinde damlacık yolu ile yayılım bildirilmiştir (13). Profilaksi almayan olgularda, CMV'nin yol açtığı makrofaj ve T lenfosit disfonksiyonu nedeni ile PCP gelişimi kolaylaşmıştır. Hipoksemi, dispne, perihiler infiltrasyon, buzlu cam alanları arasında interlobuler septal kalınlaşmalar ve dağınık nodüller gözlenir (12).

Aspergillus Fumigatus Enfeksiyonu

Nötropeni gelişmesinden sonraki ilk 30 gün riskli olduğu gibi özellikle geç başlangıçlı invaziv aspergillozis (İA) için nakil alıcılarında immünsüpresif dönem, graft-ver-sus host hastalığı (GVHH) ve kortikosteroid kullanımı yatkinlik oluşturmaktadır.

Kültüründe Aspergillozis spp. saptanması üzerine histopatolojik incelemede hifalar tarafından invaze olmuş doku varlığı IA tanısını koydurmaktadır. Tabii ki kanama riskinin olması nedeni ile tanıda öncelikle non-invaziv yöntemler kullanılmalıdır. Solunum yolu örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde kalkoflor beyazı, gomori metenamin-gümüş ile boyanması ile fungal elementler görünür hale gelir. 3-6 mikron genişliğinde, 45 derece açı ile dikotomlara sahip septalı hyalin hifalar izlenir. Diğer ipliksi mantarlardan olan *Scedosporium* spp ve *Fusarium* spp türleri de aspergillus spp. ile benzer mikroskopik görüntüye sahiptir (14,15).

Steril bir örnekte ya da histopatolojik incelemede doku invazyonuna ek olarak kültürde üreme olması durumunda tanı için en kesin kanıtlar elde edilmiş olur. Hematolojik olgularda ise doku invazyonunu göstermek çoğu zaman mümkün olmadığı için klinik-radyolojik verilere eşlik eden kültür pozitifliği ya da direkt mikroskopide hifaların saptanması ile antifungal tedavi başlamak gerekmektedir (16). Çok merkezli-sürveyans çalışmaları sonucunda kemik iliği alıcılarında galaktomannan (GM) pozitifliğine göre pozitif olan olguları %25-50'sinde üreme saptanabilmiştir (17,18). Balgam veya bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürünün pozitif prediktif değerinin en yüksek olduğu hastalar hematolojik malignitesi olan ve kemik iliği nakil olan olgulardır (19).

Tanıda kullanılan GM antijeni aspergillusun duvarında bulunan bir polisakarittir. Hem serum hem de BAL'da çift sandviç enzim immunoassay yöntemi ile (EIA) saptanabilir. Sensitivitesi %30-100 arası değişmekte iken, spesifitesi %75 ve üzerindedir. Özellikle hematolojik malignitelere GM sonucu değerlendirirken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Antifungal tedavi altında duyarlılığı düşmektedir. Çapraz reaksiyon gösteren bazı mantar türleri (*Ascomycetes*, *fusarium*, *penicillium*,

histoplasma capsulatum) olduğu aklıda tutulmalıdır. Kök hücre nakli sonrası ilk 100 gün kemoterapi/ GVHH nedeni ile yalancı pozitiflikler görülebilir (20).

Galaktomannan testinin klinik pratikte geçerliliğinin en iyi gösterildiği tablo, İA için yüksek olasılıklı olan hematolojik maligniteli hastalardır. Belirli aralıklarla GM takibi yapılarak tedaviye yanıt değerlendirmesi de yapılabilmektedir (21,22).

BAL'da GM bakılmasının duyarlılığı %70'e ulaşmaktadır. Sadece akciğer nakli olan olgularda yalancı pozitiflik düzeyi yüksek saptanmakta haricinde immünsüpresif hastalarda kültür pozitifliği ile birlikte tanı koydurmaktadır (23,24).

Diğer bir fungal ajan duvar peptidi olan Beta-D-glukanın etkinliğinin GM ile karşılaştırıldığı bir çalışmada GM spesifitesi (%97 ve %82) ve sensitivitesi (%81 ve %49) Beta-D-glukan'dan daha yüksek saptanmıştır (25). Bu belirteç İA'e spesifik değildir, kandida ve pnömosistis jirovecii de pozitif saptanabilir. Hemodiyaliz, intravenöz Ig, pseudomonas aeriginosa gibi bakteriyel ajanlar, amoksisilin-klavulanik asit kullanımında yalancı pozitiflik olabilir (26,27).

Diğer bir tanı yöntemi olan polimeraz-zincir reaksiyonu ile iki kere pozitiflik saptanması durumunda İA tanısına yaklaşmış olur (28).

Tüm bu veriler ışığında hematolojik malignitesi olan olgularda GM ve PCR pozitifliğinin klinik bulgulardan daha erken saptanması üzerine çekilen BTT sonucu hastalarda erken dönemde antifungal tedavi başlanıp İA gelişmesi engellenebilmektedir (29).

Nötropenik bir olguda pulmoner aspergillozis için en önemli üç semptom; ateş, hemoptizi ve plöretik göğüs ağrısıdır. Klinik şüphenin yüksek olması durumunda görüntüleme yöntemi olarak tomografi tercih edilmelidir. Değişkenlik göstermekle beraber bronkopnömoni, anjiyoinvaziv aspergillozis, trakeobronşit veya nekrotizan aspergillozis şeklinde pulmoner etkilenim olabilmektedir. Radyolojik olarak kavite veya kavitesiz nodüller, yamalı/segmental konsolidasyon, peribronşial infiltrasyonlar izlenir. Nötropenik olgularda ise etrafında buzlu cam dansitesi içeren nodül (halo bulgusu-fungus etrafındaki kanamaya bağlı olarak) spesifik bir bulgudur. Zamanla kaviteleşip hava-hilal (air-crescent) görünümü gelişebilir (30). Anjiyoinvazivliğin değerlendirilmesi için rutinde pulmoner anjiyografi çekilmesi önerilmemektedir.

Trakeobronşit şeklinde etkilenim durumunda dispne, öksürük, hışıltılı solunum, balgamda mukus plakları görülür. Trakea ve bronş ağacında hifalara bağlı obstrüksiyon, invazyona bağlı ülseratif alanlar, nekrotik debris oluşumu ile seyreden psödomembranlar izlenebilir (31).

Tedavide Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği (The Infectious Diseases Society of America (IDSA))ve Amerikan Toraks Derneği'nin (The American Thoracic Society (ATS)) ortak önerisi İA da tedaviye vorikonazol ile başlamaktır (32,33). İnatçı

nötropeni olan hematolojik malignitesi olan, kültür ve galaktomannan pozitif olgularda bir ekinokandin türevi ile kombinasyon ile tedaviye başlanmalıdır. Organ yetmezliği, toksisite veya ilaca karşı intolerans bulunan olgularda vorikonazole alternatif olarak ilk önce lipid form amfoterisin ardından ise isavuconazole tercih edilmektedir. Vorikonazolün nörolojik veya görsel toksisiteleri başlangıçta sık olup geçicidir.

Kalıcı immün yetmezliği olan olgularda tüm semptom ve bulgular kaybolana kadar anti-fungal tedaviye devam edilmelidir bu süre minimum 6–12 haftadır.

Nekrotizan fungal enfeksiyon durumunda debridman gerekliliği nedeni ile cerrahi gündeme gelebilir ancak bu hasta grubunda kanama, ampiyem ve diğer cerrahi komplikasyonlar daha sık olacağı için vaka seçimi önemlidir. Antifungal tedaviye dirençli, kanamaya/tekrarlayan enfeksiyonlara neden olan tek pulmoner lezyon varlığında cerrahi düşünülebilir (34).

Diğer Fungal Etmenler

Kandidiazis BTT’de fokal yamalı konsolide alanlar, nodüller ve kavite ile bulgu verilebilir. Balgam incelemesinde kandida türlerinin saptanması sık karşılaşılan bir durum olduğundan klinik-radyolojik veriler birlikte ele alınarak tedavi kararı verilmelidir. Kandidemi gelişmesindeki en önemli risk faktörlerinden biri santral kateter varlığıdır.

Mukormikozise bağlı pulmoner bulgular hızlı büyüyen solid lezyon, hemorajik enfarkt alanı (ters halo bulgusu) olarak sayılabilir. Uzamış nötropeni, kronik sinüs enfeksiyonu risk faktörüdür (2).

Viral Pnömoniler

Hematolojik ve lenfoproliferatif malignitesi olan hasta grubunda ilk akla gelmesi gereken viral etmen sitomegalovirüstür (CMV). Kemik iliği nakli sonrası 31–100 gün arası dönem risklidir. BTT de bilateral düzensiz opasiteler, buzlu cama alanları ve sentrasiner multiple nodüller saptanabilir. Alt lob predominansı vardır (2). Diğer viral etmenler arasında rhinovirus, adenovirus, influenza virus, parainfluenza virus, respirator sinsityal virus, metapnömovirus sayılabilir.

Herpes simpleks ve varisella zooster enfeksiyonlarına sekonder pnömoniler oldukça mortal seyreder. Trakeada veziküller görülebilir (35).

Otolog Kemik İliği Nakli Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar

Nakilden sonra semptomları başlama zamanı ayırıcı tanı için önemli olabilir (Nakilden sonraki ilk 30 gün ise erken, 30 günden sonra ise geç pulmoner komplikasyon).

Nakil öncesi torakal radyoterapi anamnezi, pulmoner toksisiteye yol açabilecek anti-neoplastik ajan kullanımı, nakil öncesi viral etmenler açısından bakılan bazal seroloji bilgisi yol göstericidir. Nakil sonrası dispne, kuru öksürük gibi non-spesifik bir semptomu olan olgularda solunum difüzyon testi ve BTT bakılmalıdır.

Nakilden sonraki haftalar içinde ciddi solunum problemi yol açan durumlar arasında, difüz alveolar hemoraji, bakteriyel-fungal pnömoni, pulmoner ödem ve idiyopatik pnömoni sendromu (IPS) sayılabilir. IPS tanımı tanımlanmış bir alt solunum yolu enfeksiyonu olmadan alveolar hasar yolu ile ortaya çıkan pnömoni tablosudur. Otolog nakillerde allojeniklerden daha sık görülür. Enfeksiyon varlığı ekarte edildikten sonra glukokortikoidler ile yanıt alınabilir (36).

Mukozit varlığı aspirasyon pnömonisi için risk faktörüdür. Yüksek doz siklofosfamid, nakil öncesi antrasiklin içeren rejimler nedeni ile gelişen miyokart toksisitesi, anemi, yüksek miktarlarda kan ürünü replasmanına sekonder kalp yetmezliği bulguları ve pulmoner ödem gelişebilir.

Nakilden sonraki ilk 2 hafta içinde engrafman sendromuna bağlı bilateral pulmoner infiltratlar görülebilir. Bu dönem nötrofil iyileşme evresinde gelişen kapiller permeabilitede artışa bağlı olduğu için BAL incelemesinde nötrofil hakimiyeti vardır (36).

Geç dönemde yine fungal ve bakteriyel pnömonilerin yanı sıra tüberküloz ve atipik mikobakteri enfeksiyonları karşımıza çıkabilir. Kemoterapi ve/veya radyoterapiye bağlı pnömonit gelişebilir. Karmutin (> 1000 mg dozunda), siklofosfamid, etoposid, busulfan ve bleomisin en riskli anti-neoplastik ajanlardır. Bu ajanlara karşı radyolojik olarak bilateral yamalı ya da difüz retiküler-buzlu cam dansitesinde infiltratlar görülür (37).

Küçük hava yollarında fibröz skarlar nedeni ile gelişen darlıklar bronşiolitis obliteransa (BO) yol açabilir. Ekspiratuvar faz toraks tomografisinde bronşektazi ve mozaik perfüzyon alanları izlenir. Kateter ilişkili tromboembolik olaylar diğer bir geç süreçte görülen komplikasyonlardandır (38).

Allojenik Kemik İliği Nakli Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar

Otolog nakil sonrası olan birçok pulmoner komplikasyon ile benzerlik göstermekle beraber nakil sonrası GVHH önlenmesi açısından daha fazla immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulur. Nakilden sonraki ilk 30 gün içerisinde pnömoni ve pulmoner ödem en sık görülen komplikasyonlardır. Aerobik gram pozitif, gram negatif bakteriler, fungal ve bazı viral etmenler akla getirilmelidir. Mortalitenin önemli bir nedeni olan pnömoni etmenleri arasında en sık görülen bakteriyel ajanlar; escherichia coli,

pseudomonas aeruginosa ve *streptococcus pneumoniae* (39). Lenfopeni varlığı viral pnömoniler için risk faktörüdür. *Aspergillozis* pnömonisinin klasik üçlüsü olan ateşi hemoptizi ve plöretik göğüs ağrısı her daim görülmeyebilir. Bu nedenle daha önce de belirtildiği gibi bu hastalarda BTT ile nodül, halo belirtisi, yamalı konsolidasyon alanları ve peribronşial opasiteler gibi radyolojik ipuçları aranmalıdır. Engrafman sendrom bulguları otolog nakil ile benzerlik gösterir. Nakil sonrası ilk 100 gün içinde görülmesi beklenen akut GVHH direkt akciğer tutulumu yapmamakla beraber, nadiren alveolar hemoraji, non-kardiyojenik pulmoner ödem ve hava yolu obstrüksiyonu yapabilir.

Küçük bir hasta grubunda nakilden sonraki ortalama 31. aylarda otoimmün hastalığa sekonder pulmoner tutulum bildirilmiştir. Bu olguların çoğunluğunda GVHH gelişimi ve myeloablatif tedavi anamnezi vardır. Radyolojik olarak nonspesifik interstisyel pnömoni, lenfosittik pnömoni, difüz alveolar hasar ve bronşiolitis obliterans karşımıza çıkar. En sık pozitifleşen immün belirteçler ise ANA, anti-Scl 70, ANCA, anti düz kas antikor ve RF'dir. Bu hastalarda glukokortikoid yanıtı daha kötüdür (40).

Allojenik nakil sonrası görülen organize pnömoni (OP), kriptojenik, radyoterapi, GVHH, CMV enfeksiyonuna sekonder görülebilir. Tomografi kesitlerinde yamalı konsolide alanlar, buzlu cam opasiteleri, küçük nodüler opasiteler, bronşial duvar kalınlaşması ve dilatasyon saptanır (41).

Küçük hava yolu obstrüksiyonu ve skar dokusuna bağlı bronşiolitis obliterans gelişebilir. Eğer fonksiyon testlerinde obstrüksiyon var ve diğer nedenler ekarte edildi ise bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) düşünülür. Kronik GVHH, AB-Rh 0 kan grubu ve bazı viral etmenler BOS için risk oluşturur. Radyolojik olarak bronşektazi, buzlu cam alanları izlenir. Akciğer nakli sonrası önerilen azitromisin profilaksisi, kök hücre nakilleri sonrası kesinlikle önerilmemektedir. Çünkü 480 hastalık bir çalışmada azitromisin kolunda hematolojik hastalıkta relapslar izlenmiştir (42,43).

Allojenik nakil sonrası altta yatan bir malignite akciğerden bulgu verebilir, ikincil bir pulmoner malignite görülebilir veya akciğerin lenfoproliferatif hastalığı ortaya çıkabilir. Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (LPH) immünsüpresyon nedeni ile EBV spesifik sitotoksik T lenfositlerde gelişen bir defekte bağlı ortaya çıkar. Radyolojik olarak sıklıkla periferik ve bazal akciğer bölgelerinde multipl nodüller vardır. Medias-tinal, hiler LAP, plevral efüzyon diğer etkilenim şekilleridir. Histopatolojik doğrulama ve EBV ile ilişkisi gösterilmelidir. WHO 2017 nakil sonrası LPH için patolojik sınıflama tanımlamıştır (non-destrüktif, polimorfik, monomorfik, Hodking lenfoma benzeri LPH) (44). Patolojik tanı sonrası evreleme yapılır. Tedavide mevcut immünsüpresyonun azaltılması ve rituksimab içeren diğer rejimleri önerilen yaklaşımdır (45,46).

Nakil sonrası geri dönüşümlü bir solunum yetmezliği nedeni de pulmoner alveolar proteinozistir (PAP). BAL sıvısı sit görünümünde ve lipoprotein zincirleri yönünden zengindir (47).

Pulmoner sitolitik trombi (PST); nadir görülen, etyolojisi net olmayan, GVHH'nın bir komponenti olduğu düşünülen bir klinik tablodur. Ateş, öksürük ve nefes darlığına neden olur. Radyolojik olarak periferik çok küçük nodüller ile karakterizedir. Diğer sık nedenler ekarte edildikten sonra cerrahi biyopsi ile tanı elde edilir. Küçük-orta boy distal pulmoner venlerde birikmiş monositler, hemorajik enfarkt alanları görülür (48). Optimal tedavi tanımlanmamış olmakla beraber glukokortikoidler kullanılır.

Transplant öncesi kullanılan kemoteraplere bağlı gelişen pulmoner venookluziv hastalık (PVOH) nadir bir allojenik nakil komplikasyonudur. Genelde 100 gün sonrası ortaya çıkar. Efor dispnesi, difüzyon kapasitesinde azalma, solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon beklenir. Radyolojik olarak Kerley-B çizgileri, plevral efüzyon, septal kalınlaşma, mozaik perfüzyon alanları görülür. Ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile tanı kesinleştirilir (49).

Kemoterapötik Ajanların Pulmoner Toksisiteleri

Anti-neoplastik rejimlere bağlı %10–20 arasında pulmoner toksisiteler görülebilmektedir. Solunum yetmezliğine neden olacak toksisite ise 100.000'de 6.6 (50). Tedaviden sonraki haftalar içinde toksisite gelişebileceği gibi aylar sonra da ortaya çıkabilir.

Solunum fonksiyon testlerinde difüzyon kapasitesinde ve fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) azalma beklenir. Radyolojik olarak buzlu cam alanları, konsolidasyon, interseptal kalınlaşmalar, sentri-lobüler nodüller izlenebilir. Bronkoskopik ya da BAL sıvı incelemesinde spesifik bir bulgu yoktur. Rutin akciğer doku biyopsisi önerilmez.

Tanı detaylı anamnezin ardından diğer nedenleri ekarte edip, radyolojik, klinik ve fonksiyonel testlerin birlikte ele alınması ile koyulur.

Tedavi yaklaşımında sorumlu ajana devam edilmemelidir. Solunumsal olayın gelişme hızı, ağırlığı ve semptomların derecesine göre sistemik steroidler eklenebilir. Mutlaka oksijen tedavisi, bronkodilatörler ve gerektiğinde invaziv/non-invaziv mekanik ventilasyon desteği verilmelidir.

Erken tarama yöntemi ile (solunumsal semptom sorgulama, fizik muayenede rallerin saptanması, düzenli direkt akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testlerinin tekrarlanması) kemoterapi ilaç toksisitesinin erken saptanması ile ilgili bir kanıt yoktur. Sadece bleomisin alan hastalarda FDA tarafından aylık DLCO ve yakın akciğer grafisi takibi önerilmektedir. DLCO'da tedavi başına göre %30–35 düzeyinde kayıp olması durumunda ilaca devam edilmemesi önerilmektedir.

