

# AKCİĞER KANSERLERİ

*Atıla Akkoçlu*

Akciğer kanserleri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ve ölümcül seyreden kanserlerdir. 1994 yılında ABD’inde bu kanserlerden ölenler yaklaşık 153000 kişi, bunların 94.000’ü erkek, 59000’i kadın olup ve yıllık yeni olgu sayısı 175.000 kişi iken, 1999 yılında yeni olgu sayısı 171.600, ölen olgu sayısı ise 158.900 olarak bildirilmiştir. Bu ölüm oranları kolorektal, meme ve prostat kanserlerinin tümünden daha fazladır. Görülüyor ki gelişmiş ülkelerde özellikle erkek yeni akciğer kanserli olguların sayısı azalmakta ve akciğer kanserli olguların bu ülkelerdeki cins dağılımına bakıldığında erkek olguların sayısı 94.000, kadınların ise 77.600’dür. Akciğer kanseri günümüzde erkekler kadar kadınlarda da önemli sorundur ve kadınlarda son yıllarda dramatik artışlar söz konusudur. Erkeklerde yıllık artış %3, kadınlarda ise %400’dür. İnsidans hızları zenci ve beyaz kadınlarda benzerdir, ancak zenci erkeklerde beyazlara göre %50 daha sıktır. Akciğer kanserinin global insidans artış hızı yılda %0.5 iken , özellikle kadınlarda her yıl %4.1 artış söz konusudur . Gelişmiş ülkelerde önceleri kanserden ölümlerin %34’ünden akciğer kanserleri sorumlu iken, günümüzde %28’inden sorumludur. Bu azalmaların nedeni gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri gelişiminde tek sorumlu gösterilen sigaranın içiminde, tüketiminde belirgin azalmalar ve içeriğinde yapılan değişikliklerdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise hem erkeklerde hem de kadınlarda tüm kanser ölümleri içinde önemli yerini korumakta ve belirgin artmaktadır. Ancak Afrika ve Güney Amerika ‘da daha az sıklıktadır. Ülkemizde sigara içme prevalansı son 30 yılda artmaktadır. Hem insidans, hem mortalitedeki artışlardan sigara üretim ve tüketimindeki artma, sanayileşme ile artan çevre kirliliği, göç olayı, kentleşme ve mesleki faktörler en çok sorumlu tutulmaktadır. Ülkemizde sigara tüketimi 1970’ten 1985’e kadar %10, 1988’e kadar %44 artış göstermiştir. Bugün için akciğer kanserlerindeki en önemli sorunlar: tüm dünyada ve çok sayıda ülkede her iki cinste hastalığın artış göstermesi, ileri yaş kadar sık olmasada genç yaşlarda , özellikle kadınlarda ve histolojik tip olarak adeno kanserlerin sıklığında belirgin artma, tüm tedavilere karşın 5 yıllık sürvi oranlarının ancak %14-15 gibi düşük olması ve ölümcül seyretmesi, maalesef tek nedeni olarak gösterilen sigara gibi önlenbilir faktörlerden tüm uyarılara ve uğraşlara rağmen uzaklaşamaması, korunma ve erken tanının istenilen düzeyde yapılamamasıdır. Bugüne kadar ülkemizde yapılan çalışmalarda gerçek insidans ve mortalite dağılımını ortaya koymak mümkün olmamıştır. Ülkemizdeki yüksek sigara içme oranları dikkate alındığında (erkeklerde %63, kadınlarda %24) akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen organ kanserlerindedir. İzmir kanser kayıt merkezinin verilerine göre 1993-94 yılları arasında en sık gözlenen kanserdir (%42.3). Sağlık Bakanlığı’nın 1999’da yayınlanan istatistiklerinde akciğer kanseri erkeklerde %29.4 oranı ile birinci, kadınlarda %4.07 ile 6.sıradadır. Kanser kayıt çalışmalarına göre erkeklerdeki tüm kanserlerin %38.6’sı akciğer kanseridir ve yaşa göre standartlaştırılmış insidans hızı 61.6/100000’dür. Toraks Derneği akciğer ve plevra maligniteleri çalışma kolu tarafından 1994-1998 yıllarını kapsayan bir çok merkezli (16 merkez) retrospektif klinik verilere dayalı bir çalışmada 11.849 akciğer kanserli olgu değerlendirilmiştir. %90.4’ü erkek ve %9.6’sı kadın (e/k=10/1) olguyu kapsayan bu çalışmada %77.2 sigara içme sıklığı, %85 45 yaş ve üstü, %15 45 yaş ve altı olgu belirlenmiş ve en sık histolojik tip olarak (%40) skuamöz hücreli kanser, %86 olgu ileri evre (evre IV) bulunmuştur.

## **Patogenezi:**

Tüm malign tümörler germinatif hücrelerden oluşmaktadır. Akciğer kanserlerinde bu hücreler: bronş mukozasında bazal tabaka hücreleri, alveollerde tip 2 alveol hücreleri ve plevra endotelinde mezotel hücreleridir. Buna göre epidermoid (skuamöz hücreli) karsinomlar bronş epiteli bazal membranına paralel yer alan bazal hücrelerden, küçük hücreli kanserler ise bronş mukozasında yer alan muhtemelen nöroektodermal orijinli Kulchitsky tipi granüler bazal hücrelerden köken alırlar. Bu hücreler orijinleri nedeniyle endokrin ve kemoreseptör fonksiyonları gösterebilirler. Adeno kanserler bronş epitelinin müsin salgılayan bezlerinden veya daha nadiren bronkoalveoler epitelden köken alırlar.

Solunum yolları mukozası sigara dumanı gibi karsinojen etkenlerle uzun süre karşılaşırsa epitelyal değişiklikler meydana gelir. Karsinojenlerin penetrasyonu ve hücre içi yerleşimleri sonucu, bazal hücrelerde hiperplazi gelişir. Hücre sayısı aşırı artar. Karsinojenler hücre içinde protein, lipid gibi bir çok moleküle ve DNA’ya bağlanır. Kronik karsinojen teması ile genetik materyalde hasar oluşur. Bu hasar hücre çoğalması yapan genlerin (dominant onkogenler) myc, ras gibi aktivasyonu ve hücre büyümesini baskılayan genlerin (tümör supresör) rb, p-53 gibi inaktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar bunlara yönelik moleküler biyoloji alanındadır.

Bazal tabakalarda yığılma, yapısal bütünlük kaybı görülür. Kolumnar hücreler ile müküs salgılayan goblet hücrelerin yerini yassı, keratinize skuamöz hücreleri alır (Skuamöz metaplazi). Tümör sadece epitel içinde sınırlı ise intraepitelyal karsinom (Carcinoma insitu)’dan söz edilir. Carcinoma insitu’da tümör sadece epitel içinde sınırlıdır. Normalde bazal membran ince ve iyi sınırlıdır. Epitel anormal ve bazal membran net değil veya parçalanmış ise invaziv kanserden söz edilir.

Akciğer kanserli hastalarda, özellikle baş ve boyun bölgesi olmak üzere başka bir organ sisteminde de malignite olma riski yüksektir. Sekonder primer akciğer kanserlerinin baş ve boyun bölgelerinde gelişen tümörlerle birlikteliği %5 oranındadır. Sigara içimi ortak karsinojen olarak sorumlu tutulmaktadır.

İkinci primer akciğer kanserlerinin gerçek insidansları bilinmemekle beraber oldukça yüksek oldukları bildirilmiştir. Larinks kanseri olanlarda ikinci primer olarak akciğer kanseri görülme olasılığı kabaca %10 civarındadır.

### **Patoloji:**

Yeni görüşlere göre tüm akciğer kanserleri tek bir (stemcell) hücreden oluşmakta, gen düzeyindeki değişikliklerle farklı tipler birbirine dönüşmektedir. Patolojik olarak akciğer kanserlerinde 4 ana grup bilinmektedir. Skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom (AK), büyük hücreli karsinom (BHK) ve küçük hücreli karsinom (KHK). Hücre tipi hem tedavi ile, hem de prognoz ile çok ilişkilidir. KHK'lar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı davrandıkları için, klinisyenler akciğer kanserlerini küçük hücreli (small cell) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (non-small cell) olarak iki grupta sınıflandırmaktadırlar. Kore ve Çin gibi Asya ülkelerinde ve ülkemizde de en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur (%45.4). Adenokarsinom ABD ve Japonya'da en sık tiptir.