Bleomisin

Oksidatif hasara yol açarak interstisyel fibrozise yol açar. Yaş, kümülatif ilaç dozu, renal fonksiyon durumu, radyoterapi, eş zamanlı oksijen tedavisi, diğer kemoterapi ilaçları, sigara tüketimi, koloni uyarıcı faktör kullanımı toksisite gelişiminde risk oluşturur (51). Semptomlar tedaviden sonraki 1-6 ay arası beklenir. Direkt akciğer grafisinde bibasiller, subplevral retiküler opasiteler, kostofrenik sinüslerde düzensizlik, küçük nodüller dansiteler izlenir. YRTT de bazalarda konsolide alanlar, retiküler dansiteler, traksiyon bronşektazileri, subplevral alanda buzlu cam alanları hatta bal peteği izlenir. Bulgular akciğer hasarı tipine göre değişir; difüz alveolar hasar, non-spesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi ve subakut progresif pulmoner fibrozis (52). Bleomisine bağlı akciğer toksisitesi veya DLCO'da %25'den fazla düşmenin yaşandığı asemptomatik olgularda bile tedavi kesilmelidir.

Bortezomib ve Karfilzomib

Bortezomib reversible bir proteazom inhibitörüdür. Tam sıklığı bilinmemekle beraber IAH ve pulmoner hipertansiyon gelişen olgular bildirilmiştir. Karfilzomib ise irreversible, ikinci jenerasyon selektif proteazom inhibitörüdür ve grade 3-4 düzeyinde pulmoner hipertansiyona yol açabilir (53,54).

Sitarabin, Doksorubisin, Fludarabin

Sitarabin ile tedaviden sonraki 1-1 hafta içinde non-kardiyojenik pulmoner ödem görülebilir. Alveolar konsolide alanlar ve plevral efüzyon izlenir. Topoizomerez inhibitörü olan doksorubisin daha çok kardiyak toksisitesi ile bilinmekle beraber, interstisyel pnömoni nadiren de organize pnömoniye ve geçirilmiş radyasyon pnömonisinin yeniden alevlenmesine yol açabilir. Fludarabine bağlı olgu bazında interstisyel pnömoni tanımlanmış olsa da, bu tedavi altında solunumsal problemi olan olgularda fırsatçı ve mortal olabilecek enfeksiyonlar öncelikli ele alınmalıdır (55-57).

Melfalan, Talidomit, Busulfan

Multiple myelom (MM) tedavisinde kullanılan alkileyici bir ajan olan melfalan kullanımına bağlı akut pnömonit ve bronkokonstriksiyon bildirilmiştir. Talidomit kullanımında %50'ye varan oranda nefes darlığı gelişmekle beraber 3-4. derece toksisite görülme oranı %5 düzeyindedir. Talidomite bağlı pnömonit nadirdir. Tromboembolik komplikasyonlar sık olması nedeni ile pulmoner hipertansiyon görülebilir. Talidomit kullanımına bağlı interstisyel fibrozis, lenfosittik alveolit, eozinofilik pnömoni ve organize pnömoni bildirilmiştir. Pulmoner toksisitesi ilk rapor edilen ajan busul-

fandır. Akciğer hasarı, alveolar hemoraji, kronik intersitisyel fibrozis ve CMV pnömonisine yol açmaktadır. Radyoterapi ya da siklofosamid ile birlikte kullanımında BO görülme sıklığı artabilir (58–61).

Karmustin, Klorambusil, Siklofosamid

Lenfoma tedavisinde kullanılan karmustin kök hücre nakli sonrası gelişen idiyopatik pnömoni sendromu, akut-subakut interstisyel pnömoni ve geç başlangıçlı plöro-parankimal fibroelastosis ile ilişkilendirilmiştir. Kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılan klorambusile bağlı akciğer toksisitesi nadirdir. Akut-subakut interstisyel pnömoni ve BOOP olguları bildirilmiştir. Siklofosamid ile indüklenen akciğer hasarı nadir olmaklar beraber, radyoterapi, oksijen tedavisi ve diğer pulmoner toksik kemoterapi ajanları ile birlikte kullanımı durumunda bu oran artış gösterir. Tedaviden sonraki 6 ay içinde erken başlangıçlı pnömonitis ve uzamış tedaviye bağlı geç başlangıçlı pnömonitis-fibrozis gelişebilir. Bu tablo progresif akciğer fibrozisi ile uyumludur. İdiyopatik pulmoner fibrozisten farkı çomak parmak ve velkro raller beklenmez. Steroid tedavisine yanıt görülmez ve solunum yetmezliği gelişir (62–67).

İmmünsüpresif Olgularda Ateş ve Pulmoner İnfiltratlara Yaklaşım

Bu olgularda tedavinin temeli, en erken dönemde, en spesifik antimikrobiyal tedavinin başlanmasıdır. Böylece ilaç toksisitesi, organ yetmezlikleri, ilaç etkileşimleri ve klostridyum difisi koliti olasılığı azaltılmış olur.

Bu hastalar mutlaka hastanede yatırılarak değerlendirilmelidir. Direkt akciğer grafisi, balgam kültürü veya serolojik testler beklenen sonuçları vermeyebilir. O nedenle antijen saptama, nükleik asit amplifikasyon ve kültür yöntemleri daha etkindir.

Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etiyolojilerin ayrımının ardından, enfeksiyon ön tanısı mevcut ise multifaktöriyel olabileceği unutulmamalıdır. Toraks görüntülemesi olarak BTT tercih edilmeli ve eğer mümkün ise eski görüntüler ile karşılaştırılmalıdır.

Nötropenik olgularda enfeksiyon alanı kolay tanınmayabilir. Bu nedenle etken saptanana kadar ampirik tedavi başlanmalıdır.

Hematolojik maligniteye sahip hastalarda ateş ve pulmoner infiltrat saptanması durumunda mutlaka yapılması gerekenler arasında; Vital bulgular ve oksijenizasyonun değerlendirilmesi, detaylı biyokimya ve hemogram analizi, en az 2 set kan kültürü, balgam ve idrar kültürü, gram incelemesi, tam idrar analizi, dikkatli bir akciğer muayenesi sayılabilir (68,69).

Akciğer Kaynaklı Lenfoproliferatif Hastalıklar

Bu grup içinde pulmoner mukozaya ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma), lenfomatoid granülomatozis (LG), multisentrik Castleman hastalığı (MCH), primer efüzyon lenfoması (PEL) ve nodüler lenfoid hiperplazi (NLH) sayılmaktadır. Primer pulmoner lenfoma tanıdan sonraki 3 ay süre ile ekstrapulmoner hiçbir tutulumun olmadığı bir ya da iki akciğeri de etkileyen başlıca MALT lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma ve LG tanılarını içeren lenfomadır (70).

Pulmoner MALT Lenfoma

Marjinal zon B hücreli lenfoma grubundandır. Etkilenen dokuda klonal lenfoid hücre akümüasyonu vardır. Kronik antijen uyarısının etiolojide rol aldığı düşünülen MALT lenfoma ile ilgili çalışmalarda Klamidya, mikoplazma ve mikobakterilere ait DNA lar saptanmıştır. Ancak kesin ilişki varlığı kanıtlayacak delil yoktur (71,72). Genellikle asemptomatik olan olguların BTT incelemesinde; 5 cm'den daha küçük, hava bronkogramı içeren bir lezyon saptanır. %60–77 oranında bilateral ve multiple lezyonlar olur. Daha az sıklıkla plevral efüzyon, retiküler opasiteler, hiler/mediastinal LAP karşımıza çıkabilir. Doku biyopsisi ve detaylı immünohistokimyasal analiz tanıda altın standarttır.

Nodüler Lenfoid Hiperplazi

Nadir görülen sıklıkla tek nodül daha aza oranda da çoklu pulmoner nodüller ile karakterize non-klonal lenfoproliferasyon sonucu ortaya çıkan bir LPH tanımıdır. Nodüller 2–4 cm boyutlarında, %30 olguda LAP eşlik edebilir. Tanı için doku biyopsisi şarttır (70).

Lenfomatoid Granülomatozis

Epstein barr virüsü (EBV) ilişkili nadir görülen bir B lenfomadır. Şu ana kadar 600 kadar olgu bildirilmiştir. Toraks görüntülemesinde sınırları düzensiz bir kitle, peribronkovasküler alanda yerleşim eğiliminde bazen de kaviteleşen nodüller şeklinde karşımıza çıkabilir. Kesin tanı cerrahi ile elde edilen dokuda histolojik incelemeyi gerektirir (70).

Castleman Hastalığı

Anjiofoliküler lenf nodu hiperplazisi vardır. En sık görülen formu immün yetmezliği olmayan olgularda lokalize ve HHV8 ile ilişkili olmayan formudur. Tek bir lenf no-

dundan da kaynaklanabilir. Ateş, yaygın lenfadenopati, splenomegali ile bulgu verir. Radyolojik olarak subplevral yerleşimli retiküler ve mikronodüler opasiteler (lenfatik yayılım) peribronkovasküler veya septal nodüller, 1–3 cm boyutlarında mediastinal LAP ler saptanabilir. Lenf nodu biyopsisinde foliküler hiperplazisi, hyalinizasyon, kapiller proliferasyon, endotelial hiperplazi, interfoliküler alanda plazma hücre birikimi saptanır. Ayırıcı tanıda tüberküloz akla gelmelidir (70).

Primer Efüzyon Lenfoması

Tüm lenfoma olgularının %0.5'ini ve HIV ilişkili Hodking dışı lenfomaların %1–8'lik bölümünü oluşturur. Hastalar ateş, genel durum bozukluğu ve dispne ile başvurur. %50 olguda asit varlığı eşlik eder. Plevral sıvı analizi serohemorajik, eksuda vasfındadır. Sitolojik incelemede polimorfik, düzensiz polilobüler çekirdekli, hiperbazofilik sitoplazmalı ve plazma hücre diferansiasyonu gösteren hücreler görülür. HHV8 varlığı İHK veya PCR ile araştırılmalıdır. Sistemik kemoterapi başlanmasına rağmen sağkalım ortalama sağkalım 1 yılın altındadır (70).

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
2. Choi MH, Jung JI, Chung WD, Kim YJ, Lee SE, Han DH, et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics* 2014; 34: 1755-68.
3. Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, Pierce S, Brandt M, Dinardo C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 646-53.
4. Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome; manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 453-61.
5. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1162-4.
6. Yokoyama T, Miyazawa K, Kurakawa E, Nagate A, Shimamoto T, Iwaya K, et al. Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 2004; 18: 645-6.
7. Rosado MF, Donna E, Ahn YS. Challenging problems in advanced malignancy. Case 3: imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3171-3.
8. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol* 2011; 6: 235-43.
9. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128-37.
10. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 187: 1639-45.
11. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, et al. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-

- risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010; 116: 93-7.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e56-93.
 13. Dei-Cas E, Brun-Pascaud M, Bille-Hansen V, Allaert A, Aliouat EM. Animal models of pneumocystosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998; 22: 163-8.
 14. Procop GW, Hayden RT, Roberts GD. Filamentous fungi. In: Hayden RT, Carroll KC, Tang YW, Wolk DM, editors. *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*. Washington DC: ASM Press; 2009. p. 19.
 15. Verweij PE, Brandt ME. *Aspergillus, Fusarium, and Other Opportunistic Moniliceous Fungi*. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 1802.
 16. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
 17. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 265-73.
 18. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 265-73.
 19. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-8.
 20. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. False-positive *Aspergillus galactomannan antigenaemia* after haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 411-6.
 21. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, et al. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: clinical and research implications. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1412-22.
 22. Nouér SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Barlogie B, Anaissie E. Earlier response assessment in invasive aspergillosis based on the kinetics of serum *Aspergillus galactomannan*: proposal for a new definition. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 671-6.
 23. Affolter K, Tamm M, Jahn K, Halter J, Passweg J, Hirsch HH, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage for diagnosing invasive fungal disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 309-17.
 24. Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, Swartzentruber S, Leather H, LeMonte AM, et al. Performance characteristics of the platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for detection of *Aspergillus galactomannan antigen* in bronchoalveolar lavage fluid. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 1760-3.
 25. Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)- β -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia *Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2328-33.
 26. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance

- in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
27. Marty FM, Koo S. Role of (1->3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2009; 47: S233-40.
 28. Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, Donnelly P, Barnes R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009551.
 29. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 405-14.
 30. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1144-55.
 31. van Assen S, Bootsma GP, Verweij PE, Donnelly JP, Raemakers JM. *Aspergillus* tracheobronchitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1131-2.
 32. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1-e60.
 33. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128
 34. Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zerkowski HR, et al. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest* 2004; 126: 1783-8.
 35. Escalante CP, Rubenstein EB, Rolston KV. Outpatient antibiotic therapy for febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer Invest* 1997; 15: 237-42.
 36. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* 2012; 141: 442-50.
 37. Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1130-6.
 38. Kansu E. Thrombosis in stem cell transplantation. *Hematology* 2012; 17: S159-62.
 39. Guilar-Guisado M, Jiménez-Jambrina M, Espigado I, Rovira M, Martino R, Oriol A, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. *Clin Transplant* 2011; 25: E629-38.
 40. Bergeron A, Bengoufa D, Feuillet S, Meignin V, Peffault de Latour R, Rybojad M, et al. The spectrum of lung involvement in collagen vascular-like diseases following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 146-57.
 41. Daniels CE, Myers JL, Utz JP, Markovic SN, Ryu JH. Organizing pneumonia in patients with hematologic malignancies: a steroid-responsive lesion. *Respir Med* 2007; 101: 162-8.
 42. Bergeron A, Godet C, Chevret S, Lorillon G, Peffault de Latour R, de Revel T, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 819-24.
 43. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about increased risk of cancer relapse with

- long-term use of azithromycin (Zithromax, Zmax) antibiotic after donor stem cell transplant. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm614085.htm>. Accessed Feb 19, 2020.
44. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017. p. 453-62.
 45. Micallef IN, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Shepherd JD, Fung HC, Nantel SH, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 981-7.
 46. Scarsbrook AF, Warakaulle DR, Dattani M, Traill Z. Post-transplantation lymphoproliferative disorder: the spectrum of imaging appearances. *Clin Radiol* 2005; 60: 47-55.
 47. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 788-94.
 48. Peters A, Manivel JC, Dolan M, Gulbahce HE, Baker KS, Verneris MR. Pulmonary cytolytic thrombi after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a further histologic description. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 484-5.
 49. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, Azuno Y, Fujita N, Takeda K, et al. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 177-9.
 50. Dhokarh R, Li G, Schmickl CN, Kashyap R, Assudani J, Limper AH, Gajic O. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest* 2012; 142: 845-50.
 51. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 91-6.
 52. Bellamy EA, Husband JE, Blaquiére RM, Law MR. Bleomycin-related lung damage: CT evidence. *Radiology* 1985; 156: 155-8.
 53. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165-72.
 54. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 5661-70.
 55. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, Potenza L. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica* 2007; 92: e85-90.
 56. Jacobs C, Slade M, Lavery B. Doxorubicin and BOOP. A possible near fatal association. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 262.
 57. Helman DL Jr, Byrd JC, Ales NC, Shorr AF. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. *Chest* 2002; 122: 785-90.
 58. Akasheh MS, Freytes CO, Vesole DH. Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1107-9.
 59. Hattori Y, Okamoto S, Shimada N, Kakimoto T, Morita K, Tanigawara Y, et al. Single-institute phase 2 study of thalidomide treatment for refractory or relapsed multiple myeloma: prognostic factors and unique toxicity profile. *Cancer Sci* 2008; 99: 1243-50.
 60. Oliner H, Schwartz R, Rubio F, Dameshek W. Interstitial pulmonary fibrosis following busulfan therapy. *Am J Med* 1961; 31: 134-9.
 61. Ringdén O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, et al. Increased risk of

- chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. Blood 1999; 93: 2196-201.*
62. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1262-79.
 63. Smith AC. The pulmonary toxicity of nitrosoureas. *Pharmacol Ther* 1989; 41: 443-60.
 64. Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J* 2014; 44: 523-7.
 65. Hagmann SG. Alveolitis and lung fibrosis following therapy with chlorambucil. [Article in German] *Prax Klin Pneumol* 1984; 38: 108-11.
 66. Segura A, Yuste A, Cercos A, López-Tendero P, Gironés R, Pérez-Fidalgo JA, et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 894-7.
 67. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1851-6.
 68. Pagano L, Caira M, Rossi G, Tumbarello M, Fanci R, Garzia MG, et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol* 2012; 91: 767-74.
 69. Rosenow EC 3rd, Wilson WR, Cockerill FR 3rd. Pulmonary disease in the immunocompromised host. 1. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 473-87.
 70. Borie R, Wislez M, Antoine M, Cadranet J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung. *Respiration* 2017; 94: 157-75.
 71. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, Wotherspoon AC, Müller-Hermelink HK, Adam P, et al. *Chlamydia psittaci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol* 2006; 209: 344-51.
 72. Adam P, Czapiewski P, Colak S, Kosmidis P, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Prevalence of *Achromobacter xylosoxidans* in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in different regions of Europe. *Br J Haematol* 2014; 164: 804-10.

Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu

Yasemin Karabacakoğlu

Anoreksi

Kanser hastaları hayatlarının son dönemlerinde ciddi semptom yükü yaşamaktadır. Yorgunluk, ağrı ve anoreksi (iştahsızlık) en çok görülen semptomlar arasındadır (1,2). Anoreksi; kilo kaybıyla olan ya da olmayan iştah kaybı olarak tanımlanır. Yeni tanı almış kanser hastalarının yarısında ve ileri evre kanser hastalarının %26.8–57.9'unda anoreksi görülmektedir. Kansere bağlı anoreksi önemli bir klinik problemdir. Hastaların beslenme durumunu ve yaşam kalitesini (QoL) olumsuz yönde etkiler ve sağlık kaynakları üzerindeki yükü arttırır. Ayrıca profesyonel sağlık bakımına duyulan ihtiyacı artırbileceği için hem hastaları hem de hasta bakımını üstlenen kişileri yıpratıcı bir sürece yol açmaktadır. Tüm bunların dışında anoreksiya sağ kalım için bağımsız prognostik faktörlerden biridir. Bu nedenle onkolojik hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken bir semptomdur (3).

Anoreksi yeme davranışını kontrol eden fizyolojik mekanizmalardaki değişikliklerle ilişkili bir dizi semptomdan (bulantı-kusma, gıdalardan tikslenme, erken doyma, tat ve koku almada değişme) kaynaklanır. Bu semptomların en az birinden yakınan hastalar anoreksik olarak tanımlanabilir. Ayrıca hem depresyon-psikolojik rahatsızlıklar hem de ağrı ve yutma güçlüğü patogeneze katkıda bulunabilir (4).

Kanser anoreksisinde; hormonların (örn. leptin), nöropeptidlerin (örn. nöropeptid Y), inflamatuvar sitokinlerin [(örn. interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve nörotransmitterler (örn. serotonin ve dopamin)] aracılık ettiği enerji alımını düzenleyen sinyal yollarındaki değişiklikler bulunur. Hormon ve inflamatuvar

sitokinlerin dahil olduğu periferel sinyaller, iştahı stimüle eden nörotransmitterlerin (örn. nöropeptid Y ve Agouti ilişkili peptid) ve iştahı inhibe eden nörotransmitterlerin (opiomelanokortin ve kokain amfetamin ilişkili faktör) dengesinde etkisi olan hipotalamustaki arkuat nükleusa gönderilir ve gıda alımında değişiklikler olur (5).

Kanser hastalarında anoreksi tanısı koyabilmek için başlıca iştah ve iştahla ilgili semptomların kapsamlı bir değerlendirmesine dayalı anketler geliştirilmiştir. En sık kullanılan 'Functional Assesment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT)' anketi ve 'North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Anorexia/Cachexia' anketidir. Her iki anket de kanserli hastalarda anoreksinin kantitatif ve kalitatif bir değerlendirilmesini sağlar (4).

Kilo Kaybı, Malnutrisyon, Sarkopeni

İstemsiz kilo kaybı kanser hastalarında sık görülür, kanser tedavisine intoleransa, QoL ve sağ kalımda azalmaya neden olur. Anoreksiya genellikle inflamatuvar süreçler, insülin rezistansı ve protein turnover hızında artış ile ilişkilidir. Kaşeksi tanısında kilo kaybı kriterlerden biridir ancak kaşeksinin fiziksel fonksiyonlar üzerindeki etkisi sadece kilo kaybı ile açıklanamaz (6).

Kilo kaybı diyebilmek için önerilen kriterler şunlardır (7):

- Son 6 ayda $> \%5$ kilo kaybı (basit açlık); ya da
- Vücut kitle ağırlığı (VKA) $< 20 \text{ kg/m}^2$ ve kilo kaybı $> \%2$; ya da
- Sarkopeni ile uyumlu apendiks iskelet kasi indeksi (erkeklerde $< 7.26 \text{ kg/m}^2$; kadınlarda $< 5.45 \text{ kg/m}^2$) ve $> \%2$ kilo kaybı

Malnutrisyon; enerji, protein ve diğer besin kaynaklarının yetersiz, fazla veya dengesiz olduğu beslenme durumu olarak tanımlanır. Bunun sonucunda doku/vücut kitlesinde ve fonksiyonlarında kayıplar ortaya çıkar. Son 6 ay içinde $\%10$ 'dan fazla ya da son 1 ay içinde $\%5$ 'den fazla istenmeyen kilo kaybı malnutrisyon riski ile ilişkilidir. Malnutrisyonu olan hastalarda her zaman kaşeksi bulunmazken, kaşektik hastalar malnutrisyondan muzdariptir (8).

Sarkopeni; kas kitlesi ve kas gücünde kayıp ile karakterizedir. Primer olarak yaşlılık hastalığı olmasına rağmen inflamatuvar hastalıklar, malnutrisyon, kaşeksi ve endokrin bozukluklar gibi durumlarda da görülebilir. Kas kitlesinin kaybı kaşeksinin özelliklerinden biridir buna karşılık çoğu sarkopenik hasta kaşektik değildir. Kilo kaybı olmayan, anoreksik olmayan, ölçülebilir sistemik inflamatuvar yanıtı olmayan kişiler sarkopenik olabilir. Akut inflamatuvar stres durumlarından sonra sarkopeni gelişebilir ya da artabilir fakat sarkopenideki inflamatuvar durum kaşeksi tanımlamasını karşılamaz (4).

Kaşeksi

Yıllar içinde araştırmacılar tarafından çeşitli erilerde bulunulmuş ve kaşeksi tanımı zaman içinde gelişmiştir. Geçmiş erelerde %10'dan fazla istem dışı kilo kaybı kanser kaşeksisi olarak kabul edilmiştir. Ancak kanser hastalarında, kanser kitlesinin hacminde büyüme ve ödem gibi kilo artışına sebep olabilecek durumlar görülebilir (9). Bu nedenle tek başına vc ağırlığı kullanılması kaşeksi tanısını maskeleyebilir.

Kaşeksi Konsensus Konferansı'nda önerilen tanımlama şu şekildedir: 'Kaşeksi; altta yatan hastalık ile ilişki ve kas kaybı (yağsız vc kitlesi kaybı ile birlikte olan ya da olmayan) ile karakterize kompleks metabolik bir sendromudur. Kaşeksinin ne çıkan klinik özelliği erişkinlerde kilo kaybı, çocuklarda büyüme geriliğidir. Anoreksi, inflamasyon, insülin direnci ve artmış kas protein yıkımı kaşeksi ile ilişkilidir. Kaşeksi açlıktan, yaşa bağlı kas kaybından, primer depresyondan ve hipertiroidizmden farklı bir durumdur ve artmış mortaliteye neden olur (10).

Bir diğer öneriye göre kaşeksi tanısı koymak için yağsız vc kitlesi kaybı ile birlikte olan ya da olmayan kilo kaybına ek olarak aşağıda bahsedilen beş kriterden  karşılanmalıdır (11).

- Anoreksi,
- Kas güçsüzlüğü,
- Yağsız kas kütlesinde azalma,
- Yorgunluk,
- Biyokimya testlerinde anormal değerler (sistemik inflamasyonu işaret eden anemi, CRP artışı, düşük albümin düzeyi vb.)

Daha sonra uluslararası uzmanlardan oluşan bir grup tarafından kanser kaşeksisi 'Geleneksel beslenme desteği ile tamamen tersine çevrilemeyen, ilerleyici fonksiyonel bozukluğa yol açabilen, devam eden iskelet kas kitlesi kaybı (yağ kütlesi kaybı olan veya olmayan) ile karakterize multifaktöriyel bir sendrom' olarak yeniden tanımlanmıştır (12).

Ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak kaşeksi; zayıflamaya, immün sistemde bozukluğa ve metabolik disfonksiyona yol açar. Bunların sonucu olarak da kaşekşi; kanser hastalarında bozulmuş fiziksel fonksiyonlar, antikanser tedavi başarısızlığı, tedaviye bağlı artmış toksisite, düşük QoL ve düşük sağ kalım ile ilişkilidir (7).

Birçok klinisyen için kaşeksi, kilo kaybı, malnutrisyon ve sarkopeni i içe geçmektedir. Ancak bunlar birbirlerinden farklı klinik durumlardır. Örneğin kas kaybı, kaşeksi için spesifik değildir. Yaşlanma, açlık ve malnutrisyon, uzamış yatak istirahati ve fiziksel inaktivite, denarvasyon da segmental ya da sistemik kas atrofisi ile ilişkilidir. Kaşeksi

bu nedenle kas tüketiminin diğer nedenlerinden ayırt edilmelidir (4). Başka bir açıdan bakıldığında da çoğu kaşektik hastada kilo kaybı ya da kas kitlesinin kaybı, kaşeksinin görünen yüzü olabilir. Ancak kaşekside altta yatan ve kilo kaybından daha önce ortaya çıkan, henüz yeterince anlaşılammış birçok metabolik değişiklik mevcuttur.

Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu

Kanser anoreksi-kaşeksi sendromu (KAKS); hem anoreksi hem de kaşeksiyi kapsayan kompleks metabolik bir sendromdur. Literatürde KAKS ile kanser kaşeksiyi birbiriyile aynı anlamda kullanılmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği gibi, geleneksel beslenme desteği ile tamamen tersine çevrilemeyen, ilerleyici fonksiyonel bozukluğa yol açabilen, devam eden iskelet kas kitlesi kaybı (yağ kütlesi kaybı olan veya olmayan) ile karakterize multifaktöriyel bir sendromdur (12).

Epidemiyoloji

Yutma bozuklukları ve mukozite bağlı olarak kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilen özafagus, akciğer ve baş-boyun kanserlerinde KAKS riski daha yüksektir. İnsidans, kanser tipine bağlı olarak farklılık gösterir; meme kanseri, akut nonlenfositik lösemi ve sarkomlarda düşük iken, özellikle gastrik ve pankreatik kanserlerde anlamlı derecede yüksektir (13). Bazı kaynaklarda kanser kaşeksi prevalansının tümör tipine bağlı olmak üzere %50–80'e kadar çıktığı, KHDAK hastalarında ise hastalığın tüm seyri boyunca %60'a ulaştığı belirtilmiştir (14). Özellikle yaşamın son 1–2 haftalık süresinde prevalans %86'ya kadar yükselebilir (15). Ayrıca KAKS, kanser ilişkili ölümlerin %30'unda doğrudan sorumludur (7).

Patofizyoloji

Kanser anoreksi-kaşeksi sendromu patofizyolojisi; azalmış gıda alımı ve hiperkatabolizmanın birleşimiyle ortaya çıkan negatif protein ve enerji dengesi ile karakterizedir.

Azalmış gıda alımının iki olası nedeni olduğu düşünülmektedir. Birincisi; tümör dahil periferik dokulardan gelen pro-inflamatuar sinyallerin, hipotalamustaki pro-opiomelakortin nöronlarının aktivitesini artırması ve anoreksi ile sonuçlanan gıda alımını azaltmasıdır. Anoreksi gelişmesine önemli ölçüde katkıda bulunan diğer bir neden de 'ikincil beslenme etkisi belirtileri' (secondary nutrition impact symptoms-NIS) olarak adlandırılan semptomlardır (disfaji, erken doyma, bulantı, mukozit, konstipasyon-diare, ağrı, yorgunluk gibi). Kanserinin kendisinden veya verilen tedaviden kaynaklanan bu semptomlar, değişen metabolizmaya ek olarak gıda alımında azalmaya neden olabilir ve durumu daha da kötüleştirebilir (16).

Hiperkatabolizmaya; sistemik inflamasyon, tümörün direk metabolizması ve/veya tümör ilişkili diğer etkiler sebep olmaktadır. Tümör dokusu direkt etki ile [(protein indükleyici faktör (PIF) ve lipid mobilize edici faktör (LMF) aracılığıyla)] proteolizis, lipoliz, glukoneogenesis ve insülin direncine neden olur (17). Ayrıca uzamış yüksek doz kortikosteroid tedaviler ve hipogonadizm de katabolizmaya katkıda bulunabilir (7). Fare modellerinde yapılan çalışmalarda; Fn14 (tumour necrosis factor receptor superfamily member 12A) ve TWEAK (tumour necrosis factor-related weak inducer of apoptosis) üzerinden sinyal gönderimi, 5` adenosin monofosfat-aktif protein kinazın inaktivasyonu ile beyaz adipoz dokudan enerji harcanması ve paratiroid hormon ilişkili peptid aracılığıyla hipermetabolizma gelişmesi gibi kaşeksi ile sonuçlanan çeşitli moleküler ve enzimatik yollar tanımlanmıştır. Altta yatan bu karmaşık faktörler hastalığın klinik belirtilerinde ve sonuçlarında çeşitlilik olarak karşımıza çıkmaktadır (18). Kanser anoreksi-kaşeksi sendromu sebep olan patolojik mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılmamış olsa da en çok bilgi sahibi olunan konular; gıda alımındaki azalma, sistemik inflamasyon, kas ve yağ dokusundaki değişiklerdir (16).

Kanser kaşeksinin ayırt edici özelliklerinden biri sistemik inflamasyondur. Kanser progresyonu esnasında proinflamatuvar sitokin aktivitesi artar ve buna paralel olarak CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinleri (AFP) düzeyleri yükselir (19). Akut faz proteinlerinin artan üretimi sonucu amino asit ihtiyacı artar ve bu durum kas katabolizması ile kompanse edilmeye çalışılır.

Kaşeksi, genellikle proinflamatuvar [örn. TNF- α , IL-1, IL-6, interferon-gamma (IFN)- γ] ve anti-inflamatuar sitokinler (örn. IL-4, IL-12, IL-15) arasındaki dengesizliklerin sonucu olarak ortaya çıkar. TNF- α , IL-1, IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler kan beyin bariyerini geçer ve beyin endotel hücrelerinden iştahı etkileyen maddelerin salınımına neden olurlar. Bu sitokinler kanser kaşeksisine katkıda bulunan kas, karaciğer ve yağ dokudaki metabolik yolları da değiştirir. Bu sitokinlere kısaca bakacak olursak;

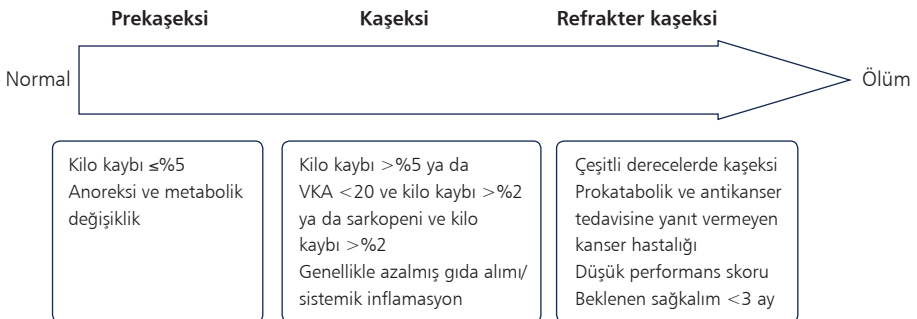
TNF- α (kaşektin olarak da isimlendirilir); protein ve lipid sentezi-yıkımı, glukoneogenesis ve ayrıştırıcı proteinlerin ekspresyonu gibi kanser kaşeksisine ilgili çeşitli mekanizmalarda rol oynar. Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolağını aktive ederek iskelet kaslarının erimesini artırır. IL-1'in de kaşekside yükseldiği ve TNF- α benzeri etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IL-1 kaşektik hastalarda, triptofanın plazma konsantrasyonunu yükseltir. Bu da erken doyma ve açlık hissinin bastırılmasına neden olan serotonin düzeyini artırarak anoreksiye yol açar. Kaşektik kanser hastalarında dolaşımdaki seviyesinin artmış olduğu gösterilen bir diğer sitokin IL-6'dır (5). IL-6, kas erimesinde etkisi olan signal transducer and activators of transcription-3 (STAT3) aktivasyonu yapabilir (20). IL-6 ailesinin bir üyesi olan lösemi inhibitör faktör de kaşeksi patogeneğinde tanımlanmıştır. Çalışmalarda patogeneizde tanımlanan bu

sitokinlerin KAKS gelişiminde ayrı ayrı rol oynadıkları fakat kaşekside görülen etkilerden hep birlikte sorumlu oldukları gösterilmiştir (5).

Kaşeksinin majör klinik etkisi kas kaybıdır. Normal şartlar altında protein sentezi ve yıkımı arasında hassas bir denge vardır. Tümör progresyonu sırasında bu denge ciddi olarak bozulmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, özellikle TNF- α and IL-1 kan katabolizmasında önemli rol oynar. Aynı zamanda anabolik yanıtta yolaklar da etkilenmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında anabolik özellikteki insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1)'in dolaşımdaki düzeyleri azalmış bulunmuştur. Kanser kaşeksisinde ilginç bir özellik de progresif olarak beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşmesidir. Kahverengi yağ dokusunda dönüşümün tümör dokusu tarafından yapıldığı düşünülmektedir. Kahverengi yağ dokusu mitokondriden yüksek bir dokudur. Mitokondriler ile karakterize olan kahverengi yağ doku ATP üretimi sırasında elektrokimyasal gradyanı ayrıştırarak doğrudan termogenezi teşvik eden yüksek düzeyde uncoupling protein-1 (UCP-1) salgılar. Beyaz ve kahverengi yağ doku genellikle birbirlerine karşıt olarak çalışırlar. Beyaz yağ doku hücre içinde enerji birikiminden sorumludur, kahverengi yağ doku ise ısı üretimi üzerinden enerji dağılımından sorumludur. Ayrıca kahverengi yağ dokuya dönüşüm kaşektik hastalarda yaygın olarak artan enerji harcamasına katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (16).

Kaşeksi Evreleri

Kanser anoreksi-kaşeksi sendromu devam eden kilo kaybı derecesi ile birlikte enerji depolarının ve vücut proteininin (VKA) tükenme derecesine göre sınıflandırılabilir. Prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi olarak 3 ayrı fakat birbiriyle devamlılık gösteren aşamalarda ilerleyebilir (**Şekil 1**) (12). Hastaların tüm evrelerden sırayla geçmesi gerekmez fakat hastalığın ilerlemesi düşük QoL ve sağ kalımı önemli derecede etkileyen tedavi dirençli son evreye yol açmaktadır (21).



Şekil 1: Kaşeksi evreleri (12 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Prekaşeksi; son 6 ay içinde \leq %5 istenmeyen kilo kaybı, kronik ya da rekürren sistemik inflamatuvar yanıt [örn. artmış serum C-reaktif protein düzeyi (CRP)] ve anoreksi ya da anoreksi ilişkili semptomlar varlığı olarak tanımlanır. Kaşeksi tanımlaması; son 6 ay içinde kilo kaybı $>$ %5 (basit açlık yokluğunda) ya da VKA $<$ 20 kg/m² ve devam eden kilo kaybı $>$ %2 ya da sarkopeni ve devam eden kilo kaybı $>$ %2 şeklinde-dir. Refrakter kaşekside ise prokatabolik ve antikanser tedavisine yanıt vermeyen kanser hastalığı mevcuttur, hastaların performans skoru düşüktür (WHO skor 3–4) ve beklenen yaşam süresi 3 aydan kısadır (12,21). Bu evrede birincil odak semptom yönetimi ve genel bakım olmalıdır (22).

Kaşektik Hastaların Değerlendirilmesi

Tüm kanser hastaları hastalığın başlangıcında ve daha sonrasında periyodik olarak kilo kaybı açısından sorgulanmalı ayrıca, kilo kaybı olup olmadığı fark etmeksizin de malnutrisyon açısından değerlendirilmelidir. Kaşektik kanser hastaları VKI ($<$ 20 kg/m²) ve kilo kaybı yüzdesi (1 ay içinde $>$ %10 ya da son 6 ay içinde $>$ %5 kilo kaybı), gıda alımını etkileyen semptomlar (NIS), QoL, fiziksel fonksiyonlar, biyolojik belirteçler (albümin $<$ 3.2 g/dL, prealbümin $<$ 10 mg/dL CRP $>$ 5 mg/L, transferrin $<$ 100 mg/dL kötü beslenme durumunu ve artmış inflamasyonu gösterir) enerji harcanması ve vücut kompozisyonu değerlendirmesi kaşeksi evrelendirmesi ve tedavi yaklaşımı için gereklidir (9,17).

Tedavi

Akciğer kanserinde görülen anoreksi-kaşeksiyi tedavi etmenin en etkili yolu altta yatan akciğer kanserini tedavi etmektir (23,24). Tüm hastalara optimum onkolojik ve genel tıbbi tedavi gerekir. Hastaya yapılacak erken müdahale kaşeksi geliştikten sonra geri çevirmeye çalışmaktan daha kolaydır. Kanser anoreksi-kaşeksi sendromlu hastalarda kas kaybı ve kalori alımında azalmanın nedenleri multifaktöriyel olduğu için kaşeksiye yönelik klinik değerlendirme ve hastalığın yönetimi; beslenmeye, oral alımda azalmaya neden olan semptomlara, vücut ağırlığı ve kompozisyonuna ve metabolik anormalliklerin belirlenmesine odaklanmalıdır. Bu şekilde çok yönlü yaklaşımın kilo ve kas kaybını tersine çevirmede veya dengelemede etkili olması beklenmektedir.