1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından akciğerin malign epitelyal tümörleri yeniden sınıflandırılmıştır. Bugün için en fazla kabul gören akciğer kanserleri patolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.**Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflama (WHO/IASLC1999)

Malign epitelyal tümörler

#### **1. Skuamöz hücreli karsinom**

- Papiller
- Berrak hücreli (clear cell)
- Küçük hücreli (small cell)
- Basaloid

#### **2. Küçük hücreli karsinom**

- Kombine küçük hücreli

#### **3. Adenokarsinom**

- Asiner
- Papiller
- Bronşiolalveoler
  - Nonmüsinöz (clara hücreli/tip 2 pnömosit tip)
  - Müsinöz (goblet hücreli tip)
  - Mikst (müsinöz ve nonmüsinöz)
- Solid (müsinöz formasyonlu)
- Mikst
- Diğer
  - İyi diferansiye fetal
  - Müsinöz (kolloid)
  - Müsinöz kistik
  - Berrak hücreli (clear cell)

#### **4. Büyük hücreli karsinom**

- Nöroendokrin karsinom
- Basaloid
- Lenfoepitelyomaya benzer
- Berrak hücreli (clear cell)
- Rabdoid tip

#### **5. Adenoskuamöz karsinom**

#### **6. Pleomorfik, sarkomatoid karsinomlar**

- Spindle veya giant cell
  - Pleomorfik
  - Spindle cell
  - Giant cell
- Karsinosarkom
  - Pulmoner blastom
- Karsinoid tümör
  - Tipik/atipik
- Tükrük bezi tip

Mukoepidermoid  
Adenoid kistik, Diğer

4 büyük grup akciğer kanserlerinin %95'ini oluşturmaktadır. Bunların çeşitli özellikleri ve birbirinden farklılıkları Tablo 2' de verilmiştir.

<b>Tablo 2. Küçük hücreli (SCLC) ve küçük hücreli olmayan (NSCLC) akciğer kanserlerinin özellikleri</b>				
<b>Histolojik tipler</b>				
<b>Özellikler</b>	<b>SCLC (% 25)</b>	<b>NSCLC (%75)</b>		
		<b>Skuamoz</b>	<b>Adeno</b>	<b>B. hücreli</b>
Sıklık	%20-30 (30)	% 40-60 (50)	%20-30 (15)	% 5-10 (5)
Cins (sıklık)	Erkeklerde	Erkeklerde	Kadınlarda	Kadınlarda
Yaş	Genç-Orta	Orta-ileri	Orta	Orta-ileri
Sigara ilişkisi	Kuvvetli	Kuvvetli	Zayıf	Kuvvetli
Yerleşim	2/3 santral	2/3 santral	2/3 periferik	2/3 periferik,
Kavite-Abse	Kitle	Sık	Nodül < 4 cm	santr.
Histoloji	Dar sitoplazmalı, küçük lenfosit benzer hiperkromatik nükleuslu, ince kromatinli, keratin + Bronş mukozasında nöroendokrin orijinli K tipi granüler hücrelerden	Keratin formasyonu, hücreler arası ipliğimsi bağlantılar (desmozom), sitoplazmalar geniş Bronş epiteli, bazal membrana paralel bazal hücrelerden	Asiner, papiller veya sitoplazmasında müsin içeren yapılar	Kitle>4 cm
Kökene			Bronş epiteli, müsin salgılayan bezlerden veya bronkoalveolar epitelinden	Büyük nükleus, belirgin nükleulus, bol sitoplazma, keratinizasyon yok
Sitogenetik ve mutasyon				
3p delesyonu	% 100 mevcut	>% 90		
Retinablastoma Rb				
Gen mutasyonu	% 100 mevcut	>% 20		
p53 mutasyonu	(% 75-100) >%90	>% 50		
p53 anormal ekspres.	% 40-70	% 40-60		
ras mutasyonu	>%1	>%30		
p16 mutasyonu	>% 1	%10-40		
myc onkogeni	(%15-30) >% 50	(% 5-10) >%50		
blc2 ekspresyonu	% 75-95	% 10-35		
Nöroendokrin fenotipi	% 100	Büyük hücreli ve karsinoid, seyrek		
Telomeraz aktivitesi	%100	%80-85		
Radyoterapiye yanıt	% 80-90 belirgin küçülme, tam yanıt sık	>% 30-50 belirgin küçülme tam yanıt seyrek		
Kombine kemoterapiye yanıt				
Genel gerileme	%90	%30-40		
Tam gerileme	%50	%5		
5 yıllık yaşam şansı	% 5	% 8		
Paraneoplastik belirti	sık	seyrek		

#### **Etyoloji:**

Sigara: Akciğer kanserinin en sık görülen nedenidir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinden ölümlerin erkeklerde %92-94'ünün, kadınlarda ise %78-80'inin sigaraya bağlı olduğu bildirilmiştir. Ülkelerin tükettikleri sigara miktarı ile akciğer kanseri mortalitesi arasında lineer bir korelasyon vardır. Bu durum son yıllarda tütün

tüketiminin arttığı gelişmekte olan ülkelerde belirgin bir şekilde izlenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda akciğer kanserli kadınların %17'sinin, erkeklerin ise %94'ünün sigara içtikleri bildirilmiştir.

Akciğer kanseri gelişme riski sigarayı bırakmayı takiben 10-20 yıl içinde hiç içmeyenlerin düzeyine yaklaşmaktadır. Risk içilen yıl, günde içilen sigara sayısı, erken başlama yaşı, derin inhalasyon, tar miktarı artışı ve kesilen süre azlığı ile artar.

Sigara içimine ikincil kanser oluşumunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan modelleri ve insanlarda yapılan incelemeler sigaranın karsinogenesisi başlattığını ve ilerlettiğini göstermiştir. Tütün dumanı 4000'den fazla kanserojen madde içerir. Bunlar hem moleküler hem de hücre düzeyinde tütün dumanının gaz ve partikül fazlarında bulunan karsinojenlerdir. Sigara dumanında benzpren, arsenik, nikel gibi organik ve inorganik maddeler, polonyum 210 gibi radyoaktif izotoplar bulunmaktadır. Önemli grup nikotinden kaynaklanan nitrosaminlerdir (NNK-NNN).

Akciğer kanserinin tüm histolojik tiplerinin insidansı sigara içimi ile artmaktadır. İstemli veya istemsiz sigara içimine bağlı en çok görülen akciğer kanseri tipleri skuamöz ve küçük hücreli kanserlerdir. Sigara içmeyenlerde bu tipler nadir olup, adenokanserler daha fazla ve kadınlarda görülür.

Pasif olarak sigara içen, diğer bir deyimle içilen yerde bulunmak zorunda kalıp, istemsiz sigara içenlerde de akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır. Her yıl ABD'de 500-5000 akciğer kanseri ölümlünden pasif içim sorumludur. Çocuklarda, sigara içmeyen ev halkında risk 1.41-1.87 arasındadır.

Meslek: Belirli mesleklerde (gemi yapımı, yapı malzemeleri, çanak, çömlek, matbaa,) akciğer kanseri daha sık görülmektedir. Başlıca mesleki karsinojenler Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3** Başlıca mesleki karsinojenler

Asbest
Arsenik
Alüminyum
Bis-clorometil eter (BCME)
Krom
Hidrokarbonlar (polisiklik aromatik hidrokarbonlar=PAH)
Mustard gazı
Nikel
Radyasyon
Radon
Vinil klorid

Sigara dumanı karsinogenesis sürecinde çevre kirliliği maddeleri ile etkileşmektedir. Bu durum sigara içen uranyum ve asbest işçilerinde çarpıcı bir şekilde izlenmektedir. Akciğer kanseri riski sigara içen asbest işçilerinde 92 kat, sigara içmeyen asbest işçilerinde sadece 5 kat fazladır.