Non-farmakolojik Yaklaşımlar, Semptomatik Tedavi ve Nutrisyonel Destek

Orofarengeal kandidizis gibi anoreksinin geri döndürülebilir nedenleri saptanmalı

ve uygun tedavi verilmelidir. Ayrıca tedavi gıda alımını engelleyen semptomların (ağrı, konstipasyon, bulantı-kusma, oral mukozit, dispne, depresyon) yönetimini de içerir. Örneğin; erken doyma hissini azaltmak için yemeklerden önce 10 mg metoklopramid kullanılabilir. Metabolik anormallikler (hiperkalsemi ve hiponatremi), tiroid fonksiyon bozuklukları ve hipogonadizm gibi endokrinolojik patolojiler değerlendirilmelidir. Hastalara uygun egzersiz programı oluşturulabilir (24). Nutrisyonel destek; diyet önerileri, nutrisyonel suplement takviyesi ve enteral diyeti kapsamaktadır. Hastanın az ve sık yemesi, sevdiği ve yutma fonksiyonuna uygun yemeklerin tercih edilmesi, ağır kokulardan kaçınılması önerilebilir. Enerjiden zengin yüksek protein içerikli diyet kiloyu stabilize etmede yardımcı olabilir. Oral nutrisyonel desteklerin yetersiz beslenen/beslenme riski taşıyan kanserli hastalarda QoL ve gıda alımını artırdığı ancak mortalite üzerinde olumlu etkileri olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca kansere bağlı kaşeksi tedavisinde mineral, vitamin, protein ve diğer takviyelerin klinik uygulama için yeterli kanıtı bulunmamıştır (3). Yaşamının son günlerini yaşayan kanser hastaları için ise National Comprehensive Cancer Network (NCCN) palyatif bakım rehberindeki öneriler **Tablo 1**'de verilmiştir (25).

Tablo 1: NCCN Rehberi-Palyatif Bakım Versiyon 1.2019

- Anoreksi-kaşeksi şiddeti değerlendirilmeli, geri çevrilebilir nedenler tedavi edilmeli
- Anoreksi ve kaşeksi semptomlarının hasta ve aile için önemi değerlendirmeli, önemli ise kısa süreli kortikosteroid tedavisini düşünmeli.
- Hastada yeme bozukluğu varsa psikiyatrik konsültasyon yapılmalı
- Hasta ve yakınları tedavi seçeneklerinin risk ve yararları hakkında bilgilendirilmeli
- İştah artırıcılar değerlendirilmeli
- Hastanın tercihlerine ve hedeflerine odaklanılmalı
- Beslenme desteğinin kesilmesinin duygusal yönleri açısından hasta ve yakınlarına eğitim ve destek sağlanmalı
- Hasta ve yakınları son evre hastalığın doğal seyri ve aşağıdaki konular hakkında bilgilendirilmeli:
 - Açlık ve susuzluk yokluğunun ölmekte olan hastalarda normal olduğu,
 - İleri evre hastalıkta nutrisyonel desteğin kilo kaybını geri çeviremeyeceği,
 - Yapay beslenme ve hidrasyonun sıvı yüklenmesi, enfeksiyon ve ölümlü hızlandırma gibi riskleri olduğu,
 - Ağız kuruluğu gibi semptomların ufak müdahaleler ile tedavi edilebileceği (ağız bakımı, küçük miktarlarda sıvı alımı gibi),
 - Enteral veya parenteral beslenmenin kesilmesinin ya da ara verilmesinin semptomlarda şiddetlenmeye neden olmayacağı hatta bazı semptomlarda iyileşmeye sebep olduğu

Farmakolojik Tedaviler

KAKS tedavisinde ideal ilaç; iştahi, vücut ağırlığını, QoL'ı artırmalı, kanser tedavisine etki etmemeli ve yeterli tolerans profiline sahip olmalıdır.

Megestrol Asetat (MA) ve Medroksiprogesteron (MPA): Sentetik, oral progesteron türevleridir. MA iştahi arttırmak ve kansere bağlı anorekside vücut ağırlığını artırmak için kullanılmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir bununla birlikte farelerde iştah açıcı etkisi olan nöropeptid γ 'in sentezini, taşınmasını ve salınmasını uyardığı düşünölmektedir. Medroksiprogesteronun da benzer şekilde iştahi ve gıda alımını artırdığı gösterilmiştir. Bu etkileri olmakla birlikte kas kitlesi, QqL ve sağ kalım üzerine etkileri gösterilmemiştir (21). Medroksiprogesteronun yaptığı kilo artışının nedeni kastan ziyade ağırlıklı olarak yağ ya da sıvı artışına bağlıdır. 2013 yılında yapılan Cochane derlemesinde MA kullanan hastalarda dispne, ödem, impotans ve tromboembolik olaylar sık olup, özellikle yüksek dozlarda ölümler artmıştır. İştahsızlığın ön planda olduğu hastalarda kullanılması düşünölebilir ancak hastalar olası yan etki ve mortalite hakkında bilgilendirilmeli, tedavi düşük dozlarla başlanmalı ve yanıt yakından gözlenmelidir. Kilo artışı için optimal doz 400 mg/gün, iştaha artışı için ise 160 mg/gün olarak bildirilmiştir (26).

Glokokortikoidler: (deksametazon 4 mg/gün ya da prednizon 10–20 mg/gün) İştah ve yorgunluk üzerine kısa dönem olumlu etkisi olmakla birlikte yağsız vücut kitlesi üzerine etkisi hiçbir çalışmada gösterilmemiştir. Glukokortikoidler içinde, düşük mineralokortikoid aktivitesi nedeni ile, en uygun ajan olan deksametazon kullanılsa bile kandidiazis, ödem, cushinoid görünüm, depresyon ve anksiyete gibi yan etkiler sık görölebilmektedir (26). Bu yan etkiler nedeniyle en fazla iki hafta kullanılmalıdır (7). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalara ve etkisinin hızla başlamasına dayanarak yaşamının sonuna yaklaşmış hastalarda kısa süreli kullanımı önerilebilir.

Anabolik Steroidler: KAKS'ta çalışması olan anabolik steroidler şunlardır: oksimetolon, oksandralon, nandrolon ve fluoksimesterondur.

Kannabinoidler: Dronabinol (5–20 mg/gün) ve nabilon gibi kannabinoidler antiemetiklere yanıt vermeyen kemoterapi ilişkili bulantı tedavisinde onaylanmıştır ancak kanser kaşeksisindeki yararına yönelik herhangi bir kanıt yoktur (26).

Dokosaheksaenoik Asit (DHA) ve Eikosapentaenoik Asit (EPA): Omega-3 ailesinin üyesi olan yağ asitleridir. EPA ve DHA; PIF (proteolizis indökleyci faktör), TNF-A ve IL-6'yı inhibe ederek sistemik inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır. Kolon kanserli fare modelinde EPA'nın anti-kaşektik özellikleri olduğu ve ileri evre pankreatik kanserlerde vücut ağırlığı stabilizasyonu ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Yine aynı çalışmada EPA içeren desteklerin yağsız vücut ağırlığını ve QqL'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (27). Ancak daha sonra yapılan üç sistematik derlemede EPA kanser

kaşeksisinde etkisiz bulunmuştur (28–30). Daha yakın dönemde yapılan iki küçük randomize kontrollü çalışmada DHA açısından zengin olan balık yağının KHDAK'nda birinci basamak kemoterapi başlangıcında kilo ve kas kitlesinde artış sağladığı gösterilmiştir (31,32).

Talidomid: TNF- α , NF κ B, proinflamatuvar sitokinleri ve COX-2'yi down-regule eden bir sitokin inhibitörüdür. Randomize kontrollü bir çalışmada kilo kaybını azalttığı, yağsız vücut kitlesini ve fiziksel fonksiyonların iyileşmesine yol açtığı gösterilmiştir (33). Daha sonra yayınlanan bir Cochane derlemesinde ise talidomid klinik kullanımında yetersiz bulunmuştur (34). Talidomid ve cinobufagin kombinasyonunun, akciğer kanserli kaşektik hasta grubunda etkilerini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, bu kombinasyon tedavisinin QoL ve nutrisyonel durumu iyileştirdiği, bu nedenle KAKS tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir (35).

Melatonin: İmmunomodülatör olarak etki gösteren melatonin, TNF üretimini azaltır. İleri evre KHDAK hastalarında kaşeksiyi azalttığı bildirilmiştir (36). Ancak daha yeni tarihli bir çalışma; plasebo ile karşılaştırıldığında melatoninin QoL, iştah ve kilo üzerinde iyileştirici etkisi olmadığını göstermiştir (37).

Enobosarm: Nonsteroidal, selektif androjen reseptör modülatörüdür (SARM). Kanser hastalarındaki kas kaybı ve kaşeksinin önlenmesi ve tedavisi için geliştirilmekte olan bir ajandır. SARM'lar geleneksel anabolik ajanlarla görülen yan etkiler olmadan yağsız vücut kitlesini ve dolayısıyla kas kitlesini artırma potansiyeline sahiptir. Faz 3 çalışmasından (POWER 3) elde edilen tam sonuçların yayınlanması beklenmektedir (38).

Beta2-Agonistler: Espindolol; santral 5-HT1a ve parsiyel β 2 reseptör agonist etkisi olan yeni bir nonselektif β bloker ajandır. İleri evre kolon kanseri ve KHDAK ilişkili kaşeksisine olan hastalarla yapılan faz 2 çalışmada (ACT-ONE) kilo vermeyi önemli ölçüde tersine çevirdiği, yağsız vücut kitlesini artırdığı ve yağ kitlesini koruduğu gösterilmiştir. Ancak espendololun etkinliğinin kanıtlanması için faz 3 çalışmalara ihtiyaç vardır (39). Ayrıca araştırmacılar iskelet kasları için yüksek selektivite gösteren ve düşük toksik etkisi olan formoterole de odaklanmışlardır. Formoterol ile yapılan deneysel çalışmalarda kalp kasını etkilemeden kas erimesini düzelttiği gösterilmiştir. Cesaret verici sonuçlar bulunmuş olsa da kanser kaşeksisine tedavisinde kullanılabilmesi için daha geniş ve kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Melanokortin-4 (MC-4) Antagonistleri: Santral melanokortin sistemi beslenme alışkanlıklarında, büyümede ve metabolik olaylarda önemli rol oynar. Hayvan modellerinde yapılan çalışmada kaşekside görülen gıda alımı azalması ve enerji harcanmasında artışa karşı umut vadeden bir molekül olmuştur (40). Buradan yola çıkarak MC-4 antagonistleriyle yapılan çalışmalarda potansiyel yan etkileri yanında sağ

kalım ve QoL üzerindeki etkilerinin az olduğu ve bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiği savunulmaktadır (41,42).

Antiserotonerjik Ajanlar: Siproheptadin aynı zamanda antihistaminiktir, KAKS'taki etkinliği klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır. Profitizen de antiserotonerjik diğer bir ajan olup diğer nedenlere bağlı olan anoreksinin tedavisinde kullanılmaktadır fakat kanser hastalarında çalışması yoktur (17).

Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİD): Sistematik bir derlemede NSAİD'lerin vücut ağırlığını ve yağsız vücut kitesini artırdığı ancak klinik çalışmalar dışında kullanımı için yeterli kanıt olmadığını belirtmiştir (43). NSAİD'ların da dahil olduğu multimodal tedavi yaklaşımı ile ilgili yapılan ve ön sonuçları açıklanan faz 2 çalışmasında (pre-MENAC) inkübrabl akciğer ve pankreas kanserli hastalarda standart kola göre kilo artışı sağladığı gösterilmiştir. Bu pozitif sonuçlar neticesinde faz 3 alışması (MENAC) başlatılmıştır ve halen devam etmektedir (44).

Bortezomib: Olası tedavi hedefleri içinde ubiquitin proteozom sistemi gibi proteolitik yolların inhibisyonu da araştırılmış, fakat selektif proteozom ve NFκB inhibitörü olan bortezomibin şimdiye kadar kanser ilişkili kas kaybında olumlu bir etkisi gösterilmemiştir (45).

Bimogrumab: Son yıllarda iskelet kası regülasyonu üzerine negatif etkisi olan miyostatin ve aktivin tip II B reseptör (ActRIIB) yolağını hedef alan ajanlar üzerinde de çalışılmaktadır. Deneysel kanser kaşeksisinde ActRIIB reseptörlerinin blokajı ile kas erimesinin önüne geçildiği, kas gücünün arttığı, tümör büyümesini etkilemeden

Tablo 2: Ghrelinin anoreksi-kaşeksi ile ilgili fizyolojik etkileri*

- İştah ve gıda alımını artırır
- Oreksijenik mediatörlerin salımını stimüle eder. (örn nöropeptid-Y)
- Santral ve periferel olarak hipotalamusu stimüle eder
- Beyaz adipositleri aktive eder, kahverengi adipositleri inaktive eder
- Sempatik sinir sistemini inhibe eder
- Miyosit farklılaşmasını ve myoblast hücre kültürlerinde füzyonu destekler
- m TOR ve Akt sinyalizasyon yollarını aktive ederek kasları, açlık ve denervasyona bağlı atrofiden korur
- Ubiquitin-proteozom yolağını downregule eder
- İnflamasyonu azaltır
- IGF-1'in karaciğerde üretimini arttırır
- Gastrointestinal motiliteyi arttırır

*47 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir, ancak kanama nedeni ile çalışma sonlandırılmıştır. Bununla birlikte daha selektif bir ActRIIB antikoruna olan Bimagrumab (BYM338) gelişme aşamasında olup, akciğer ve pankreas kanseri olan hastalar üzerinde test edilmektedir (46).

Prokinetik Ajanlar: Metoklopramid ve sisaprid; antiemetik ve prokinetik etkisi olan antidopaminerjik ajanlardır. Yeme intoleransı ve bulantıya karşı etkili olabilirler. Kontrollü çalışmalarda anoreksi ve kilo kaybına etkileri olmadığı gösterilmiştir (17).

Ghrelin: Mide mukozasından salınan ghrelin, büyüme hormonu sekreter reseptör-1a (GHSR-1)'yı hedef alır. Birçok çalışma ghrelinin tüm etkilerini bu reseptör üzerinden yapmadığını fakat diğer alternatif reseptörlerin henüz tanımlanmadığını göstermiştir. Ghrelin uygulaması gıda alımını artıran ve enerji harcanmasını düzenleyen hipotalamusta bulunan arkuat nükleustaki reseptörleri aktive eder, ayrıca bu reseptörler perifer dokularda da eksprese edilir (18). Ghrelinin en önemli klinik etkisi anoreksiyi geriye çevirmesidir. Doz bağımlı olarak insanlarda ve farelerde gıda alımını artırır. Anoreksi-kaşeksideki fizyolojik etkileri **Tablo 2'**de özetlenmiştir (47). Ghrelinin kısa yarı ömrü (<30 dk) ve parenteral uygulama gereksinimi klinik yararlığını sınırlamıştır. Bu nedenle çalışmalar oral ghrelin mimetiklere yönelmiştir.

Anomorelin; kaşeksi tedavisi için geliştirilmekte olan, uzun yarı ömürlü (7 saat), oral, selektif bir ghrelin reseptör agonistidir (7). Kaşeksisini olan ileri evre KHDAC hastalarıyla yapılan faz 1, 2 ve 3 çalışmalarında (ROMANA 1-2-3); anomorelinin anoreksi semptom yükünü azalttığı, yağsız vücut kütlesi ve total vücut kütlesini arttırdığı, iştah ve QqL ölçütleri üzerinde pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hafif gastrointestinal semptomlar ve hiperglisemi gibi nadir görülen yan etkileri dışında iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğu, kanserin ilerlemesine ya da tedavi etkinliği üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (48). Bu çalışmaların ışığında anomorelin kanser anoreksi-kaşeksisinde yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (47).

DeneySEL kanser kaşeksisinde araştırmaların devam ettiği farklı moleküler mekanizmalara etkisi olan diğer olası yeni ajanlar ise şunlardır: Selumetinib (tümör süpresör aktivitesi ve IL-6 üretiminde inhibitör etkisi olan bir MEK inhibitörü), Ruxolitinib (oral, potent ve selektif JAK1/2 inhibitörü), Sunitinib (tirozin kinaz inhibitörü), etoksomir (spesifik karnitin palmitoil-transferaz-1 inhibitörü), PD98059 (ERK aktivasyonunu bloke etme etkisi olan MEK inhibitörü) (46).

KAYNAKLAR

1. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju129.

2. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 94-104.
3. Fangyuan Z, Aomei S, Yinghui J, Wanmin Q. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. *BMC Complementary Altern Med* 2018; 18: 1-9.
4. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics." *Clin Nutr* 2010; 29: 154-9.
5. Gangadharan A, Choi SE, Hassan A, Ayoub NM, Durante G, Balwani S, et al. Protein calorie malnutrition, nutritional intervention and personalized cancer care. *Oncotarget* 2015; 8: 24009-30.
6. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: Mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 601434.
7. Zhang H, Garcia JM. Anamorelin hydrochloride for the treatment of cancer-anorexia-cachexia in NSCLC. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1245-53.
8. Gorenc M, Kozjek NR, Strojjan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. *Reports Pract Oncol Radiother* 2015; 20: 249-58.
9. Dev R. Measuring cachexia—diagnostic criteria. *Ann Palliat Med* 2019; 8: 24-32.
10. Strasser F. Diagnostic criteria of cachexia and their assessment: decreased muscle strength and fatigue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 417-21.
11. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Guttridge DC. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-9.
12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
13. Terawaki K, Kashiwase Y, Uzu M, Nonaka M, Sawada Y, Miyano K, et al. Leukemia inhibitory factor via the Toll-like receptor 5 signaling pathway involves aggravation of cachexia induced by human gastric cancer-derived 85As2 cells in rats. *Oncotarget* 2018; 9: 34748-64.
14. Currow DC, Maddocks M, Cella D, Muscaritoli M. Efficacy of anamorelin, a novel non-peptide ghrelin analogue, in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and cachexia—review and expert opinion. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1-16.
15. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 17-29.
16. Sørensen J. Lung cancer cachexia: can molecular understanding guide clinical management? *Integr Cancer Ther* 2018; 17: 1000-8.
17. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascon P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 625-39.
18. Graf SA, Garcia JM. Anamorelin hydrochloride in the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: Design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2325-31.
19. Fearon K, Barber M, Falconer J, McMillan D, Ross J, Preston T. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 1999; 23: 584-8.
20. Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, Guttridge DC, Khuri S, Koniaris L, et al. STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One* 2011; 6: e22538.

21. Lucia S, Esposito M, Fanelli FR, Muscaritoli M. Cancer cachexia: from molecular mechanisms to patient's care. *Crit Rev Oncog* 2012; 17: 315-21.
22. Blum D, Stene GB, Solheim TS, Fayers P, Hjermsstad MJ, Baracos VE, et al. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model-a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol* 2014; 25: 1635-42.
23. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol* 2015; 54: 340-8.
24. Ferraro C Del, Grant M, Koczywas M, Dorr-Uyemura LA. Management of anorexia-cachexia in late stage lung cancer patients. *J Hosp Palliat Nurs* 2012; 14: 1-12.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 2.2019. NCCN. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf. Accessed Feb 19, 2020.
26. Del Fabbro E. Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 35: e229-e37.
27. Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-89.
28. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; 26: 294-304.
29. Mazzotta P, Jeney CM. Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008; 37: 1069-77.
30. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD004597.
31. Murphy R, Mourtzakis M, Chu Q. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1775-82.
32. Van Der Meij BS, Langius JAE, Spreeuwenberg MD, Sloomaker SM, Paul MA, Smit EF, et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: An RCT. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 399-404.
33. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: A randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540-5.
34. Reid J, Mills C, Cantwell MM, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: CD008664.
35. Xie M, Chen X, Qin S, Bao Y, Bu K, Lu Y. Clinical study on thalidomide combined with cinobufagin to treat lung cancer cachexia. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: 226-32.
36. Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, Barni S, Chilelli M, Mancuso M, et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *J Pineal Res* 1997; 23: 15-9.
37. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: A double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1271-6.

38. Crawford J, Prado CM, Johnston MA, Gralla RJ, Taylor RP, Hancock ML, et al. Study design and rationale for the phase 3 clinical development program of enobosarm, a selective androgen receptor modulator, for the prevention and treatment of muscle wasting in cancer patients (POWER Trials). *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 37.
39. Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhaskar K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, et al. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 355-65.
40. Dallmann R, Weyermann P, Anklin C, Boroff M, Bray-French K, Cardel B, et al. The orally active melanocortin-4 receptor antagonist BL-6020/979: A promising candidate for the treatment of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 163-74.
41. Scarlett JM, Marks DL. The use of melanocortin antagonists in cachexia of chronic disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 1233-40.
42. DeBoer MD. Update on melanocortin interventions for cachexia: Progress toward clinical application. *Nutrition* 2010; 26: 146-51.
43. Solheim TS, Fearon KC, Blum D, Kaasa S. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2013; 52: 6-17.
44. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Stene GB, Bye A, Johns N, et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8: 778-88.
45. Penna F, Bonetto A, Aversa Z, Minero VG, Rossi Fanelli F, Costelli P, et al. Effect of the specific proteasome inhibitor bortezomib on cancer-related muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 345-54.
46. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: Latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 369-82.
47. Prommer E. Oncology Update: Anamorelin. *Palliat Care Res Treat* 2017; 10: 1-6.
48. Currow D, Temel JS, Abernethy A, Milanowski J, Friend J, Fearon KC. ROMANA 3: A phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. *Ann Oncol* 2017; 28: 1949-56.

Akciğer Kanserinde Öksürük

Yasemin Karabacakoğlu

Öksürük günlük pratiğimizde oldukça sık karşımıza çıkan bir semptomdur. Öksürüğü olan ve diğer koşullardan ziyade akciğer kanseri ile ilgili vakaları belirlemek önemlidir. Ağır sigara içicilerde yeni ortaya çıkan öksürük, var olan öksürüğün karakter değiştirmesi ve/veyahemoptizinin (az miktarda, genellikle çizgi şeklinde) eşlik etmesi öksürük sebebi olarak akciğer kanserini akla getirmelidir. Bu amaçla yapılan değerlendirmelerde normal akciğer grafisi bulguları öksürüğün maligniteye bağlı olma olasılığını tamamen ortadan kaldırırsa da olasılığı belirgin şekilde azaltır. Maligniteyeözgün patolojik bir bulgu saptandığında ise öksürük nedeni olarak ilk sıradaki akciğer kanseri düşünölmelidir. Öksürük; akciğer kanserinde yaygın bir başlangıç semptomudur. Ancak birçok çalışma kronik öksürük ile başvuran hastaların yalnızca %2 ve daha azında akciğer kanserinin neden olduğunu göstermiştir (1). Akciğer kanserli hastalarda öksürük prevelansı ile ilgili yapılan çalışmalarda %31.5 ile %93 arasında değişen değerler saptanmıştır. Bu büyük fark; çalışmalarda öksürük değerlendirmesi için farklı metodların kullanılması ve hasta popölyasyonlarının heterojen olmasıyla açıklanmaktadır (2). Kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte prevelansın akciğer kanseri seyri boyunca değiştiği ve hastalığın son dönemlerinde hastaları daha fazla etkilediği düşünölmektedir (3). Ayrıca akciğer kanseri ameliyatlarından sonra da hastaların %24.7 ile %50'sinde öksürüğün ortaya çıktığı bildirilmiştir (4).

Öksürük akciğer kanserli hastalarda genellikle göz ardı edilebilen bir semptomdur (2,5). Ağrının aksine öksürük, terminal kanser hastalarında düzenli olarak değerlendirilen bir semptom değildir. Benzer şekilde akciğer kanserli hastalarda nefes darlığı ve tedavisi ile ilgili literatür bilgileri de gitgide artarken öksürük ve tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (6). Oysa ki ök-

sürük, günlük yaşamın fiziksel, psikolojik ve sosyal yönlerini etkiler; ağrı, yorgunluk ve dispneyi artırır. Terlemeye, uykusuzluğa ve inkontinansa neden olabilir. Tüm bu etkiler sonucunda hasta ve yakınlarında anksiyeteyi artırır, yaşam tarzında değişikliklere, sosyal izolasyona ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açar.

Akciğer Kanserinde Öksürük Mekanizması ve Nedenleri

Öksürük;inhalasyon ve aspirasyon yoluyla veya endojen maddeler tarafından reseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan bir reflekstir. Bu reseptörler farenksten terminal bronşiolle kade tüm hava yolunda yerleşmiştir. En duyarlı alanlar; larenks, karina ve bronşiyal dallanma noktalarıdır. Ayrıca öksürük reseptörleri özafagus, diafragma ve mide gibi ekstrapulmoner alanlarda da bulunur. Üç tip reseptör öksürüğün başlatılmasında rol oynamaktadır. Hızlı adapte olan iritan reseptörler; larenks ve trakeobronşiyal ağaçta bulunurlar. Sigara dumanı, amonyak, eter buharı, asit ve alkali solüsyonlar, hipotonik ve hipertoniksalin ve mekanik uyarılarla öksürüğün başlatılmasına aracılık ederler. C-fibril reseptörleri; larenks, bronş ve alveol duvarlarında bulunup asıl olarak bradikinin, kapsain, prostoglandinler ve asidik pH gibi kimyasal uyarılara duyarlıdır. Yavaş adapte olan gerilme reseptörleri ise öncelikle ekspirasyon ve inspirasyonun düzenlenmesinde görevlidirler fakat uyarıldıklarında öksürüğe neden olabilirler (7). Reseptörlerden kalkan uyarılar n. trigeminus, n. glossopharyngeus ve n.vagus tarafından santral sinir sistemindeki öksürük merkezine (medulla-oblangata'dakinukleustraktussolitarius) iletilir. Efferentimpulsarmedulladan ayrılıp n. vagus tarafından larenks ve trakeobronşiyal ağaca giderken, C3 ile S2 arasındaki frenik ve spinal motor sinirler interkostal kaslar, abdominal duvar, diyafram ve pelvik tabana giderek öksürüğü başlatır.

Öksürük mekanizmasında yukarıda belirtildiği üzere çeşitli reseptörler, nöral yollar ve uyarılar rol oynamaktadır. Farklı reseptörlerin genetik ve çevresel faktörlere göre eksprese edilme ve düzenlenme derecesi tam olarak bilinmemektedir. Özellikle, akciğer kanserli hastalarda öksürüğün altında yatan olası mekanizmalar çok az anlaşılmıştır (8). Ancak öksürük refleksinin santral sensitizasyon, periferalsensitizasyon veya inhibisyon mekanizmalarında bozulma olarak üç şekilde ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Akciğer kanserli hastalarda merkezi sensitizasyonun meydana gelip gelmediği bilinmemektedir. Fakat P maddesi (substance P), öksürük refleksinin merkezi hassasiyetinden sorumlu olabilir. Yine benzer şekilde merkezi inhibitör öksürük mekanizmaları henüz insanlarda araştırılmamıştır. Akciğer kanserli hastalarda bu yolların öksürüğe nasıl etki ettiği bilinmemektedir (9). Periferalsensitizasyonun ise akciğer kanserine bağlı öksürük mekanizmasında rolü daha iyi aydınlatılmıştır. Akciğer kanserinde öksürüğün olası periferik mekanizmaları ise komorbi-

diteler, çevresel faktörler, tedavi ve kanser ilişkili nedenler olarak değerlendirilebilir (10). **Tablo 1**’de akciğer kanserli hastalarda öksürüğün nedenleri gösterilmiştir (5).

Tümör yerleşimi, tümör histolojisi ve kanser evresi öksürük üzerinde etkilidir. Öksürük reseptörlerinin yerleşimine bağlı olarak parankimden ziyade santral havayolları tutulumunda öksürük daha fazla görülmektedir. Tümörün histolojik tipi tümörün yerleşimi ile ilişkili olduğundan skuamöz hücreli akciğer kanseri (SCC) ve küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) öksürük tanı anında daha sık karşımıza çıkmaktadır (1). Bununla birlikte, tümör histolojisi başka sebeplere bağlı olarak öksürük ile ilgili olabilir. İnvaziv müsinöz adenokarsinom örneğinde olduğu gibi yoğun balgam üretimine neden olan tümörlerde tümör tarafından salgılanan yüksek hacimdeki balgam büyük hava yollarına girip Aδ liflerini aktive ederek öksürüğün ortaya çıkmasını sağlar. Ayrıca bu tümörler diffüz yayılma eğiliminde oldukları için C liflerini tetikle-

Tablo 1: Akciğer kanserli hastalarda öksürük nedenleri*

Plevral hastalıklar-effüzyon, tümör
Akciğerin parankimal infiltrasyonu
Ana hava yolu veya endobronşial tümör
Radyasyon ya da kemoterapi sonrası
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik bronşit
Bronşiektazi
Perikardialeffüzyon
Kronik üst hava yolu öksürük sendromu
Gastroözofageal reflü (GÖR)
Astım
Lenfanjitiskarsinomatoza
Akciğer enfeksiyonları
Mikroemboliler
Trakeoözofageal fistül
Vokal kord paralizisi
Konjestif kalp yetmezliği
Postenfeksiyöz öksürük
Eosinofilik bronşit
Angiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi)
*5 no’lu kaynaktan uyarlanmıştır.

yerekörsük refleksini başlatabilirler (9). İleri evre akciğer kanserinde öksürüğün daha sık olduğu düşünölse de bu konu ile ilgili çok fazla kanıt yoktur. Yapılan bir çalışmada erken evrede %81.5, ileri evrede %84.1 oranında bulunmuş olup istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (11). Başka bir çalışmada da benzer şekilde evre ile öksürük prevalansı arasında ilişki bulunmamıştır (12).

Kanser ilişkili nedenler;tümör kitlesinin direk etkisi ve indirekt etkisi olarak da ikiye ayrılabilir. Tümörün direkt etkisi;ekstrinsik ya da intrinsik obstrüksiyon, atelektazi, özafagorespiratuar fistüller, lenfanjitiskarsinomatoza ve vena cava superior sendromudur. Tümörün indirekt etkisi ise plevralefüzyon, perikardialefüzyon, enfeksiyonlar, aspirasyon, bronşiektazi ve kanser tedavisiolarak sayılabilir (13,14). Akciğer kanserinde tedavi seçenekleri hastalığın tipine, evresine ve hastaya göre değışmekle birlikte cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir.Radyoterapinin neden olduğu radyasyon fibrozisi ya da daha nadir olmakla birlikte kemoterapiye bağlı pulmonertoksisite sebebiyle öksürük görülebilir (13). Kemoterapi ajanlarına bağlı pulmonertoksisite; interstisyel akciğer hastalığı ile sonuçlanan hızlı başlangıçlı ve pulmonerfibrozis ile giden geç başlangıçlı olarak ayrılabilir. Bu etkiler genellikle doz bağımlı olup radyoterapi ile birlikte daha da şiddetli olabilir. Radyoterapi de kemoterapiye benzer şekilde doza, süreye, önceden var olan akciğer hastalığına ve eş zamanlı steroid kullanımına bağlı olarak akut ya da kronik akciğer hasarı yapabilir (15). Dosetaksel, gemsitabin, erlotinib ve gefitinib; akciğer kanseri tedavisinde kullanılan ve öksürüğe yol açabilen kemoterapi ilaçlarına örnek olarak verilebilir.Ayrıca kanser cerrahisi sonrası en sık görülen respiratuar semptomlardan biri öksürüktür. Postoperatif öksürüğün; mediastinal lenf nodu rezeksiyonu, diafragmaelevasyonu, akciğer volüm kaybı ve gaströzefagealreflü ile ilişkili olduğu bilinmektedir (16).

Kanser dışı öksürük nedenleri arasında; ortak etyolojik faktör olan sigara ile ilişkili hastalıklar (örn. KOAH ve kalp yetmezliği gibi), astım ve GÖR sayılabilir (13). Ayrıca genel popölasyona göre akciğer kanseri insidansının daha yüksek olduğu interstisyelpulmonerfibrozis (İPF) de öksürük nedeni olarak karşımıza çıkabilir (17). Hastanın akciğer kanseri dışı hastalıkları için kullandığı bazı medikal tedavilerin (Trastuzumab, Metotreksat, Busulfan, Bleomisin, ACE inhibitörleri gibi) çeşitli mekanizmalarla öksürük yapabileceği unutulmamalıdır (13).

Akciğer Kanserinde Öksürük Değerlendirmesi

Akciğer kanserli hastalarda öksürük ile ilgili yapılan çalışmalarda ideal olarak valide edilmiş objektif ve subjektif öksürük değerdendirme araçlarını kullanmalıdır.Bu değerdendirmelerin kullanımı, akciğer kanserli hastalarda öksürük şiddeti, sıklığı, etkisi, zaman içindeki değışimi ve klinik ilişkilerini gösteren bir ölçüt sağlar.Öksürüğün ob-

jektif değerlendirmesinde 24 saatlik ambulatuvar öksürük izlemi kullanılır, subjektif olarak değerlendirmede kullanılan bazı ölçütler şunlardır (18):

- The Manchester Cough in Lung Cancer Scale (MCLC),
Öksürük şiddeti vizuel analog ölçeği (VAS),
- Hasta günlükleri,
- The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 and Lung Cancer Module-13 (EORTC QLQC30+LC 13)
- The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4
- Öksürüğe özel sağlık ilişkili yaşam kalitesi anketleri (The Leicester Cough Questionnaire (LCQ), Cough Quality of Life Questionnaire [CQLQ], the Chronic Cough Impact Questionnaire [CCIQ])

Harle ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan longitudinal gözlemsel çalışmada akciğer kanserli hastalar için bazı subjektif ve objektif öksürük değerlendirme araçlarının geçerliliği gösterilmiştir. Bunlar; öksürük şiddeti vizuel analog ölçeği (VAS), öksürük etkisini değerlendirmede MCLC ve öksürük sıklığını değerlendirmede 24 saatlik ambulatuvar öksürük izlemidir (2).

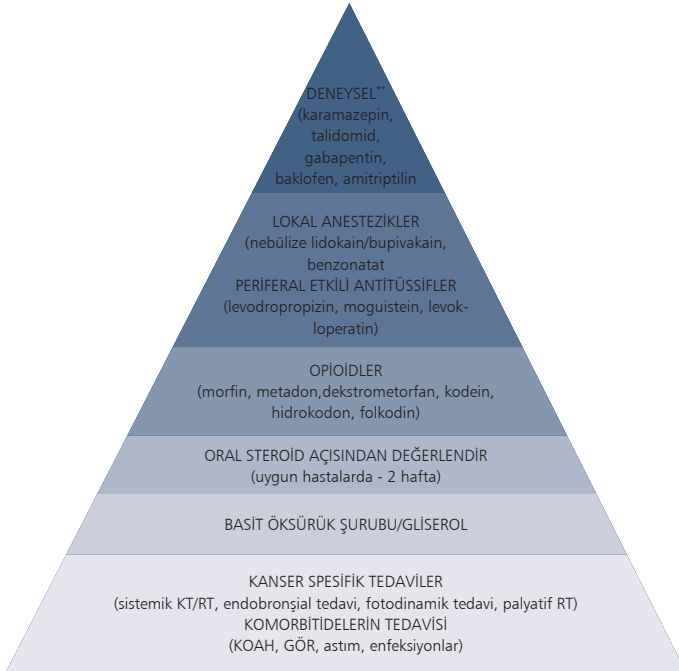
Akciğer Kanserli Hastada Öksürüğe Yaklaşım

Daha önce de belirtildiği gibi akciğer kanserli hastalar kanserin kendisine ya da altta yatan kanser dışı nedenlere bağlı olarak öksürebilirler. Bu nedenle öncelikle ayrıntılı bir değerlendirme yapıp mümkünse öksürüğün nedeni belirlenmelidir. Öksürük her hastada ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Öksürüğün karakteri (prodüktif-nonprodüktif gibi), tetikleyen ya da azaltan nedenler, zamanlaması (gece-gündüz, mevsimler ile ilişkisi gibi), günlük yaşam üzerindeki etkileri, eşlik eden başka semptomlar (özellikle balgam, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi) öğrenilmelidir. Öksürüğün başlangıç zamanı önemlidir çünkü akciğer kanserli hastaların çoğunda KOAH gibi solunum yolu hastalıkları gibi komorbiditeler bulunur. Kanser tanısı sonrası yeni başlayan öksürük ya da öksürüğün karakterinde değişme kanser ile ilişkili iken tanıdan önce olan öksürük altta yatan respiratuar komorbiditeler ile ilişkili olabilir. Hastanın kullandığı medikal tedaviler ve kemoterapi, radyoterapi gibi iatrojenik nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır (13).

İlk değerlendirme; ACE inhibitörü kullanımı, çevresel maruziyetler, sigara içme durumu ve KOAH gibi potansiyel tetikleyicileri belirlemeye odaklanmalıdır. Eğer etken saptanmışsa uygun tedavi başlanmalı, saptanmadıysa ileri tetkikler planlanmalıdır.