Radon: Amerika Birleşik Devletlerinde akciğer kanserinin ikinci en sık nedenidir (%10) ve her yıl 6000-360000 akciğer kanseri ölümlünden sorumludur. Radon kimyasal inert bir gaz olup uranyum parçalanma ürünüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. Solunum sistemine inhale edildikleri ve pulmoner epitel veya diğer hücreler ile direkt etkileştiklerinde kansere neden olurlar. İyi havalandırılmayan ev ve işyerlerinde radon miktarı yüksektir. Üst sınır 4 pCi/L olup 8 pCi/L'nin üstüne çıktığında kanser riski artmaktadır. Sigara ile radonun etkileşimi sinerjiktir ve kanser riski 1.3-1.8 oranındadır. Zemin kat eski binalarda yaşayanlarda sıktır (Metro ve Tünel işçileri).

Çevre Kirliliği: Hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemi tartışmalıdır. Bununla birlikte yoğun çevre kirliliği akciğer kanseri mortalite istatistiklerine yansımaktadır. Nitekim kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.26-2.33 kat daha fazladır.

Skar gelişimi – Fibrozis: Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar yakınında mikroskopik olarak epitelyal hiperplazi saptanmıştır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplasisine yol açtığı ve karsinogenesisi hazırladığı düşünülmektedir. Skar alanlarında yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir. Çalışmalarda akciğer kanserinin sarkoidozlu hastalarda 3 kat fazla geliştiği, tüberkülozlu hastalarda üst loblarda kanserin de birlikte bulunabildiği ve yaklaşık 8 kat fazla görüldüğü, bronşiol-alveoler tip kanserlerin konjenital kistik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

Genetik Faktörler: Akciğer kanseri riski ile ilişkili 2 kalıtsal faktör: Aryl Hydrocarbon Hydroxylase (AHH) sistemi ve Debrisoquin metabolik fenotipidir. Her ikisi de sitokrom p450 sisteminin parçalarıdır. AHH enzim sistemleri polisiklik aromatik hidrokarbonları ve arilaminleri güçlü karsinojenlere aktive edebilir. Ayrıca

glutasyon S transferaz(GST-M 1)ve N asetil tranferaz (NAT), NNNK (CYP2D 6) tütüne spesifik karsinojenler son yıllarda üzerinde durulan önemli maddelerdir.

Son yıllarda proto-onkogen olarak adlandırılan normal ve genellikle hücrenin bölünmesi ile ilgili işlevlerde rol alan genlerin sigara dumanı , radyasyon, kimyasal ajanlar ve virüsler gibi eksojen etkenlerle onkogen haline geçerek karsinogeneziste birçok gelişmelere yol açtıkları anlaşılmıştır. Akciğer kanseri ile ilgili aktive onkogenlerin 6 familyası vardır: En önemlileri ras (H-ras, K-ras, N-ras) ve myc (N-myc, C-myc, L-myc)'dir.

1982 yılında Whang-Peng ve arkadaşları özellikle küçük hücreli kanserli hastalarda kromozom 3'ün kısa kolunda 3p (14-23) delesyonu bulmuşlardır. Aile öyküsünde akciğer kanseri bulunan kadınlarda risk 5.7 kat artmaktadır. Aile öyküsünde akciğer kanseri bulunmaması sigara bulunması durumunda 15.1'e, her ikisi de bulunursa 30'a yükselmektedir.

İnsan kanserlerinde en sık bulunan tümör supresör geni kromozom 17'de bulunan p53 ve kromozom 13'deki Rb genidir. Hücre siklusu boyunca progresyonu bloke edip, büyümeyi kontrol eder. p53 mutasyonları büyümeyi hızlandırır. Tüm akciğer kanserli hastaların yarısında bu mutasyonlar izlenmektedir.

Vitamin A ve Eksikliği: Birçok epidemiyolojik çalışmada diyetle sebze alımının akciğer ve diğer kanser risklerini orta derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Takip eden araştırmalarda beta karotenin (Retinol veya vitamin A içeren retinoidlerin prekürsörü) akciğer kanseri riski düşüklüğü ile (göreceli risk 0.59) ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Sigara içenlerde serum beta karoten düzeyleri içmeyenlerden düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, beta karotenlerin diyetle daha düşük alımına ve sigaranın absorpsiyon ve metabolizma üzerindeki etkisine bağlanmıştır. Retinoidlerin bir çok çalışmada antikarsinojenik etkileri gösterilmiştir. Ayrıca vitamin A eksikliği solunum sistemi epitelinde skuamöz metaplaziye neden olmaktadır. Vitamin A'dan fakir diyetle beslenenlerde, vitamin A'dan zengin beslenenlere göre akciğer kanser riski 4.6 kat daha fazla bulunmuştur. Vitamin C ve selenyum eksikliği, siyah çay, kolesterol de sorumlu tutulmuştur. Sigara içen erkeklerde 5-8 yıl süre ile vitamin E ve beta karoten verilmesi insidansda azalmaya neden olmamaktadır.

### ***Erken Tanı:***

Akciğer kanserinde erken dönemde hastalıkta cerrahi tedavi ile uzun süreli yaşam %85 gibi yüksek oranlardadır. Toraks Derneğimizin yapmış olduğu çok merkezli çalışmada akciğer kanserli hastaların %85'i tanı anında evre III ve IV olarak bulunmuştur. Bilindiği gibi akciğer kanserinden ölümler çoğunlukla uzak metastazlar nedeniyle. Bu nedenle günümüzde akciğer kanserinin metastazlar oluşmadan ve prelinik olarak tanınması yani asemptomatik dönemde yakalanması çok önemlidir. Erken tanıda balgam immünohistokimyasını incelemek, karsinogenezisin erken dönemlerinde epitel hücrelerine bakarak tanı koymak önemlidir. Bu incelemelerde bronş epitel hücre DNA dağılımı anormallikleri ve metaplazi aranır. Yapılan çalışmalarda akciğer grafisi ve konvansiyonel balgam sitolojisi gibi noninvaziv tekniklerin akciğer kanseri taraması için sensitif olmadıkları görülmüştür. Çünkü yapılan tarama çalışmalarında akciğer kanseri erken evrelerde saptanmasına rağmen, tanı anında uzak metastaz yapmış olmaları nedeniyle sağkalıma katkı sağlanamamıştır. Bu nedenle riskli grupların taranmasında akciğer grafisi ve balgam sitolojisi önerilmemektedir. Ayrıca akciğer grafisi ile küçük nodüllerin saptanmasında yeterince duyarlılık görülmemesi ve 2cm'den küçük nodüllerin yarısından fazlasının gözden kaçması nedeniyle düşük doz spiral BT (DDBT) randomize çalışmaları yapılmaktadır. Çünkü akciğer kanserini saptamada direkt grafiye göre 4 kat daha duyarlıdır. Ancak DDBT rutin kitle taramaları için henüz erken bulunmuştur.

Erken tanıda balgam sitolojisi sensitivitesini artırmak için Tockman ve arkadaşları orta ve şiddetli displazik değişiklikleri olan olguların balgam ve bronş lavaj materyallerinin immünohistokimyasal analizi için protein antijeni veya glikolipid antijeni ile reaksiyona giren iki murin monoklonal antikor kullanmışlardır. Ayrıca ras ailesi (N-, Ha-, Ki-ras) onkogenleri, incelenen birçok onkogen içinde en iyi tanımlananlardır ve erken tanıda iyi hedeftirler. Ras mutasyonları tüm akciğer kanserlerinin yalnızca %15'inde bulunur. Bu nedenle ras için tarama spesifik olmasına rağmen, çok sensitif değildir. Ancak bazı yüksek risk gruplarında sınırlı olarak kullanılır.