Akciğer Kanserli Hastada Öksürük Tedavisi

Akciğer kanserli hastalarda öksürük genellikle göz ardı edilen bir semptomdur ve bu konu ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Belki de bu yüzden öksürük tedavisi için birçok klinisyen deneme yanılma ve tecrübeye dayalı yaklaşımlar kullanmaktadır ve tedavinin büyük kısmı oral opioid kullanımına yöneliktir (5,13). Klinisyenlere yol göstermek amacıyla 2006 yılında American College of Chest Physicians (ACCP), akciğer kanserine bağlı kronik öksürük için önerilerin bulunduğu ilk rehberi yayınlamıştır (1). 2010 yılında bir Cochrane sistematik derlemesi yapılmıştır (6). Daha sonra 2010 (İngiltere) ve 2012 (Büyük Britanya ve İrlanda) yıllarında iki rehber ve ACCP tarafından 2017 yılında bu konuyla ilgili son bir rehber yayınlanmıştır (5,13,19). Molassiotis ve ark.nın derlemesinde akciğer kanserinde öksürük tedavisi kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi ayrı tutularak değerlendirilmiş, nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılmıştır. Farmakolojik tedavide öksürük basıklayıcı ilaçlar ve antitüssif ilaçlar (opioidler dahil), kortikosteroidler, yatıştırıcı ilaçlar



Şekil 1: Akciğer kanserinde öksürüğün yönetiminde tedavi pi-ramidi (13 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır. **Önerilmez, fakat uygulanan tüm yaklaşımlar başarısız olduğunda değerlendirilebilir.

veya nebülize lokal anestezipler gibi tedavi seçenekleri bulunur. Nonfarmakolojik tedavi; plevralefüzyonundirenajı, tamamlayıcı tedaviler (akapunktur, mentol ya da okaliptüs kullanımı), brakiterapi, fotodinamik tedavi, fizyoterapi, eğitim ya da öz bakım gibi invaziv ya da non-invaziv yöntemleri içerir (6). İngilizrehberinde akciğer kanserinde öksürük tedavisibir piramid şeklinde özetlenmiştir (**Şekil 1**) (13).

Akciğer Kanserinde Öksürüğün Geri Döndürülebilir/Spesifik Nedenlerinin Tedavisi

Akciğer kanseri hastalarında öksürük kontrolü genellikle kanser tedavisine, eşlik eden komorbiditelerin tedavisine ve antitussif tedaviye bağlıdır. İlk olarak öksürüğe neden olan tedavi edilebilir nedeni belirlemek ve buna göre tedaviyi başlatmak için yayınlanmış, kanıta dayalı bir yönetim kılavuzuna göre kapsamlı bir değerlendirme yapılır. Örneğin plevralefüzyongeliştirse plevral drenaj yapılabilir, KOAH ya da astım varlığında inhalebronkodilatörler ve steroid tedavisi, enfeksiyon saptandığında antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Akciğer kanserli hastalar genellikle mekanik ve çevresel faktörlerle tetiklenen kuru öksürük tarif eder (20). Ancak bu hastalarda öksürüğü tedavi etme amacı her zaman öksürüğün baskılanması değildir. Klinisyenlerproduktif ve produktif olmayan öksürüğü ayırmalıdır. Öksürükproduktif ise mukolitiklerle antibiyotikler tedavi seçeneği olurken, produktif olmadığında ise öksürük baskılanmalıdır (5). Eğer öksürük nedeni GÖR ise proton pompa inhibitörleri (PPI) veya H2 reseptör antagonistleri tedavide kullanılabilir. Hasta eğer ACE inhibitörü kullanıyorsa ilacı kesilmelidir. Öksürük akciğer kanseri tedavisi için kullanmakta olduğu kemoterapi ilaçlarına bağlı ortaya çıktıysa ilaç kesilmelidir. Ancak pulmonerfibrozis gelişmeden önce fark edilerek ilacın kesilmesi bile süreci tersine döndürmede bazen yeterli olabilir, bununla birlikte öksürüğün ve altta yatan patolojinin iyileşmesi için sıklıkla yüksek doz kortikosteroidkullanımı gerekir (9,21,22). Radyasyon fibrozisi geliştiğinde de kortikosteroid tedavi başlanabilir.

Kronik öksürük tedavisinde bir diğer yaklaşım öksürük baskılama terapisi (öksürük baskılama psikoterapisi ve konuşma patolojisi yönetimi olarak da bilinmektedir). Eğitim, öksürük tetikleyicilerin tanınması, öksürük baskılama teknikleri (örn. büyük dudak solunumu, yutkunma, su yudumlama gibi), larengeal-vokal hijyen ve hidrasyon, nefes alma teknikleri ve rehberliği içermektedir (23). Akciğer kanseri dışındaki öksürükte bu tekniklerle öksürüğün azaldığı gösterilmiştir. Ancak öksürüğün üst hava yollarında travma yapma potansiyeli vardır. Bu nedenle konuşma patolojisine yönelik egzersizlerin farmakolojik tedavilere eklendiğinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (24). Akciğer kanserli hastalarda öksürük, nefes darlığı ve

yorgunluğun yonnetimini deđerlendirenđalıřmada; oksürük baskılama teknikleri ve diyafragma solunumunun dahil olduğu nonfarmakolojik yonnetimlerin fayda sağladığı gosterilmiştir (25). Antikanser tedavisine rağmen oksürüğu olan akciğer kanserli hastalarda oksürük baskılama egzersizleri uygun merkezler varlığında, farmakolojik tedaviye alternatif ya da ek olarak önerilmektedir (5).

Kanser Spesifik Tedaviler

Malign hastalıklarda oksürük için tedavi seğerenekleri ve herhangi bir tedavinin etkinliğini gosteren kanıtlar azdır. Oksürük nadiren tek bir ajanla tedavi edilebilir ve akciğer kanserinde oksürüğün asıl tedavisi kanserin uygun tedavisi ile mümkün olmaktadır. Erken evre KHDAK'de cerrahi oksürüğu önemli ölçüde ortadan kaldırılabılır. Ancak hastaların büyük kısmı akciğer kanseri tanısı aldığında ileri evrede olduğu için cerrahi genellikle tedavi seğereneği olarak değerlendirilemez (6).

Palyatif kemoterapi ve radyoterapi oksürüğün de dahil olduğu bir dizi semptomda iyileşmelere yol açabilir. KHAK'da kemoterapinin oksürüğu %7–80 oranında azalttığı gosterilmiştir. İleri evre KHDAK hastalarda palyatif radyoterapi ve kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştıran ıalışmaların değerlendirildiği bir derlemede lokal semptomların palyasyon oranının yüksek olduğu, oksürüğün ise %50–70 oranında kontrol altına alındığı saptanmıştır (26).

Oksürük reseptörlerinin yerleşimi nedeniyle akciğer parankiminden ziyade havayollarının tümöral tutulumunda oksürük daha sık görölür. Endobronşial lezyonların varlığı, oksürük ilişkili yaşam kalitesinin düşmesinde bağımsız prediktör bir faktör olarak saptanmıştır (27). Oksürük, endobronşial tedavi yonnetimlerinin uygulanmasıyla (stent, elektrokoter, Nd-YAG lazer, brakiterapi gibi) azaltılabilir. Endobronşial tedavilerle hastalarda %73–90 oranında semptomatik rahatlama beklendiği, ıeşitli serilerde oksürükte %50–91 oranında iyileşme olduğu bildirilmiştir (1). Ancak hastada dispne ya da hemoptizi gibi ek semptomlar yoksa oksürük için bu yonnetimler nadiren seçilir.

Lazer rezeksiyon ve lazer rezeksiyon+brakiterapinin etkinliğini karşılaştıran bir ıalışmada; lazer rezeksiyonda oksürüğün %25 oranında, kombine tedavide ise %50 oranında azaldığı gosterilmiştir (28). Fotodinamik terapi ile ilgili yapılmış bir ıalışma vardır. Bu ıalışmada fototerapinin oksürüğu azalttığı ve semptom palyasyonunda lazer rezeksiyon ile benzer etkinliği ve güvenliği olduğu saptanmıştır (29). Diğer bir endobronşial tedavi seğereneği olan brakiterapi özellikle küçük tümörlerde, endobronşial tümörlerde, sınırlı hastalığı olanlarda veya büyük havayollarına uzanan tümörü olan hastalarda düşünölmelidir (5). Endobronşial brakiterapi ve dozları ile ilgili daha fazla ıalışma bulunmaktadır. Bu ıalışmalarda standart bir tedavi dozu olmadığı, seçilmiş olgularda endobronşial brakiterapinin tüm dozlarda benzer sonuıaları oldu-

ğu ve öksürükte iyileşmeyi sağladığı görülmüştür. Bu nedenle yan etkileri en aza indirmek için etkili olacak en düşük dozun kullanılması önerilmektedir (6). Bununla birlikte, endobronşiyalbrakiterapi, lezyon tipine ve uygulama alanına bağlı olarak önemli hemoptizi riski ve diğer komplikasyonlar (bronkoözafageal fistül, odinofaji, radyasyon pnömonisi, pnömotoraks, radyasyonun indüklediği endobronşiyalstenoz ve öksürük) ile ilişkilidir. Bu nedenle öncelikle farmakolojik tedavilerin denenmesi daha uygun olacaktır. Endobronşiyalbrakiterapi; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi endikasyonu olmayan, endobronşiyal lezyona bağlı öksürüğü olan seçilmiş hastalarda, uzmanlaşmış merkezler varlığında önerilmektedir (5).

Farmakolojik Tedavi

Öksürüğün farmakolojik tedavisi temelde 4'e ayrılabilir (9).

1. Periferik öksürük duyarlanma merkezini inhibe eden periferik etkili antitussifler (Hidropropizin/Levodropropizin, Lökotrien reseptör antagonistleri, Lokal anestezikler)
2. Santral öksürük merkezini inhibe eden santral etkili antitussifler (GabapentinvePregabalin, Baklofen ve diğerGABAB reseptör agonistleri, Dekstrometorfan ve Ketamin)
3. Öksürüğü inhibe eden yolakları aktive eden santral etkili antitussifler (Morfin, Metadon, Kodein, Folkodin ve Hidrokodon gibi opioidler)
4. Diğer antitussifler (Glukokortikoidler, Karbamazepin ve amitriptilin, basit öksürük şurupları, Sodyum kromoglikat, butamiratsitrat, diazepam gibi anksiyolitikler)

Akciğer kanserli hastalarda özellikle öksürük şiddetli ise öksürük baskılayıcı terapiler ve varsa komorbiditelerin tedavisiyle eş zamanlı olarak farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Başlangıç tedavisinde butamirat içerikli öksürük şurupları ya da basit öksürük şurupları ya da gliserol bazlı öksürük şurupları önerilmektedir. Butamiratsitrat içeren öksürük şurubu ile klobutinol içeren öksürük şurubunu karşılaştıran çift kör randomize bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda butamiratin öksürük üzerinde daha iyi etkisi olduğu bulunmuştur (30). Genel solunum yolu hastalıklarında gliserol bazlı öksürük şurupları ile yapılan iki çalışmada da öksürükte azalma gösterilmiştir (31,32). Bu sonuçlar göz önüne alındığındaakciğer kanserli hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Oral kortikosteroidler de (prednizolon 30 mg, günde 1 defa, 14 günlük tedavi rejimi ile) tümör yayılımının direkt etkisi sonucu ortaya çıkan havayolu inflamasyonunu azaltarak öksürükte hızlı bir rahatlama sağlayabilir. Ayrıca dıştan hava yolu kompresyonu olan olgularda da kortikosteroid tedavisi (2 haftalık) düşünülebilir (13).

Basit antitussif ajanlarla yanıt alınmazsa bir sonraki basamakta opioidler düşünölmelidir. Opioidler, düşük metodolojik kaliteye rağmen, akciğer kanserli hastalarda öksürük yönetiminde en fazla kanıtı olan ilaçlardır. Cochrane sistematik derlemede; kodein kullanımının (2x30 mg/gün ve 10 mg feniltoloksamin ile kombine preparat) pozitif etkisini gösteren çift kör randomizebir çalışma, morfin, metadon, folkodin ve hidromorfon tedavisiyle yararlı etkilerin gösterildiği birçok olgu raporu ve hidrokodon ile yapılan faz 2 çalışma mevcuttur (6). Opioid türevlerinin endike olduğu öksürük şikayeti olan akciğer kanseri hastalarında folkodin, hidrokodon, dihidrokodein ya da morfin önerilmektedir. Ancak morfin; diğer opioid türevleriyle ya da dekstrometorfan gibi santral etkili antitussiflerle öksürük baskılanamamışsa kullanılmalıdır (5). Düşük dozlarda sürekli salınımlı morfin (2x5 mg/gün ya da bazen 2x10 mg/gün) öksürüğün rahatlamasını sağlayabilir ancak ağrıdan farklı olarak yüksek dozlarda kullanımında öksürük üzerindeki etkinliğinin artmadığı görölmektedir (13). Daha önceden morfin almakta olan hastalarda dozun %20 oranında artırılması bazı hastalarda yardımcı olabilir. Kodein ise yüksek yan etki profili taşıdığı için daha az tercih edilmektedir. İleri evre akciğer kanseri olan birçok hasta ağrı ve nefes darlığı gibi diğer semptomları nedeni ile opioid kullandığı için başlangıç dozu hastanın önceki kullanımına göre ayarlanmalıdır (5). Ayrıca opioidile tedavi başlanırken, opioidlerin bağımlılık yapma riski, konstipasyon, bulantı, kusma ve solunum yolu depresyonu gibi yan etkileri göz ardı edilmemelidir.

Dekstrometorfanın, akciğer kanserli hastalar da dahil, öksürüğö kontrol etmede kodeinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (33). Ketamin ve dekstrometorfan gibi santral etkili antitussif ajanların yan etkileri fazladır ve hastalar tarafından her zaman iyi tolere edilmez. Bu nedenle uzun süreli kullanım akciğer kanseri ile ilişkili öksürüğö olan hastalar için güvenli değildir (9).

Opioidlere dirençli öksürükteperiferik etkili antitussifler önerilmektedir. Levodropropizinopioidlere alternatif olarak kullanılan periferiketiki antitussiflerden biridir. Primer ve metastatik akciğer kanserinde levodropropizin ve dihidrokodeinin öksürük üzerindeki etkinlik ve güvenliği değerlendiren bir çalışmada her iki ajanında öksürüğö azaltmada eşit derecede etkili olduğu, ancak levodropropizininsomnolans yapıcı etkisinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (34). Kanser veya malign olmayan kronik hastalıklarla ilişkili öksürükte levodropropizinin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek amacıyla yapılan sistematik bir derlemede levodropropizinin öksürük sıklığını ve ağırlığını azaltmada plasebodan daha etkin, dihidrokodon ve moguistein ile benzer etkinlikte ve dekstrometorfana göre öksürüğö daha erken dönemde azalttığı bulunmuştur (35).

Nebülizelidokain gibi lokal anesteziklerin vaka serilerinde öksürükle başa çıkma-da yardımcı olacağı öne sürölmüştür ve başka herhangi bir yaklaşıma cevap verme-

yen inatçı öksürük için palyatif bakımda yaygın olarak kullanılır. Öksürük yaklaşımını değerlendiren sistematik bir derlemede de bu bulgular desteklenmiştir (24). Bu nedenle, akciğer kanserli hastalarda diğer farmakolojik yaklaşımlar ile öksürük tedavi edilemezse bu tür lokal anesteziğin denenmesini önerilmektedir. Ancak lokal anesteziğin, kanser hastalarında sık görülen aspirasyon riskini artırabileceğinden, bu tür tedavilerin kullanmadan önce aspirasyon riski değerlendirilmelidir.

Tüm bu ilaçlara rağmen hala yanıt alınamamışsa hastalar diazepam, gabapentin, karbamazepin, baklofen, amitriptilin, talidomid gibi deneysel tedaviler açısından değerlendirilebilir. Ancak bu ilaçlardan hiçbirinin kesin olarak etkili veya yan etkilerden yoksun olduğu gösterilmemiştir (5).

Tablo 2: Akciğer kanserli hastalarda öksürüğün semptomatik tedavisi için öneriler

1. Kanser tedavisi almasına rağmen öksürüğü olan hastalarda ilk basamakta öksürüğe neden olan tedavi edilebilir nedeni belirlemek ve buna göre tedaviyi başlatmak için yayınlanmış, kanıta dayalı bir yönetim kılavuzuna göre kapsamlı bir değerlendirme yapılır. (Ungraded, Konsensus Bazlı Öneri)
2. Antikanser tedavisine rağmen öksürük şikayeti olan hastalarda farmakolojik tedaviye alternatif veya ek olarak öksürük önleme egzersizlerini önerilmektedir. (uygun merkez mevcutsa) (Grade 2C)
3. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi endikasyonu olmayan, endobronşial lezyona bağlı öksürüğü olan seçilmiş hastalarda, uzmanlaşmış merkezler varlığında endobronşialbrakiterapi önerilmektedir. (Grade 2C)
4. Öksürüğün tedavisi için farmakolojik bir yaklaşım gerektiğinde butamirat içeren öksürük şurupları/basit öksürük şurupları/ gliserin bazlı şurupların denenmesi önerilmektedir. (Grade 2C)
5. Öksürük şuruplarına yanıt vermeyen hastalarda opioid türevi farmakolojik tedavi önerilmektedir. (kabul edilebilir bir yan etki profiline göre doz ayarlanarak) (Grade 2C)
6. Opioid dirençli öksürükte; levodropropizin, moguistein, levokloperastin veya sodyum kromoglikat gibi periferik etkili bir antitussif (mevcut ise) önerilmektedir. (Grade 2C)
7. Periferikantitüsiflere cevap vermeyen opioid dirençli öksürükte nebülizelidokain / bupivakain veya benzonatad dahil olmak üzere lokal anesteziğin deneme yapılması önerilmektedir. (Ungraded, Konsensus Bazlı Öneri)
8. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, brakiterapi ve daha önce belirtilen non-farmakolojik ve farmakolojik yaklaşımların etkisiz olduğu veya endike olmadığı inatçı öksürüğü olan hastalarda; diazepam, gabapentin, karbamazepin, baklofen, amitriptilin, talidomid gibi ilaçlardan herhangi birinin fayda sağlayıp sağlamayacağını belirlemek için klinisyenlerin N-1 randomize kontrollü çalışmaları düşünmesi önerilmektedir. (Ungraded, Konsensus Bazlı Öneri)

5 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 3: Akciğer kanserli hastalarda öksürük için önerilen tedavi dozları (13)

İlaç	Doz
Basit öksürük şurubu	5 mL, 3x 1 ya da 4x1
Dekstrometorfan	10–15 mg, 2x1 ya da 4x1 (maksimum doz 120 mL/gün)
Kodein	30–60 mg, 4x1
Folkodin	10 mL, 4x1
Morfin	5 mg (Tek dozla başlayıp etkili ise yavaş salınımlı morfin 5–10 mg 2x1)
Diamorfin	5–10 mg/24 sa, (subkutan)
Metadon şurup	2 mg, 1x1 (2 mL of 1 mg/mL)
Dihidrokodeon	10 mg, 3x1
Hidrokodeon	5 mg, 2x1
İnhalekromoglikat	10 mg, 4x1
Levodropropizin	75 mg, 3x1
Mogustin	100–200 mg, 3x1
Levokloperastin	20 mg, 3x1
Nebülizelidokain	5 mL %0.2, 3x1
Nebülizebupivakain	5 mL %0.25, 3x1
Benzonat	100–200 mg, 4x1
Prednizolon	30 mg/ gün, 2 haftalık tedavi
<i>13 no'lu kaynaktan alınmıştır.</i>	

ACCP'nin 2017 yılında yayınladığı akciğer kanserli hastalarda öksürüğün semptomatik tedavisi ile ilgili rehberin önerileri **Tablo 2'**de özetlenmiştir, **Tablo 3'**te ise önerilen ilaçların dozları verilmiştir (5,20).