Akciğer kanserlerinde erken tanıda umut veren başka bir yaklaşım floresans bronkoskopi yoluyla fotodinamik tetkiktir. Hematoporfirin türevi veya düşük doz fotofrin II görülebilir ışıkla birlikte kullanılır.1991 yılında Lam ve arkadaşları eksojen hematoporfirin verilmeden kanserli bronş mukozasının ışığında azalma olduğunu göstererek (Otofloresan, LİFE:the lung imaging fluorescence endoscope) öncülüğünü yapmışlardır. Bu yöntem erken mikroinvaziv kanser, insitu karsinom ve displazi tanısında kullanılabilir bir yeni yöntemdir. Balgam sitolojisinde orta derecede displazisi olan hastalarda standart beyaz ışık bronkoskopisine göre 2.7 kat daha fazla duyarlılık saptanmıştır. LİFE'nin standart bronkoskopiye eklenmesi ile preinvaziv lezyonların saptanma oranı %71-88'e yükselmektedir. Bu inceleme ile mukoza normalde yeşil, displazi, insitu veya yaygın karsinom halinde ise kırmızı kahverengi renkte görülür. Bu sistemin yalancı pozitifliği yüksek, yüksek fiyat ve periferik ulaşım gibi dezavantajları mevcuttur. Bu tetkiklerle radyolojik olarak gizli karsinomların lokalize edilmesi, bronkoskopi sırasında orta derecede belirgin atipi alanlarının lokalize edilmesi ve erken tanı yanında

uygun tedavilerin zamanında yapılması sağlanır. Endoskopik bronkoskopik ultrason da (EBUS) havayolu lezyonları ile bunların havayolu dışı ilişkisini değerlendirmede kullanılan bir tetkik olup mediastinal ve peribronşial lenf nodlarının saptanması ve biyopsisinde yararlıdır, fakat erken tanıdaki rolü belli değildir. Daha çok tümörün bronş duvar ilişkisi ve çevre doku invazyonunu belirler. Erken tanıda serum tümör belirleyicilerin yararı ise henüz gösterilememiştir.

### **Semptomlar:**

Bir grup hastada hiçbir solunumsal semptom olmayabilir. Bu kişilerde başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde tesadüfen bir opasite görülebilir. Başka bir grup hastada halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve ateş gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Özellikle 40 yaşın üstünde, sigara içen değişik semptomları olan erkek hastalarda akciğer kanseri olasılığı unutulmamalıdır.

Akciğer kanserleri santral veya periferik yerleşimli olmalarına ve hücre tiplerine göre farklı semptomlara neden olurlar (Tablo 4).

**Tablo 4.** Akciğer kanserlerinde semptomlar ve bulgular

Asemptomatik
Semptomatik
1. Primer tümöre bağlı
a. Santral yerleşimli tümörlerde
Kuru öksürük % 70 (50-75)
Hemoptizi % 40 (25-50)
Dispne % 40
Wheesing veya stridor % 20
Göğüs ağrısı % 50
Ateş
b. Periferik yerleşimli tümörlerde
Öksürük
Dispne
Göğüs ağrısı
2. İntratorasik ekstrapulmoner yayımlara bağlı
a. Sinir
Servikal sempatik (Horner sendromu)
8. Servikal, 1. Torakal
Ulnar ağrı
Vazomotor bulgular
N. frenikus felci
Diafragma paralizisi
Dispne
Öksürük
N. rekürrens felci
Ses kısıklığı % 20
b. Kardiyovasküler
Vena cava superior sendromu % 5
Pulmoner stenoz
Pulmoner sufl
Pulmoner emboli
Aritmi
Sinüzal taşikardi
Atrial fibrilasyon
Tamponad (Perikard)
Kalp yetmezliği (myokard)
c. Plevra
Plörezi
d. Mediasten
Özefagus
Disfaji % 2
Bronkoplevral fistül
Aspirasyon
Lenfatik obstrüksiyon
Plörezi (seröz)
Duktus torasikus
Plörezi (Şilöz)
Akciğer lenfatiklerine yayım
Hipoksi
Dispne
Trakea
Wheezing
Stridor
3. Ekstratorasik sistemik metastazlarla ilgili
Lenfadenopatiler

Baş ağrısı  
Sarılık  
İştahsızlık  
Sağ hipokondrium ağrısı  
Kemik ağrıları  
Cilt-ciltaltı nodülleri

#### 4. Sistemik

Anoreksi  
Kilo kaybı % 70  
Paraneoplastik sendromlar

Santral tümörler sıklıkla küçük hücreli veya skuamöz hücreli, periferik tümörler ise adenokarsinom veya büyük hücreli tiptedir.

Endobronşial santral tümörlerde öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, periferik olanlarda ise plöritik göğüs ağrısı ve dispne görülür. Bazen hiç semptom olmayabilir. Nefes darlığı genellikle santral, intrabronşial yayılım ile akciğer volümlerinin azalmasına, göğüs ağrısı ise periferik tümörlerde plevra veya göğüs duvarı invazyonuna ve tümöral kitlenin büyümesine bağlıdır. Öksürük santral olanlarda periferik olanlara göre daha sıktır.

“Wheezing” hava yolu parsiyel obstrüksiyonu ile meydana gelir. Ateş; abse ve pnömoni ile ilgili olup, sıklıkla pürülan balgam ve hemoptizi ile birlikte dir. Skuamöz ve büyük hücreli tümörlerde daha fazla görülür.

#### ***Fizik Bulgular:***

İn situ tümör aşamasında fizik bulgu yoktur. Tümör büyüdükçe lokal ve genel bulgular ortaya çıkmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile birlikte ise “wheezing”, her iki akciğerde dağınık ronküsler ve ekspiryum uzaması gibi fizik muayene bulguları bulunabilir. Herhangi bir lenf bezini tutacak şekilde tümör yayılmış ise lenf bezleri palpe edilebilir. Lenf bezlerine metastaz oranları; hiler %90, bronşial %40-60, skalen %85, supraklaviküler %15-20 ve hiler-mediastinal %50’dir. Seyrek olarak karina düzeyinde ana bronşların daralmasına ikincil stridor, daha distal hava yollarında yerleşmiş tümörlerde ise “wheezing” ve lokalize ronküs duyulur. Tek taraflı atelektazi, pnömoni ve plörezi bulguları da mevcut olabilir. Bu patolojilerle ilgili olarak da inspeksiyonda bir hemitoraksta solunum hareketlerinde kısıtlılık, vibrasyon torasikte artma veya azalma, perküsyonda matite, oskültasyonda solunum seslerinde azalma ve raller duyulabilir. Hepatik metastazlara bağlı olarak hepatomegali görülebilir.

Serebral yayılım bulguları seyrek olarak hemiparezi, hemipleji veya nöropatiye neden olabilir. Vena cava superior sendromu, Horner bulguları, çomak parmak ve cilt altında nodüller saptanabilir.

#### ***Paraneoplastik Sendromlar (PS):***

Bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, fakat patogenezi açısından tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirtilerdir. Akciğer tümörlerinin bir kısmında tümör hücrelerinin salgıladığı hormon ve hormona benzer aktif maddelerin sekresyonu söz konusudur. Bazı PS’lar bronş kanserinin özel histopatolojik tipleri ile kuvvetle ilişkilidirler. Akciğer kanserleri içinde PS ile en yakın ilişkili olan küçük hücreli akciğer kanserleridir. PS’ların mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bazılarının nedeni peptidlerin ektojik salınımıdır. Bir diğer görüşe göre tümör hücreleri özel salgılarını doku aralıklarına vermekte, bunlar dokuya karşı antijenik olmakta ve belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu hücrelerden ektojik hormon yapımı söz konusu olmaktadır. Başlıca PS’lar Tablo 5’de verilmiştir.

---

**Tablo 5.** Paraneoplastik sendromlar

---

**Endokrin (% 2)**

Hiperkalsemi (Ektopik PTH)  
Cushing Sendromu (ACTH)  
Schwarz Batler Sendromu (ADH)  
Karsinoid Sendrom (Serotonin)  
Jinekomasti (HCG)  
Hiperkalsitonemi (Kalsitonin)  
Büyüme Hormonu artışı (GH)  
FSH, Prolaktin, LH artışı  
Hipoglisemi (İnsülin)  
Hipertiroidi  
Hiperpigmentasyon (MSH)

**Nöromuskuler (% 1)**

Ensefalopati (limbik)  
Subakut serebellar dejenerasyon  
Progresif multifokal ensefalopati  
Periferel nöropati  
Polimiyozit  
Dermatomyozit  
Otonomik nöropati  
Eaton-Lambert Send. (Myasteni)  
Optik nörit  
Demans, subakut myelopati

**Hematolojik (% 1-8)**

Anemi  
Lökomoid reaksiyon  
Trombositoz, trombositopeni  
Eozinofili  
Kırmızı hücre aplazisi  
Lökoeritroblastoz  
Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)  
Trousseau Sendromu(Gezici venöz tromboz)  
Nonbakteriyel endokardit (marantik)  
Arteriyel emboli

**Dermatolojik (% 1)**

Palmoplanter hiperkeratoz  
Dermatomyozit, Skleroderma  
Akantozis nigrikans  
Hiperpigmentasyon  
Eritema Gyatum Repens  
Hipertrikozis  
İktiyozis

**İskelet Sistemi**

Clubbing (çomak parmak) (% 29)  
Pulmoner hipertrofik osteoartropati  
Artrit (%1-10)

**Diğer (> %1)**

Böbrek (Nefrotik sendrom,  
amiloidoz )  
Hiperürisemi  
Gastrointestinal  
(Diyare  
Hiperamilazemi  
Bulantı,kusma  
Laktik asidoz  
Hiperlipidemi)  
Hiper/hipotansiyon  
Anoreksi,kaşeksi (% 31)  
Ateş (% 21)

---

***Tanı Yöntemleri:***

Akciğer kanserlerinde tanı ve evreleme amacıyla yapılabilecek birçok girişimli (invaziv) ve girişimsiz (noninvaziv) tanı yöntemi vardır. Bunlar içinde radyolojik tetkikler noninvaziv oluşları ve etkinlikleri yönünden ilk tercih edilen yöntemlerdir.

***Girişimsiz Tanı Yöntemleri:***

*Radyolojik* Akciğer kanserlerinde radyolojik incelemeler (akciğer radyogramı, BT, spiral BT, MRG) üç amaçla yapılır. Bunlar kanser tanısı, evreleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmektir. Bu amaçlarla yapılan radyolojik incelemeler Tablo 6'da gösterilmiştir.



**Tablo 6.** Akciğer kanserlerinde radyoloji

**Konvansiyonel P/A ve lateral akciğer grafileri**

Diğerleri:

- Konvansiyonel tomografi
- Bronkografi, angiografi, venografi
- Lenfanjiografi, Aortagrafi, özefagografi
- Bilgisayarlı tomografi(CT)

**Spiral CT, düşük doz spiral CT**

- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Radyoizotop incelemeler (Scanning)
- PET (Positron Emission Tomography)
- Ultrasonografi (USG), endoskopik ultrasonografi
- Ekokardiyografi

Bronş kanserleri ile ilgili radyolojik anormallikler ise Tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7** Bronş kanserlerinde radyolojik anormallikler

	Radyolojik gölge
<b>Hilus</b>	Hiler kitle, perihiler kitle. Hiler genişleme
<b>Parankim</b>	Küçük kitle (= 4 cm “coin” soliter lezyon ) Büyük kitle (> 4 cm) Apikal kitle Multipl kitleler, nodüller Parlaklık artması (lob/segment) Atelektazi (lob/segment) Postobstrüktif pnömoni Abse (kalın cidar / tek / düzensiz) Lenfanjitis karsinomatoza
<b>İntratorasik ekstrapulmoner yapılar</b>	Mediastinal kitle veya genişleme Göğüs duvarı, kosta, vertebra konturlarında düzensizlik,erozyon Plörezi yüksekliği Diyafragma

Balgam Sitolojisi Akciğer kanserinin malign hücreleri bronş sekresyonlarına karışarak dışarı atılırlar. Akciğer kanseri olduğu şüpheli hastalar tarafından çıkarılan balgamın incelenmesi tecrübeli ellerde yüksek tanısal değere sahiptir. Yeterli örnek toplanmalıdır. Şüpheli her vakada sabah balgamı en az 3 gün üst üste bekletilmeksizin sitolojik tetkik için patoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Bronkoskopik incelemelerin hemen ardından, 2 saat sonrasında ve ertesi gün çıkarılan balgamda malign hücre bulunması olasılığı yüksektir. Sabah çıkarılan ilk balgam yüksek tanısal değere sahiptir ve hastalar için ucuz, risksiz bir tetkiktir. %50-85 oranında kesin tanı konabilir. Özellikle akciğer kanserinin erken operabil dönemde yakalanması, ancak sitolojik olarak atipik hücrelerin iyi değerlendirilmeleri ile mümkündür. Röntgen bulgularının negatif olduğu başlangıç halindeki gizli (occult) akciğer kanserlerinde hücreler yer yer atipik değişiklik gösterirler. Şüpheli akciğer kanseri tanısında sensitivitesi 0.66, spesifitesi 0.99 bulunmuştur. Duyarlılık oranları küçük hücreli, büyük hücreli ve skuamöz hücreli kanserlerde %95, adeno, bronşioalveoler ve adenoskuamöz kanserlerde %75 olarak bildirilmiştir.

Balgam sitolojisi ile santral bronş kanserlerinde sensitivite 0.71, periferik bronş kanserlerinde ise 0.49'dur. Pozitiflik tümörün büyük çapta olması, alt lob lokalizasyonu, konsolidasyon ve kollaps bulguları ile iyi korelasyon göstermektedir. Tek balgam örneğinde %40, üç-dört balgamda %80-90, daha fazla balgam tetkiki ile %90'dan fazla tanı pozitifliği mevcuttur. Balgam sayısı arttıkça buna paralel olarak tanı pozitifliği de artmaktadır.

#### *Laboratuvar*

Akciğer kanseri için hiçbir laboratuvar bulgusu spesifik değildir. Anemi nonspesifiktir. Eozinofilinin mekanizması tam bilinmemektedir. Eozinofilide kanser hücre tipi genellikle skuamöz ve büyük hücrelidir. Eozinofil sayısı nekroz varlığında ve ilerlemiş olgularda belirgin şekilde artar.

Lökositöz tümöre sekonder obstrüktif pnömonide, lökopeni, trombositopeni ve trombositoz ise, kemik iliği metastazlarında ortaya çıkar. Özellikle küçük hücreli hastalarda kemik iliği aspirasyon biyopsileri mutlaka yapılmalıdır.

Karaciğer ve kemik metastazı olan hastalarda kalsiyum (osteolitik metastazlarda), alkalin fosfataz (osteoblastik metastazlarda), transaminazlar ve bilirubin yükselebilir. Sıklıkla sodyum düşük bulunur. Hipoglisemi ve hipoalbuminemi vardır. Genellikle bakır düzeyleri artmakta, çinko düzeyleri ise azalmaktadır.

#### *Marker'lar (Belirleyiciler)*

Tümör tarafından yapılan veya en azından tümör varlığı ile yakından ilişkili maddelerdir. Bugüne kadar sadece akciğer tümörlerine özgü bir marker izole edilememiştir. Kanda, vücut sıvılarında (BAL, balgam, plevra sıvısı, ...) ve tümör dokularında ölçülebilmektedirler. Marker'lardan kanser biyolojisinin araştırılmasında, kanser tanısında, tiplendirmede, prognozda ve rekürrens göstermede, tedavi seçiminde, tedaviyi düzenlemede ve tedaviye yanıtı belirlemede yararlanılmaktadır. Başlıca tümör marker'ları Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Başlıca tümör belirleyicileri

<b>Hormonlar</b>
ACTH (Adrenokortikotropik hormon)* MSH (Melanosit stimüle hormon) HPL (Human koryonik gonodotropin) HPL (Human plasental laktojen) HGH (Human growth hormon)** PTH (Parathormon) ADH (Antidiüretik hormon)
<b>Kalsitonin*</b>
<b>Prolaktin</b>
5 Hidroksitriptofan Östrodiol Renin Eritropoetin GRP (Gastrin releasing peptid=bombesin)* İnsülin, Glukagon Somatostatin reseptörleri Östrojen reseptörleri Progesteron reseptörleri
<b>Fetoproteinler</b>
AFP (Alfa fetoprotein)* CEA (Carsinoembrionic antigen)
<b>Diğerleri</b>
ANF (Atrial natriüretic factor) PAP (Placental alkalen fosfatase) Poliaminler Histaminase L dopa decarboxylase NSE (Nöron spesifik enolase)* TPA (Tissue polipeptid antigen) Beta-2 mikroglobulin* CgA (Chromogranin A)* Ferritin** CK-BB (Creatin kinase-Bombesin)* Thymidin kinase* Motilin* Sialik asit* Neurophysin (Vasopressin, oksitosin)* Transglutaminase** İnvokrin** Selenyum

\*Küçük hücreli akciğer kanseri

\*\* Küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri

Karsinoembryonik antijen (CEA), karaciğer metastazı gelişimi ile yakından ilişkilidir. Nöron spesifik enolaz (NSE) özellikle küçük hücreli kanserli hastalarda hem serum hem de plevra sıvılarında yüksektir.