Dikkate alınması gereken bir diğer konu da tedavi süresidir. Verilen tedavi kısa sürede iyileşmeye yol açmazsa, tedavi kesilmeli ve başka bir tedavi basamağı denenmelidir (5). Ancak bu ilaçlar, endobronşiyal yöntemler ve tedavi süresi ile ilgili çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür ve bazı hastalar önerilen hiçbir tedaviye cevap vermeyebilir. Oysa ki akciğer kanserli hastalarda öksürüğü kontrol etmek ve öksürüksüz dönemleri sağlamak, yaşam kalitesi açısından son derece önemlidir. Bu nedenle öksürük tedavisinde daha kaliteli araştırmalara acil ihtiyaç vardır. Ayrıca, geleneksel antitussifler ve diğer öksürük baskılayıcı maddeler değişken etkinliğe ve önemli yan etkilere sahip olduklarından, gelecekte kanser hastalarında öksürüğün fizyopatolojik nedenleri daha iyi anlaşılmalı ve buna bağlı olarak yeni öksürük tedavileri geliştirilmelidir (13).

KAYNAKLAR

1. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129: 147-53.
2. Harle ASM, Blackhall FH, Molassiotis A, Yorke J, Dockry R, Holt KJ, et al. Cough in patients with lung cancer: a longitudinal observational study of characterization and clinical associations. *Chest* 2018; 155: 103-13.
3. Tishelman C, Petersson LM, Degner LF, Sprangers MAG. Symptom prevalence, intensity, and distress in patients with inoperable lung cancer in relation to time of death. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5381-9.
4. Lin R, Che G. Risk factors of cough in non-small cell lung cancer patients after video-assisted thoracoscopic surgery. *J Thorac Dis* 2018; 10: 5368-75.
5. Molassiotis A, Smith JA, Mazzone P, Blackhall FH, Irven RS. Symptomatic treatment of cough among adult patients with lung cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151: 861-74.
6. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Brunton L, Smith J. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007881.
7. Birring SS, Pavord ID. Cough. In: Spiro SG, Agusti A, Silvestri GA, editors. *Clinical Respiratory Medicine*. 4th ed. Elsevier; 2012. p. 242-9.
8. Harle ASM, Blackhall FH, Smith JA, Molassiotis A. Understanding cough and its management in lung cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 153-62.
9. Harle ASM. The characterisation and treatment of cough in lung cancer (dissertation). University of Manchester. 2015.
10. Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: Therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 75-81.
11. Walling AM, Weeks JC, Kahn KL, Tisnado D, Keating NL, Dy SM, et al. Symptom Prevalence in Lung and Colorectal Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 192-202.
12. Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study. *Chest* 2007; 131: 389-94.
13. Molassiotis A, Smith JA, Bennett MI, Blackhall FH, Taylor D, Zavery B, et al. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: Report of a UK task group on cough. *Cough* 2010; 6: 9.
14. Estfan B, LeGrand S. Management of cough in advanced cancer. *J Support Oncol* 2004; 2: 523-7.
15. Abid S, Malhotra V, Perry M. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 242-8.
16. Cheon C, Kang S, Ko Y, Kim M, Jang BH, Shin YC, et al. Maekmoondong-tang in treatment of postoperative cough in patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11541.
17. Van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, Cottin V, Renzoni EA, Russell AM, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 278-86.
18. Molassiotis A, Ellis J, Wagland R, Williams ML, Bailey CD, Booton R, et al. The Manchester Cough in Lung Cancer Scale: The development and preliminary validation of a new assessment tool. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 179-90.
19. Wee B, Browning J, Adams A. Management of chronic cough in patients receiving palliative care: review of evidence and recommendations by a task group of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Palliat Med* 2012; 26: 780-7.

20. Molassiotis A, Lowe M, Wagland R, Bailey C. The experience of cough in patients diagnosed with lung cancer. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1997-2004.
21. Zhang Y, Yang H, Zhao M, He J. Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonitis with corticosteroid and non-invasive BIPAP-ventilation. *J Thorac Dis* 2012; 4: 316-9.
22. Danson S, Blackhall F, Hulse P, Ranson M. Interstitial Lung Disease in Lung Cancer: separating disease progression from treatment effects. *Drug Saf* 2005; 28: 103-13.
23. Chamberlain S, Garrod R, Birring SS. Cough suppression therapy: Does it work? *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 524-7.
24. Molassiotis A, Bryan G, Caress A, Bailey C, Smith J. Pharmacological and non-pharmacological interventions for cough in adults with respiratory and non-respiratory diseases: A systematic review of the literature. *Respir Med* 2010; 104: 934-44.
25. Yorke J, Lloyd-Williams M, Smith J, Blackhall F, Harle A, Warden J, et al. Management of the respiratory distress symptom cluster in lung cancer: a randomised controlled feasibility trial. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3373-84.
26. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role for radiotherapy and chemotherapy? *Lung Cancer* 2001; 32: 213-26.
27. Sakurai S, Shirai T, Akamatsu T, Hayashi I, Noguchi R, Mochizuki E, et al. Endobronchial lesions as a predictor of impaired cough-related quality of life in lung cancer. *Lung Cancer* 2016; 96: 25-6.
28. Canak V, Zaric B, Milovancev A, Jovanovic S, Budisin E, Sarcev T, et al. Combination of interventional pulmonology techniques (Nd:YAG laser resection and brachytherapy) with external beam radiotherapy in the treatment of lung cancer patients with Karnofsky Index < or =50. *J BUON* 2006; 11: 447-56.
29. Diaz-Jimenes JP, Martinez-Ballarín JE, Llunell A, Farrero E, Rodriguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 14: 800-5.
30. Charpin J, Weibel M. Comparative Evaluation of the Antitussive Activity of Butamirate Citrate Linctus versus Clobutinol Syrup. *Respiration* 1990; 57: 275-9.
31. Petty TL. The National Mucolytic Study: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Iodinated Glycerol in Chronic Obstructive Bronchitis. *Chest* 1990; 97: 75-83.
32. Repsher LH. Treatment of Stable Chronic Bronchitis with Iodinated Glycerol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 856-60.
33. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983; 11: 92-100.
34. Luporini G, Barni S, Marchi E, Daffonchio L. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97-101.
35. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25: 209-18.

Vena Cava Superior Sendromu

Yasemin Karabacakoğlu

Vena cava superior (VCS)'un seyri boyunca kısmi ya da tam mekanik obstrüksiyonuna bağlı olarak kafa, boyun ve üst ekstremitelerinvenözkonjesyonu sonucu ortaya çıkan klinik bulgu ve semptomlar vena cava süperior sendromu (VCSS) olarak adlandırılır.Tümör ya da lenf nodununvene dıştan basısıyla ya da venöztromboz gibi intraluminal bir nedene bağlı olarak meydana gelir.

Etyoloji

Antibiyotik kullanımından önceki dönemde VCSS'nun en sık iki nedeni; VCS basısı yapan sifilitiktorasikaortik anevrizmalar ve tüberküloza bağlı dev mediastinaladenopatiler iken medikal alandaki gelişmeler ve sosyoekonomik düzeydeki iyileşmelerle birlikte VCSS etyolojisi de değişmiştir (1,2). Günümüzde maligniteler olguların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Malign VCS obstrüksiyonun yaklaşık olarak %90'ı akciğer kanseri sebebiyle gelişmektedir (2). Akciğer kanserli tüm hastaların %2–4'ünde hastalığın başlangıcında ya da seyri boyunca herhangi bir dönemde VCSS gelişir (3). Malign nedenli VCSS'li olguların %60'ında malignite daha önce bilinmemekte ve tanı konmamış primer akciğer kanserinin ilk bulguların VCSS'ye bağlı olduğu düşünölmektedir (4,5). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır ve predominansı nedeni ile malign VCSS'un en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, tüm akciğer kanserinin sadece %15'ini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm malign SVC sendromu vakalarının %22'sini oluşturan diğer yaygın bir nedendir. Santral lokali-

zasyonu ve hızlı büyüme paterni göz önünde alındığında KHAK'ninVCSS'na neden olma olasılığı KHDAK'ne göre yaklaşık beş kat daha fazladır (6). Lenfomalar (sıklıklanon-Hodgkinlenfoma), vakaların %10–15'ini oluşturur (7). MalignVCSS'undğer nedenleri ise en sık meme kanseri metastazı olmak üzere germ hücreli neoplasmlar ya da timik tümörler gibi primermediastinalmalignitelerdir (6).

Son yıllarda santral venözkateter ve pacemakerlar gibiintravaskülerkateterlerin artmış kullanımı nedeniyle tromboza bağlı VCSS sıklığı da artmaktadır (8). Pacemaker kullanımı sonrası %30–50 hastada venöztromboz görülebilir ama bu olguların büyük çoğunluğu asemptomatiktir (9). VCSS ise nadiren gelişmektedir (insidansı 1/650–1/3100) (9,10). Ancak benign VCSS nedenleri arasında sayılan bu komplikasyonlar olguların en az %40'ını oluşturmaktadır ve prevelansı giderek artmaktadır (6,11). Diğer benign nedenler arasında mediastinalfibrozis, tüberküloz ve mantar enfeksiyonları, retrosternal guatr,primer VCS trombozisi, radyasyon fibrozisi, vaskülitler (Behçet Hastalığı), aort anevrizması, silikozis ve sarkoidoz sayılabilir (4,6).

Patofizyoloji

VCS orta mediyastenin sağında ilerleyen bağ, boyun, üst ekstremiteler ve üst toraksın sağ atriumavenöz drenajını sağlayan ve bu yolla kalbe venöz dönüşün yaklaşık üçte birini gerçekleştiren ince duvarlı bir damardır. Yüksek akım hacmine sahip olmasına rağmenaorta ve trakeaya göre daha ince duvar yapısına ve daha düşük venöz basınca sahip olması nedeni ile mediyastendeobstrükte olacak ilk yapı VCS'dur. Vena Cava Süperior kompresyonu genellikle orta hattın sağında olmak üzere orta ya da önmediyastenden ya da sağ ana bronştan köken alan kitlelerin ve genişlemiş mediastinal lenf nodlarının (subkarinal, perihiler ve paratrakeal) basısına bağlı ortaya çıkar (1,2,12). Akciğer kanserinde deVCSS doğrudan tümör invazyonuna, daha yüksek oranda da lenf nodu basısına bağlıdır (4). VCS'un anatomik lokasyonu nedeni ile sağ yerleşimli kitleler daha çok VCSS'na yol açar. Nadiren de dıştan bası olmadan trombüs formasyonu ile VCS oklüde olabilir.

Intravasküler cihaz kullanımına bağlı VCSS gelişmesinde ana nedenler ise kabloların damar duvarına yaptığı mekanik stres, trombofili, uygunsuz kablo kullanımı ya da enfeksiyonlardır (10).

Vena Cava Süperior'un akut obstrüksiyonunda kardiyak output geçici olarak azalabilir ancak birkaç saat içinde venöz basınç belirgin olarak artar ve kanın kalbe dönüşü için çeşitli venözkollateraller gelişir. Gelişen bu kompanzasyon ile basınç zaman içinde düşer ve yeniden düzenli bir kan akımı sağlanır (12,13).

Artmış kan basıncına cevap olarak birçok farklı damarda değişiklik ortaya çıkar. Ancak VCS'dan vena cava inferior'a (VCI) 4 ana kollateral yolak vardır. En geniş di-

rekt kollateral yolakazigos, hemiazigos, interkostal ve lombervenlerden oluşan azigos-hemiazigosveni yoluyla retrogradkan akımıdır. Diğer kollateral yollar; internal ve eksternalmammarian yolak, lateral torasik yolak ve vertebral yolaktır (6). Venöz-kollateraller genellikle birkaç hafta içinde genişleyebilir bu nedenle üst venöz basınç başlangıç döneminde belirgin şekilde yüksek iken zaman içinde giderek azalır (12). Fakat bu kollateral yollara rağmen VCS'un obstrüksiyonu geliştiğinde üst kompartmandavenöz basınç neredeyse her zaman normal düzeyinden daha yüksektir (14). Örneğin servikalvenöz basınç, normal değerleri 2 ila 8 mmHg arasında iken akut VCS obstrüksiyonunda 20 ila 40 mmHg'ye kadar yükselebilir (15). Kan akımının kollateral dağılımı büyük ölçüde VCS obstrüksiyonunun seviyesine bağlıdır. Eğer oklüzyonazigozven seviyesinin altında ise kan retrograd akımla kolayca azigozven vasıtasıyla VCI'a yönlendirilebilir. Fakat oklüzyonazigozvende ya da üzerine bir seviyede meydana gelirse kan daha küçük venöz kollateraller vasıtasıyla dağıtılır ki bu durum daha ciddi semptomlarla sonuçlanır (6). Ayrıca semptomların şiddeti VCS'un obstrüksiyon derecesi ve obstrüksiyonun başlama hızına da bağlıdır (15,16). Azigosven patent ve VCS oklüzyonu yavaş gelişti ise hastalar asemptomatik olabilir. Diğer yanda hızla gelişen oklüzyonda hastalar solunum yetmezliği ile karşımıza çıkabilir.

Klinik Seyir

Vena Cava Süperior sendromunun ortalama görülme yaşı ≥ 50 'dir. Lenfoma ya da benign nedenlere bağlı olduğunda ise daha genç popülasyonda karşımıza çıkabilir (17). Akciğer kanseri insidansının erkeklerde daha fazla olmasına bağlı olarak malign nedenli VCSS erkeklerde daha sık görülmektedir. Benign nedenlerde ise cinsiyetler arasında fark gözlenmez (14).

Vena Cava Süperior sendromunda klinik bulgular venöz konjesyon ve artan venöz basınç ile yakından ilişkilidir. Yeterli kollateral gelişimi olmadığında vücudun üst yarısında artan venöz basınç kafa, boyun ve üst ekstremitelerde ödeme neden olur (18). En sık görülen semptomlar yüz ve boyunda şişme (%82), üst ekstremitelerde şişme (%68), dispne (%66) ve öksürüktür (%50) (8). Diğer semptomlar ise ses kısıklığı, baş ağrısı, konfüzyon, baş dönmesi, ortopne, dispne, stridor, konjonktivalarda kızarma, gece terlemesi, disfaji, bulantı ve senkopdur (1,19). Fizik muayenede en sık rastlanan bulgular; yüz, boyun, gövde ve üst ekstremitelerde ödeminin yanı sıra boyun ve ön göğüs duvarının venöz distansiyonudur (2,20). Ayrıca mental değişiklikler, platore, siyanoz ve papilödem gelişebilir. Vena Cava Süperior sendromunda bildirilen nadir ancak ciddi klinik sonuçlar arasında larenks ve farenks ödeminin bağlı solunum yetmezliği, beyin ödemi ve serebellar herniasyona bağlı komabulunur (16,19). Bu semptom ve bulgular hasta sırt üstü yattığında, öne eğildiğinde veya Valsalva manevrası gibi suprakardiyak-

venöz basıncı arttıran durumlarda daha da şiddetlenebilir (6,8). Vena Cava Süperior sendromu plevralefüzyon ve özefagus varislerinin oluşumuna neden olabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak VCSS'lu olguların yarısından fazlasında plevralefüzyon görülür. Efüzyon genellikle az miktarda olup şilöz veya eksüda vasfındadır (21,22).

Hastaların kliniği VCS'un obstrüksiyon hızına ve derecesine bağlı olarak akut (günler içinde), subakut (6 hafta içinde) yada kronik (6 haftadan daha uzun sürede) şekilde ortaya çıkabilir. Akut olgularda kollateral dolaşımın oluşması ve genişlemesi için yeterli zaman olmadığı için subakut ve kronik olgulara göre daha şiddetli semptomlar görülür. Bu nedenle yavaş ilerleyen hastalıklarda ciddi VCS obstrüksiyonu bazen belirgin belirti ve bulgu vermeden bulunabilir (23).

Klinik tablonun ciddiyeti, kullanılacak tanı yöntemi ve acil tedavi gerekip gerekmediğini belirlemede büyük önem taşır (4). Vena Cava Süperior sendromunun ciddiyetini belirlemede Yu ve ark. tarafından önerilen ciddiyet değerlendirmesi **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: Vena Cava Superior Sendrom Klinik Ağırlık Sınıflaması*			
Vena Cava Superior Sendrom'lu Hastaların Klinik Ağırlık Sınıflaması**			
Grade	Kategori	Tahmini insidans (%)	Tanım
0	Asemptomatik	10	Semptom olmadan radyolojik olarak VCS obstrüksiyonu
1	Hafif	25	Baş boyunda ödem, siyanoz, platore
2	Orta	50	Fonksiyonel bozukluğun eşlik ettiği baş ve boyunda ödem (hafif disfaji, öksürük, hafif/orta derecede baş, çene ve göz hareketlerinde kısıtlılık, oküler ödeme bağlı görme bozukluğu)
3	Ağır	10	Hafif/orta derecede beyin ödemi (baş ağrısı, baş dönmesi), Hafif/orta derecede larenks ödemi, azalmış kardiyak rezerv (senkop)
4	Yaşamı Tehdit Edici	5	Ciddi beyin ödemi (konfüzyon), ciddi larenks ödemi (stridor), ciddi hemodinamik sorunlar (tetikleyici faktör olmaksızın senkop, hipotansiyon, böbrek yetmezliği)
5	Fatal	< 1	Ölüm

**13 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır. **Bu sınıflandırma sisteminde her bir semptom ve bulgu VCS obstrüksiyonu ve serebrallarenks ödemine ya da kardiyak fonksiyonlardaki etkilere bağlı olmalıdır. Diğer faktörlerin neden olduğu semptomlar (örneğin vokal kord paralizisi, trakeobronşial ağaçta ya da kalpteki sorunlar) VCS obstrüksiyonu yapmadan kitle etkisine bağlı ortaya çıktığından dikkate alınmamalıdır.*

Tanı

Vena Cava Süperior Sendromu tanısı büyük ölçüde öykü ve fizik muayene bulgularına dayanır, güçlü klinik şüphe varlığında ilk adım hem tanıyı doğrulamak hem de tedavi seçeneklerini planlayabilmek için görüntüleme çalışmaları yapmaktır. Akciğer radyografisinin %84'ünde anormal bulgular saptanır, %64'ünde süperior mediyasten genişlemesi vardır (1). Ayrıca sağ hiler kitle ve plevralefüzyon da izlenir (24). Jugular, subklavian ve innominatevenin ultrasonografisi damar lümenindeki trombüsün saptanmasına yardımcı olabilir (19). Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), radyonüklid akım sitometrisi ve geleneksel venografi tanı için yeterli modalitelerdir (25). Ancak kontrastlı toraks BT, VCSS tanısı koymak, biyopsi yapılacak yeri ve obstrüksiyonun düzeyini belirleyebilmek için en kullanışlı tetkiktir (2,5). Bilgisayarlı tomografinin tanısal sensitivitesi %96 ve spesifitesi %92'dir (19). İyotlu kontrast madde kullanılmayan olgularda toraksMRİda eşit düzeyde duyarlılığa sahiptir (15). Kontrastlı manyetik rezonans (MR) venografi, santral venöz anomalilerin teşhisinde %100'e kadar sensitif ve spesifik olduğu gösterilen kesin bir tanı yöntemidir. Ne yazık ki, pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir, dispneik VCSS hastaları tüm görüntüleme süreci boyunca sırtüstü kalmakta zorluk çekebilir (1). Geleneksel venografi gibi diğer tanısal çalışmalar özellikle ameliyat ya da stent yerleştirilmesi planlanıyorsa olgu bazında değerlendirilerek yapılar ve VCS'dakitrombotik obstrüksiyonu tespit etmek ve trombüs oluşumunun derecesini göstermek için altın standart olarak kabul edilir (5,26). Stanford ve ark. tarafından önemli havayolu ve serebral etkilenme riski olan hastaları tanımlamak ve hızlı müdahale gerektiren hastaların belirlenmesine yardımcı olmak için VCS obstrüksiyonunu radyolojik olarak evreleyen Stanford sınıflama sistemi geliştirilmiştir (**Tablo 2**).