Nükleer Tıp ve Genetik Çalışmalar

Tanı, evreleme, tedaviye cevabı değerlendirmede, izlemde ve opere olacak olgularda operasyon öncesi, sonrası akciğer fonksiyonlarını belirlemek için sintigrafi ( Talyum 201, Galyum 67, Teknesyum-99m, MIBI

“sestamibi”, somatostatin analogları, Indium 111 “octerotide”) ve Pozitron Emisyon Tomografi ( F-18 FDG PET) kullanılır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle küçük hücreli akciğer kanserlerinde sitogenetik analizlerde kromozom 3'ün kısa kolunun bir kısmında 3p (14-23) eksiklik saptanmıştır. Bu kromozomun eksiklik oranı bir çok çalışmada, özellikle küçük hücreli kanserlerde ortalama %66 bulunmuştur. Retinoblastoma (Rb) geni (RbmRNA) ve proteinleri (Rb proteini) küçük hücreli kanserli hastalarda küçük hücreli dışı hastalara göre anormal yüksek bulunmuştur. Kromozom 17'de lokalize, önemli bir kanser supresör geni olan p53 geninde eksiklik görülmüştür. Özellikle yaygın evrede küçük hücreli hastalarda myc onkogenleri ile ilgili olarak L-myc ve N-myc anormallikleri saptanmış ve bu hastaların prognozları kötü, yaşam süreleri de kısa bulunmuştur. Ayrıca ras (H-ras, K-ras ve N-ras) ve erb-1, erb-B-2 onkogenleri küçük hücreli dışı kanserli hastalarda gösterilmiştir. Akciğer kanserli hastaların küçük bir kısmında Cmyb ve jun gibi nükleer onkogenlerde anormallik saptanmıştır.

### Girişimli Tanı Yöntemleri

*Bronkoskopi:* Akciğer kanserli veya kuşku bir hastada kanserin lokalizasyonu veya yaygınlığı, doku tansı, evreleme ve tedaviyi değerlendirmede rijit (RB) veya fleksibl (FOB) bronkoskopik incelemeler en yararlı tetkiklerdir. Bu tetkiklerle bronş lavaj sıvısı, mukoza veya tümöral dokudan forseps biyopsi, transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBİAB), fırçalama, BAL (bronkoalveoler lavaj) ve postbronkoskopik balgam elde edilir. Aynı zamanda bronkoskopik incelemelerde operabilite tayini yapılır. Operabl olan hastalarda cerrahi sınır biyopsileri son derece yararlıdır. Cerrahi girişim yeri hakkında aydınlatıcı bilgiler elde edilir. Santral tümörlerde endobronşial lezyon mevcut ise bronkoskopi ile pozitif tanı oranı %70-90'dır. Periferik tümörlerde, periferik bronşlara bronkoskoplar ile ulaşma güç olduğundan, floroskopi altında fırça ve forseps ile yerine ulaşılarak veya işaretlenerek materyal alınır. Periferik ve küçük çaptaki lezyonlarda, bronşlara komşu mediastinal kitlelerde daha çok TBİAB tekniği kullanılır. Tanı pozitifliği %80-85'tir. Sık görülen ve inoperabilite belirtisi olan karina genişlemesi subkarinal lenf bezlerinin büyümesine veya tümörün karinaya invazyonuna bağlıdır. Bronkoskopi ile kesin inoperabilite kriterleri: kord vokal paralizisi, trakea veya karina tutuluğu, tümörün karinaya 2 cm'den daha yakın olması ve bilateral tümör bulunmasıdır.

Çalışmalarda bronkoskopi ile tümör görülüyor ise rijit bronkoskopi biyopsileri %86.5, fiberoptik fleksibl bronkoskopi biyopsileri %95, lavaj %76, fırçalama %74 toplam %94; tümör görünmüyor ise lavaj ile %52, fırçalama %52 olmak üzere toplam %86 pozitif oranların elde edildiği bildirilmektedir. Tanıda sitoloji ile %88, histoloji ile %73; tiplendirmede ise sitoloji ile %66 ve TBİAB ile %71 pozitif oranlar bulunmuştur.

*Torasentez, Torakoskopi, VATS Plörezi* varlığında tümörün plevral metastazı yönünden plevra sıvısı-sitolojik ve plevra biyopsisi-histopatolojik olarak tetkik edilir. Kesin tanı yönünden sitoloji ve biyopsinin yetersiz kaldığı durumlarda torakoskopi veya VATS (video assisted thoracoscopic surgery) yapılmalıdır.

*Mediastinoskopi, Anterior Mediastinotomi* Akciğer kanserlerinde mediastinoskopların rutin kullanılıp, kullanılmaması veya seçilmiş olgularda uygulanması konusunda tartışmalar vardır. Mediastinoskopide mediastinal yapılar tümör ile invaze ise rezeksiyon olanaksızdır. Yanlış negatiflik oranı %8-1.1, komplikasyon oranı %1-8'dir. Akciğer kanserli hastalarda operasyon düşünülüyor ise BT'de mediasten patolojik olarak pozitif ise rutin mediastinoskopi uygulanmalıdır. Bu yaklaşımla gereksiz torakotomi oranı %30-50'den %5-15'e düşürülebilir. Mediastinal lenf bezlerinin çapı büyüdükçe patolojik olma olasılıkları artmaktadır. Bir çalışmada 1 cm'den küçük ise %13, 2-3 cm. olanlarda ise %67 patolojik olarak bildirilmiştir.

Anterior mediastene ulaşmak için yapılan cerrahi girişim anterior mediastinotomidir. Sol üst veya sağ üst lobun anterior segmentinde yerleşmiş tümörlerde daha faydalıdır.

*Transtorasik (Perkütan) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİİAB):* Tanı oranının yüksekliği nedeniyle, daha çok periferik, soliter, multipl yuvarlak opasitelerde ve pankoast tümörlerinde ön planda düşünülmesi gereken bir tanı yöntemidir. Tetkikte daha büyük çaplı kesici iğnelerin (Turner, tru-cut, Chiba 22 no'lu iğne) kullanılması, 2 cm'den büyük lezyonlarda konvansiyonel grafi, floroskopi, USG; 2 cm'den küçük lezyonlarda BT altında uygulanması ile pozitif sonuç oranları artmaktadır. Sensitivitesi %89.5 ve spesifitesi %100'dür. TTİİAB, akciğer kanserlerinde gereksiz torakotomiyi ve hastaların hastanede kalış sürelerini azaltmakta, sitoloji, histoloji ve kültür incelemeleri için kolay ve hızlı bir şekilde örnek elde edilmektedir. Yöntemin morbidite ve mortalitesi düşüktür. Bu yöntem etkili ve güvenilir olup, bronkoskopinin genellikle negatif kaldığı, çok periferik akciğer lezyonları, soliter kitleler ve pankoast tümörlerinde balgam sitolojisinden sonra seçilecek ilk tanı yöntemi olarak kullanılır.

*Lenf Bezi ve Organ Biyopsileri:* BT'de mediastinal lenfadenopati ve vücutta değişik bölgelerde palpabl lenfadenopatilerin varlığında, organ tutulumlarında (karaciğer, böbrek, sürrenal, kemik iliği, cilt altı, deri gibi), tanı, tiplendirme, evreleme, tedavi ve prognozu belirlemede biyopsiler önerilir.

*Torakotomi:* Tüm tanısal tetkikler sonrası kesin tanı yapılamayan, tümör kuşkulu veya histolojik tip değerlendirimi gereken hastalarda tanısal amaçlı “eksploratris torakotomi” yapılabilmekte, bu tetkik için hastaların operasyona uygun olmaları gerekmektedir.

#### **Evreleme:**

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra, hastaların prognozları hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması yani evrelendirilmesi gerekir.

Bu nedenle uluslar arası kanser mücadele birliği (UICC) ve Amerikan kanser birliği (AJCC) tarafından Mountain’in önerileri doğrultusunda 1996 yılında yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 9-10).

**Tablo 9** Akciğer kanserlerinde yeni uluslar arası TNM sistemi (1996)

#### **Primer tümör büyüklüğü (T)**

Tx: Balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme tetkikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

T0: Primer tümör belirtisi yok.

Tis: Karsinoma in situ

***T1: En geniş çapı <3 cm, akciğer yada visseral plevra ile çevrili, bronkoskopiye ulaşılan bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen, ana bronşun proksimaline uzanan bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör***

T2: Tümör aşağıdakilerden en az birine sahip olacak:

En geniş çapı >3 cm

Ana bronş invaze ancak karinaya uzaklık > 2 cm

Visseral plevra invazyonu

Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

T3: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil) diafragma, mediastinal plevra, parietal plevra ve perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm’den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör

T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardial sıvı ile birlikte olan tümör ; tümörle aynı lop içinde satelit tümör nodül ve nodülleri

#### **Bölgesel lenf nodu (N)**

Nx: Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraf peribronşial ve /veya aynı taraf hiler LN met ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

N2: Aynı taraf mediastinal ve /veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler ; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı

## Uzak metastaz

Mx:Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0:Uzak metastaz yok.

M1:Uzak metastaz var.

Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri

**Tablo 10** Akciğer kanserlerinde evreler

Evre	TNM
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1-2-3 N2M0
IIIB	T1-4 N3M0 T4 N1-4M0
IV	T1-4 N0-3 M1

TNM sisteminin yeniden geliştirilmesi ile skuamöz, büyük hücreli ve adenokarsinom’lu (Non-small cell, NSCLC) hastalar yapılacak tedavi ve prognoz yönünden Evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB ve IV şeklinde sınıflandırılmaktadır. Küçük hücreli (Small cell, SCLC) kanserli hastalarda TNM sistemi yerine VALG (Veterans Administration Lung Cancer Group) tarafından önerilen evreleme sistemi kullanılmaktadır. Buna göre hastalık bir hemitoraksta lokalize ise “sınırlı” ve hemitoraksın dışında daha yaygın ise “yaygın” olarak evrelendirilmektedir (Tablo 11)

**Tablo 11.** Küçük hücreli akciğer kanserinde evreler

<b>Sınırlı</b>	%30
Primer tümör bir hemitoraksda sınırlı, aynı taraf hiler lenfadenopati Aynı veya karşı taraf supraklavikular veya mediastinal lenfadenopati Atipik hücre içermeyen plevral sıvı	
<b>Yaygın</b>	%70
Karşı akciğer metastazı Karaciğer, kemik, beyin metastazı Malign hücre içeren plevral sıvı	

TNM evreleme sistemi küçük hücreli hastalarda da kullanılabilir.

## EVRELEMEDE ÖZEL DURUMLAR

- Bronşiolalveolar karsinomda lezyonlar bir lopta sınırlı ise T4, birden fazla lopta M1
- Rekürren laringeal sinir T4, vagus dal invazyonu T3
- Pulmoner arter ve venin perikard içinde T4, perikard dışında invazyonu T3
- Süperior sulkus tümörleri (Horner sendromu dahil) T3  
Pancoast sendromu (Horner sendromu + C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi).....T4
- Diafragma veya toraks duvarının direkt invazyonu T3  
Tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1
- Visseral plevranın direkt invazyonu T2  
Parietal plevranın(sıvı yok) invazyonu T3  
Tümörle direkt invazyon olmadan visseral veya parietal plevra tutulumu(malign sıvı olsun yada olmasın) T4
- Tümörün diafragmayı da geçerek batın organlarını direkt invaze etmesi T4
- Vertebra korpusu ya da kostotransvers foramen invazyonu T4  
İnvazyon sadece yumuşak dokuya T3  
Cerrahi ile periost invazyonu T4  
Akciğer kanserli bir olguda tanıya yaklaşım “şekil 1’de gösterilmiştir.

### Tedavi:

Son 10 yıl içinde akciğer kanserlerinin tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Evreleme ile erken ve geç kalmış olguları birbirinden daha iyi ayırmak imkanı ortaya çıkmış ve inoperabil olarak kabul edilen bir çok olguya cerrahi şans verilmiştir.

Akciğer kanserlerinde en büyük problem erken tanı problemidir. Asemptomatik dönemde teşhis edilmiş hastaların tedavileri hem kolay, hem de 5 yıllık sağ kalım şansları % 60’ların üzerinde bulunmaktadır. Akciğer kanserlerinde tedavi yöntemi kanserin histolojik tipi, evresi ve hastaların performans durumlarına göre biçimlendirilmektedir.

**Cerrahi Tedavi** Akciğer kanserli hastaların çok az bir kısmı tanı konulduğu anda operabil olup, büyük kısmı (%20-25) inoperabildir. Cerrahi tedavi erken dönem akciğer kanserlerinde ve opere edilebilir hastalarda esas tedavi yöntemidir. Ayrıca tanısal ve palyatif amaçlı da uygulanabilir. Tümör yükünü azaltarak radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği artırılabilir.

Cerrahi tedavide başarı, hastaların iyi seçimine, evrelemenin iyi yapılmasına bağlı olup, ayrıca hastaların fizyolojik durumları, performansları (Karnofsky skalası), solunumsal ve kardiyak fonksiyonlarının preoperatif değerlendirilmesi de önemlidir.

Cerrahi tedavi, tümör histolojik tipi ve evresi göz önüne alındığında küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde !AB, IIAB ve IIIA evrelerinde bazende IIIB (seçilmiş bazı T4N0) nadiren de evre IV’de (seçilmiş izole tek metastaz ile birlikte evre I-II tümörlerde), küçük hücreli akciğer kanserlerinde ise evre IA’da (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) önerilmektedir.

Cerrahi rezeksiyon için kesin karar torakotomide alınır ve tümör yayılımına göre belirlenir. Torakotomi esnasında tümör inoperabil çıkabilir. Rezeksiyon sınırında tümör bulunmamalıdır. Ayrıca en distal lenf bezlerinde tümör ve lenf bezlerinde kapsül invazyonu olmamalıdır. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon pnömonektomi yapılabilir Pulmoner rezervi sınırlı olgularda segmentektomi ve wedge rezeksiyon düşünülebilir.

Cerrahi tedavide mutlak ve mutlak olmayan inoperabilite kriterleri Tablo 12’ de verilmiştir.



**Tablo 12.** İnoperabilite kriterleri**Mutlak**

Toraks dışı lenf nodu metastazları (Servikal, supraklavikular)  
Mediastinal bilateral lenfadenopati  
Karaciğer, beyin, kemik, deri.....uzak organ ve doku metastazları (Ekstratorasik)  
Karşı akciğer ve bronş metastazı  
Bilateral endobronşial tümör  
Plevrada malign sıvı varlığı  
Vena Kava Superior Sendromu  
Kord Vokal paralizi (N. Rekürrens tutuluşu)  
Perikard tutulumu ile kardiyak tamponat  
Claude-Bernard-Horner Sendromu (Pancoast tümör)  
Özefagus, trakea tümörü veya metastazı  
Karaciğer, kalp, böbrek yetmezliği  
Akut miyokard infarktüsü  
İleri senil demans  
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve Kor Pulmonale (Solunum fonksiyon testleri bozuk, Pulmoner hipertansiyon, hipoksi, hiperkapni, tedaviye yanıt vermeyen EKG bozuklukları)

**Mutlak olmayan**

Evre IIIA veya IIIB küçük hücreli akciğer kanseri  
Göğüs duvarı geniş rezeksiyon  
Mediastinal lenfadenopati  
Ana bronшта, karınaya 2 cm den yakın mesafede veya trakea bifurkasyonunda tümör  
Göğüs duvarı invazyonu

**Medikal Tedavi** Sitostatik ilaçlardan oluşan tedavidir. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde öncelik taşınmasına rağmen, küçük hücreli olmayan ileri evrelerdeki hastalarda da uygulanabilmektedir. Kemoterapi akciğer kanserlerinde neoadjuvant (primer tedaviden önce) veya adjuvant (primer tedaviden sonra) verilebilir. Medikal tedavide yanıt oranları düşük olup, yaşam süresine çok belirgin etkileri gösterilememiştir. Kemoterapiler sisplatinle kombine ilaç tedavileri ile yapılmaktadır. İlaçların toksik ve pahalı olmaları gözünde tutularak, histolojik tümör tipine göre, özellikle her evredeki küçük hücreli akciğer kanserlerinde sıklıkla kullanılırlar. Kemoterapinin etkisi radyoterapi ile kombine edilerek artırılmaktadır. Sisplatin içeren rejimler ön plandadır.