Tıbbi görüntüleme çalışmaları sadece VCSS tanısı koymak için değil aynı zamanda tromboz ve dıştan bası gibi VCSS'nun altta yatan nedenini saptamak için

Tablo 2: Vena cava superior obstrüksiyonun radyolojik evreleri*

Vena cava superior obstrüksiyonun radyolojik evreleri	
Stanford Tip I	Hafif derecede darlık, damar obstrüksiyonu <%90
Stanford Tip II	Ciddi derecede darlık, VCS stenozu %90–100
Stanford Tip III	Komplet darlık, kollateral damarlarda belirgin akım var fakat kollateral akıma mamarian ve epigastrikvenler katılmaz
Stanford Tip IV	Komplet darlık, mamarian ve epigastrikvenlerin de katıldığı kollateral akım vardır.
*27 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.	

de gereklidir, VCS obstrüksiyonunun yerini, ağırlığını ve etyolojiye ait ek bilgiler sağlar.

Akciğer kanseri VCSS'nun en sık malign nedeni olduğu için mediastinoskopi gibi invaziv prosedürlerden önce balgam sitolojisi, bronkoskopi ve lenf nodubiopsisi yararlı olabilir. VCSS ile başvuran ve primermalignitesibilinmeyen hastalarda da teğhisi doğrulamak amacıyla doku biopsisi gereklidir. Ayrıca kombinasyon kemoterapisi, radyoterapi ya da perkütanvasküler prosedür ile tedavi edilmesi gereken hastaları tanımlayarak tedaviyi yönlendirdiği için de doku biopsisi önemlidir (25).

Tedavi

Tedavideki temel amaç hastada semptomatik rahatlama sağlamak ve altta yatan nedeni tedavi etmektir. Prognoz, evre, altta yatan hastalığın yaygınlığı, önceki tedavileri, hastanın performans statusu ve en önemlisi semptomların ciddiyeti gibi birçok faktör takip ve tedavi kararını etkiler.

VCSS'nun asıl tedavisi altta yatan nedenin tedavisidir. Ancak hastanın klinik durumu nedeniyle mümkün olmayabilir. Bu nedenle VCSS tanısı konuğunda ilk olarak hemodinamikstabilite değerlendirilmelidir. Hastalar ciddi hemodinamik sorunlar (senkop, hipotansiyon, böbrek yetmezliği), ciddi beyin ve larenks ödemi gibi hayatı tehdit eden semptomlarla (grade 4) nadir de olsakarşımıza çıkar (insidans %5) (1,5). Bu durumların varlığında acil müdahale edilmesi gereklidir, acil venografi, stent ve gerekli ise trombolitikendikasyonu vardır (12,13). Grade 1 (hafif), grade 2 (orta) veya grade 3 (ağır) semptomlar varlığında ise öncelikle tanı ve evreleme işlemleri yapılmalı, tedavi tümör tipine ve evresine göre planlanmalıdır. Bu hasta grubunda etyolojik tanı koyulana kadar destek tedavi başlanmalıdır. Histopatolojik tanı sonrası da hızla nedene yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Vena Cava Süperior sendromu tedavisi; destek tedavi, radyoterapi, kemoterapi, kemoradyoterapi, stentimplantasyonu, cerrahi gibi seçenekleri içerir. Her yöntemin avantajları ve dezavantajları vardır bu nedenle hasta ve hastalığına göre karar verilmek üzere uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

Destek Tedavi

- *Pozisyonel Önlemler*: Vücudun üst yarısında hidrostatik basıncı azalmak amacıyla hasta oturma pozisyonuna geçmeli ya da en azından yatak başı kaldırılmalıdır (1). Bu manevranın etkinliğini kanıtlayan bir veri olmamasına karşın basit ve risk taşımayan bir yöntem olması nedeniyle VCSS'lu hastalarda uygulanabilir (25).

- *Kortikosteroidler (Deksametazon ya da Prednizolon)*: Steroidler VCSS tedavisinde rutin olarak kullanılmasına rağmen yararını gösteren herhangi bir kanıt yoktur

(2,25). Bununla birlikte VCSS tedavi algoritmalarında sıklıkla radyasyona bağlı ödeme karşı profilaktik olarak ve tedavi sırasında hava yolu ödemi gelişirse kullanılabilir (1). Tümör etrafındaki ödeme azaltarak ve larengeal ödeme iyileştirerek semptom rahatlaması sağlayabilir (5). Her ne kadar kullanılmaması yönünde de bir kanıt olmasadatiroma ve lenfoma gibi steroide duyarlı malignitelerdışında semptomları iyileştirdiği gösterilmemiştir (6,12).

- *Diüretikler*: Diüretik kullanımına bağlı sağ atrial basıncıdaki küçük değişikliklerin obstrüksiyonun distalindekivenöz basıncı etkileyip etkilemediği net olmadığı için VCSS'ndediüretik kullanımı tartışmalı bir konudur. Ancak güvenlik profili iyi olduğu ve genellikle iyi tolere edildikleri için kullanımları önerilmektedir. Bununla birlikte semptomlarda değişiklik sağlamaz isetedaviden çıkarılmaları gerekir (12,25).

Diğer destek tedaviler:

- Oksijen desteği
- Dengeli sıvı alımı
- İstirahat

Radyoterapi

Radyoterapi (RT) tümör yükünü azaltarak semptomlarda rahatlama sağlar. Semptomatik iyileşme, RT başladıktan sonra 3–9 gün kadar erken başlayabilir, ancak 30 günden uzun süren yanıt süreleri de bildirilmiştir (1). Ancak RT'ye bağlı gelişen lokal ödem kısa dönemde semptomlarda kötüleşmeye ve RT'ye bağlı gelişen fibrozis de uzun dönemde VCSS gelişmesine neden olabilir. Ayrıca bazı hastalarda semptomların iyileşmesinden önce maksimum kümülatif radyasyon limitlerine ulaşma olasılığı da vardır (6). Yine de radyoterapi etkili bir tedavi seçeneği olup histopatolojik tanı ve hastalığın evresi belirlendikten sonra uygun hastalara uygulanmalıdır (2).

Palyatif RT: Radyoterapi (steroid ya da kemoterapi ile birlikte ya da tek başına) uzun süreli semptom rahatlaması için en hızlı ve en etkili seçenek olarak kabul edilmekte iken geçtiğimiz 10 yılda girişimsel radyolojideki gelişmelerle birlikte arka plana gerilemiştir (1). Ancak RT, çoğu VCSS vakasında tedavinin önemli bir parçası olmaya ve bazı durumlarda tek tedavi seçeneği olarak kullanılmaya devam etmektedir. Örneğin Rowell ve Gleeson tarafından yapılan Cochrane analizinde KHAK'a bağlı gelişen VCSS'nda %77.6 oranında ve KHDAK'a bağlı gelişen VCSS'nda %63 oranında semptomatik iyileşme sağlamaktadır (28).

Küratif RT: Radyoterapinin asıl amacı palyasyon olup küratif amaçlı nadiren kullanılır. Evre II-III KHDAK, sınırlı evre KHAK, düşük grade'lilenfoma ve bazı seçilmiş VCSS'lu olgular küratif RT için aday olabilirler. Bu durumda söz konusu lezyonun

tedavisi için tipik protokoller takip edilmeli, tümör tipi ve anatomik yerleşime göre radyasyon dozları ayarlanmalıdır (1).

Kemoterapi

Kemoterapinin (KT) VCSS tedavisinde rolü büyük ölçüde altta yatan malignitenin tipine bağlıdır. Kemosensitif tümörlerde kemoterapi tedavinin temeli olarak düşünülmemelidir. Germ hücreli tümör, lenfoma ya da KHAK gibi kemosensitif tümörlere bağlı gelişen VCSS'de, primermalignitenin kemoterapi ile tedavisinden daha iyi sonuçlar alınırken altta yatan malignite KHDAK olduğunda kemoterapi yanıtı aynı düzeyde iyi değildir (23). Bununla birlikte kemoterapiye en duyarlı tümörlerde bile semptomların iyileşmesi 2 hafta sürebileceği için hayatı tehdit eden semptomları olmayan hastalarda ilk tedavi seçeneği olabilir (6).

Kemoradyoretapi

Kemoradyoretapi (KRT) yan etki profili yüksek bir tedavi seçeneğidir. Fakat lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda kemoradyoterapi tek başına radyoterapiden daha etkili olduğu için, tolere edebilecek seçilmiş hastalarda radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi uygun bir tedavi yaklaşımıdır (28).

Endovaskülerstentimplantasyonu

Malign nedenli VCSS'nun birinci basamak tedavisinde endovaskülerstent uygulaması yeterli randomize kontrollü çalışma olmaması nedeni ile aslında tartışmalı bir konudur. Ancak 24–72 saat içinde semptom rahatlaması sağlaması, yüksek teknik başarı oranı, düşük komplikasyon oranı, KT ve RT gibi sonraki tedavi seçeneklerini etkilememesi ve histolojik tanı konulmadan önce uygulanabilmesi nedeni ile bir çok uzman tarafından savunulmaktadır (8,29,30). Ayrıca Rowell ve Gleeson'un Cochrane analizinde tüm akciğer kanseri tiplerine bağlı gelişen VCSS'de tek başına RT, tek başına KT ya da KRT uygulanması arasında fark olmadığı buna karşılık stent yerleştirilmesi ile daha çok hastada (%95) semptom rahatlaması ve semptomlarda daha hızlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (28).

Stent özellikle akut ve ağır semptomları olan ve venöztrombüse bağlı gelişen VCSS'lu hastalarda yararlıdır. Eğer tromboz saptanırsa trombolitik tedavi endikasyonu vardır. Özellikle trombüsün yumuşak yapıda olduğu ilk 5 gün için uygulanabilirse %88 oranında fayda sağlar, sonraki günlerde etkinlik giderek azalır ve 10. günden sonra ise etkinliği bulunmamıştır (8).

Genel olarak baktığımızda; grade 4 semptomu olan hastalar, kemoterapiye rağmen semptomları ısrarla süren hastalar ve KT ile RT'ninkontrendike olduğu hastalar

olmak üzere üç ana endikasyonu vardır (6). Validasyonu yapılmamış olmakla beraber bir skala olmakla birlikte stent kararının alınmasına yardımcı olmak üzere Kishkorlama skalası geliştirilmiştir (**Tablo 3**) (31). Bu skora göre ≥ 4 puan alan hastalara perkütanözstentendikasyonu koyulabilir (1,8).

Tedavi planlamasını yapmak için başlangıçta venografik değerlendirme yapılması zorunludur. Genellikle lokal anestezi altında işlem yapılır. Kaplı ve kaplı olmayan şekilde ikistent çeşidi bulunmaktadır. Uygun darlık, uzunluk ve yapıda stent yerleştirilmelidir.

Endovasküler tedavinin başarı oranı %84.5–100 arasındadır. Hızla semptomatik rahatlama sağlanmasına rağmen benign nedenli VCSS'de beklenen yaşam süresi uzun hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmez. Çünkü tedaviyi izleyen aylar/yıllar içinde stentin yeniden tıkanması olasıdır ve bu tedavi şeklinin de kendine özgü riskleri vardır (8,26). Komplikasyon oranı bazı kaynaklarda %3–7, bazı kaynaklarda ise %0–19 olarak bildirilmiştir (6,26). Erken dönem komplikasyonlar; akut pulmoner ödem, perikardiyaltamponad, stentmigrasyonu, pulmoner emboli, lokal enfeksiyon, kanama ve giriş yerinde hematomdur. Geç dönemde ise kanama ve

Tablo 3: Kiski Skorlama Sistemi*	
Klinik bulgular	Puan
Nörolojik bulgular	
Koma yada bilinç bozuklukları	4
Görsel bozukluklar, baş ağrısı, vertigo, hafıza sorunları	3
Mental sorunlar	2
Malazi	1
Toraksik ya da farengeal-larengeal bulgular	
Ortopne ya da larenks ödemi	3
Stridor, disfaji, dispne	2
Öksürük ya da plörezi	1
Yüz bulguları	
Dudak ödemi, nazal obstrüksiyon, epistaksis	2
Yüz ödemi	1
Damar dilatasyonu	
Boyun, yüz ya da kol	1
*31 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.	

stentin tıkanması görülebilir (1,6). Mortalite ise %3–4 oranında raporlanmıştır (8). Stent yerleştirilmesinden sonraki dönemde antikoagölan tedavinin etkinliği ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Genellikle antikoagölan ya da antiplatelet ajanlar 1 ile 9 arasında reğete edilir (18).

Cerrahi

Kemoterapiya da RTile olumlu yanıt olması, stent yerleştirme işleminin gelişmesi ve cerrahiye bağlı mortalite ve morbitenin yüksek olması nedeni ile malign VCSS tedavisinde cerrahi sınırlı bir role sahiptir. Bununla birlikte KT ya da RTsonrası yeterli yanıt veren ileri evre malignitesi olan seçilmiş bazı olgularda cerrahi müdahale değerlendirilebilir (2). Akut ya da tekrarlayan oklüzyon, ciddi semptomlar, venöz-kolateral detromboz olması durumunda düşünölebilir. Cerrahi kararı verilirken altta yatan hastalık, genel sağlık durumu, cerrahi girişimin riski, yaşam beklentisi ve etkilenen venin anatomisi göz önünde tutulmalıdır (4).

KAYNAKLAR

1. Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim DWN. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springerplus* 2016; 5: 1-13.
2. Talapatra K, Panda S, Goyle S, Bhadra K, Mistry R. Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *J Can Res Ther* 2016; 12: 515-9.
3. Hinton J, Cerra-Franco A, Shiue K, Shea L, Aaron V, Billows G, et al. Superior vena cava syndrome in a patient with locally advanced lung cancer with good response to definitive chemoradiation: a case report. *J Med Case Rep* 2018; 12: 301.
4. Gülhan M, Ogan N. Vena Kava Superior Sendromu. In: Gülhan M, Yılmaz Ü, editors. *Akciğer kanserinde destek tedavisi*. İstanbul: 2016. p.144-54.
5. Shenoy S, Shetty S, Lankala S, Anwer F, Yeager A, Adigopula S. Cardiovascular oncologic emergencies. *Cardiol* 2017; 138: 147-58.
6. Friedman T, Quencer KB, Kishore SA, Winokur RS, Madoff DC. Malignant venous obstruction: Superior vena cava syndrome and beyond. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34: 398-408.
7. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez W, Hagemester F, Zornoza J. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 260-6.
8. Rachapalli V, Boucher LM. Superior vena cava syndrome: Role of the interventionalist. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65: 168-76.
9. Gul EE, Kayrak M. Common pacemaker problems: lead and pocket complications. In: Das MR, editor. *Modern Pacemakers-Present and Future*. Intech Open; 2011. p. 299-318.
10. Maseda Uriza R, Jurado-Román A, Jimenez Díaz J, Piqueras Flores J, Higuera Sobrino F, Oliva De Anquín E. Hybrid Approach for the Treatment of Superior Vena Cava Syndrome Induced by Pacemaker. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: e131-e2.
11. Massara M, De Caridi G, Alberti A, Volpe P, Spinelli F. Symptomatic superior vena cava syn-

- drome in hemodialysis patients: mid-term results of primary stenting. *Semin Vasc Surg* 2016; 29: 186-91.
12. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Bugalho A, Frese S, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care* 2011; 56: 653-66.
 13. Yu JB, Wilson LD, Detterback FC. Superior vena cava syndrome: a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 811-4.
 14. Nickloes TA. Superior Vena Cava Syndrome. 2018. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/460865-overview#a5>. Accessed Feb 19, 2020.
 15. Wilson LD, Detterback FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 1862-9.
 16. Sfyroeras GS, Antonopoulos CN, Mantas G, Moulakakis KG, Kakisis JD, Brountzos E, et al. A review of open and endovascular treatment of superior vena cava syndrome of benign aetiology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 238-54.
 17. Chan RCL, Chan YC, Cheng SWK. Mid- and long-term follow-up experience in patients with malignant superior vena cava obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 455-8.
 18. Kuo TT, Chen PL, Shih CC, Chen IM. Endovascular stenting for end-stage lung cancer patients with superior vena cava syndrome post first-line treatments – A single-center experience and literature review. *J Chinese Med Assoc* 2017; 80: 482-6.
 19. Seligson MT, Surowiec SM. Superior vena cava syndrome. *StatPearls*. 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441981/>. Accessed Feb 19, 2020.
 20. Ghorbani H, Vakili Sadeghi M, Hejazian T, Sharbatdaran M. Superior vena cava syndrome as a paraneoplastic manifestation of soft tissue sarcoma. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018; 40: 75-8.
 21. Rice T, Rodriguez R, Barnette R, Light R. Prevalence and characteristics of pleural effusions in superior vena cava syndrome. *Respirology* 2006; 11: 299-305.
 22. Rice T. Pleural effusions in superior vena cava syndrome: prevalence, characteristics, and proposed pathophysiology. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 324-7.
 23. Wan JF, Bejzak A. Superior Vena Cava Syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27: 243-55.
 24. Ost DE, Yeung SCJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2013; 143: 121-41.
 25. Cohen R, Mena D, Carbajal-Mendoza R, Matos N, Karki N. Superior vena cava syndrome: A medical emergency? *Int J Angiol* 2008; 17: 43-6.
 26. Uberio R. Quality assurance guidelines for superior vena cava stenting in malignant disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 319-22.
 27. Stanford W, Doty DB. The role of venography and surgery in the management of patients with superior vena cava obstruction. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 158-63.
 28. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: A systematic review. *Clin Oncol* 2002; 14: 338-51.
 29. Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, Vinh-Hung V. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax* 2009; 64: 174-8.
 30. Lanciego C, Pangula C, Chacon JJ, Velasco J, Boy RC, Viana A, et al. Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 549-58.
 31. Kishi K, Sonomuro T, Mitsuzane K, Nishida N, Yang R, Sato M. Self-expandable metallic stent therapy for superior vena cava syndrome: clinical observations. *Radiology* 1993; 189: 531-5.