Kemoterapi uygulamak için hastaların performans durumları Karnofsky'ye göre % 60 ve daha fazla, ECOG için de 0 ve I olmalıdır. İki kür kemoterapi sonunda tümörde küçülme olmazsa tedavi kesilmelidir. Kemoterapi 70 yaş ve üstünde ve ileri derecede kilo kaybı olan, performans durumu %20-40 olan hastalarda verilmemelidir. Tedavi uygulanacak hastalarda renal veya kardiyak sorunların bulunmamasına dikkat edilmelidir.

**Hedefe yönelik tedaviler**

Akciğer kanserinin tedavisinde yoğun bir şekilde uygulanan KT rejimlerinin etkileri geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak bu çabalara rağmen bu gruptaki hastaların prognozunda ilerleme sağlanamamıştır. Son 10 yıldır akciğer kanseri moleküler biyolojisinde ortaya çıkan gelişmeler ile özel olarak hedeflenmiş ajanların tedavide kullanımları gündeme gelmiştir. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün hem kanser biyolojisindeki patogenetik yeri, hem de tümör gelişimindeki yeri göz önüne alındığında en çok EGFR inhibitörlerinin akciğer kanseri tedavisindeki rolü araştırılmıştır. EGFR inhibitörü ajanlar KHDAK'de yüksek oranda ekprese edilen EGFR'nin bloke edilmesi tirozin kinaz aktivitesinin inhibe edilmesi ve sonuçta hücre aktivasyonu ve proliferasyonunun inhibisyonuna neden olurlar. Gefitinib (ZD1839, İressa) ve Erlotinib (OSİ-774, Tarceva) daha önce KT ile tedavi edilen hastalarda yoğun olarak kullanılan ve araştırılan ajanlardır. Bu ajanlar KHDAK'de ümit veren ajanlar olmakla birlikte rolleri tam anlaşılmış değildir, yapılan faz III çalışmalarda platin temelli kombine KT'lere eklenmeleri ile de sağ kalım avantajı sağlanamamıştır. Ancak seçilmiş hastalarda daha etkin olabilecekleri belirtilmektedir. Japon ırkında, sigara içmeyen ve adenokarsinomlu özellikle kadın hastalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Gefitinib ileri evre KHDAK tedavisinde FDA onayı alarak 3.sıra KT ajanı olmuştur. Ayrıca moleküler hedefe yöneltilmiş tedaviler arasında hücre sinyal iletim inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, antianjiogenesis tedaviler (VEGF'ü hedefleyen Bevacizumab), antisens tedaviler, antikor tedaviler ve immünoterapiler yer almaktadır. EGFR'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardan Cetuximab(IMC-C225, Erbitux) ve HER2'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardan Trastuzumab (Herceptin) ile çalışmalar devam etmektedir.

**Radyoterapi** Akciğer kanserlerinde radyoterapinin uygulanması hücre tipine göre değişir. Radyoterapiye en hassas olanlar küçük hücreli başta olmak üzere indifferansiyel kanserler ve daha sonra skuamöz hücreli kanserlerdir. Adenokanserlerin radyoterapiye duyarlılığı az, büyük hücreli kanserlerin ise çok azdır. Radyoterapi,

medikal inoperabl yani evre olarak operasyona uygun olup, anormal solunum fonksiyonları, kan gazı bulguları, pulmoner hipertansiyon varlığı ve yeni miyokard infarktüsü gibi solunumsal ve kardiyak nedenlerden dolayı operasyona alınamayan hastalarda, rezektabl olan evre I tümörlerinde, trakea, karina, ana bronş tutulumu olan hastalarda kütatif ve agresif (radikal) olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi evre III A'da neoadjuvan(KT ile) uygulandığı gibi, ayrıca cerrahi sonrası adjuvan olarak, insizyon yerlerinde tümör nüksünü ortadan kaldırmada, cerrahi sınırdaki tümör tesbit edilenlerde, mediastinal pozitif lenfadenopati varlığında (N<sub>2</sub>), evre IIIA ve B'de lokal kontrolü arttırmada, palyatif olarak evre IV'te, pancoast tümörlerinde, vena cava superior sendromu, dispne, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, hemoptizi, atelektazi gibi tümörün bası bulgularında beyin, kemik ve supraklavikuler lenf bezi metastazlarında uygulanmaktadır.

**Endobronşial Tedavi** Evre IV küçük hücreli olmayan ve yaygın küçük hücreli kanserli hastalarda palyatif tedavi olarak endobronşial tedaviler uygulanmaktadır. (Bronkoskopi, buji ve balon dilatasyon, elektrokoter, argon plazma koagülasyon, fotodinamik tedavi, kriyoterapi, stentler, brakiterapi, laser)

Bu tedavilerden laser tedavisi ilk kez 1970 yılında nefes darlığı semptomlu bronş obstrüksiyonu olan hastaları rahatlatmak amacıyla kullanılmış ve %50'den fazla oranda başarılı olarak bulunmuştur. Laser tedavisi, santral ve endobronşial tümörlerde, radyoterapi ve kemoterapi ile bronş tıkanıklığı giderilememiş ise uygulanır. Laser tipleri Nd-YAG (Neodymium-Yttrium Aluminium garnet), argon laser ve CO<sub>2</sub> laserdir. Uygulamada fiberoptik veya rijid bronkoskoplar kullanılmaktadır. Ayrıca endobronşial tedavi olarak kriyoterapi (cryosurgery), electrosurgery, brakiterapi uygulanır.

Bu işlemler yanında fotodinamik tedavi (PDT) ve stent (protez) uygulama da yapılmaktadır. Fotodinamik tedavide intravenöz hematoporfirin derivelere (HpD) veya dihematoporfirin eter (DHE) verilir. Bu maddeler normal hücrelerde 48 saatte hızla absorbe edilir ve temizlenirler. Tümör hücrelerinde ise daha uzun süre, ortalama 5 gün kalırlar. Bu nedenle kanserlerin erken ve gizli dönemde saptanmasında kullanılırlar. Nd-YAG laser ile endobronşial brakiterapinin birlikte uygulanması sonucu daha iyi neticeler elde edilmiştir.

Brakiterapi endobronşial ve ekstresek bronş obstrüksiyonu olan hastalarda etkilidir, %30-80 yanıt oranları bildirilmektedir.

Kriyoterapi genel anestezi altında rijid bronkoskop ile uygulanır. Endobronşial lezyon kriyoprob ile eksi 70 dereceye kadar sıvı nitröz oksit kullanılarak dondurulur. İşlem 10-15 dakika sürer.

Endobronşial stent (protez), tümör ya da büyümüş lenf nodlarının dıştan basısına bağlı obstrüksiyonu olan, cerrahi düşünülmeyen, radyoterapiye yeterli yanıt alınamayan hastalarda kullanılabilir. Endobronşial protezler silikon, paslanmaz çelik veya silikon+çelikten yapılır. Metal stentler malign hastalığı olan ve cerrahi için kısa süre bekleyecek hastalar için en iyi tercihtir.

**İmmünoterapi** Akciğer kanseri tedavisinde immünoterapi uzun yıllar empirik olarak denenmiş, ancak son yıllarda bu konuda daha olumlu görüşler belirmeye başlamıştır. İmmünoterapide amaç, hastada tümöre karşı immün yanıtı başlatmak veya arttırmaktır. İmmünoterapide uygulanan spesifik ve nonspesifik ajanlar Tablo 13'de gösterilmiştir.

**Tablo 13. İmmünoterapi**

**Nonspesifik**

- Oral immün stimülanlar (Levamisole)
- BCG, CP (*Corynebacterium parvum*), Timosin
- IV immün stimülanlar
  - IFN (Interferon)
  - IL-2 (İnterlökin-2)
  - TNF (Tümör nekrozis faktör)

**Spesifik**

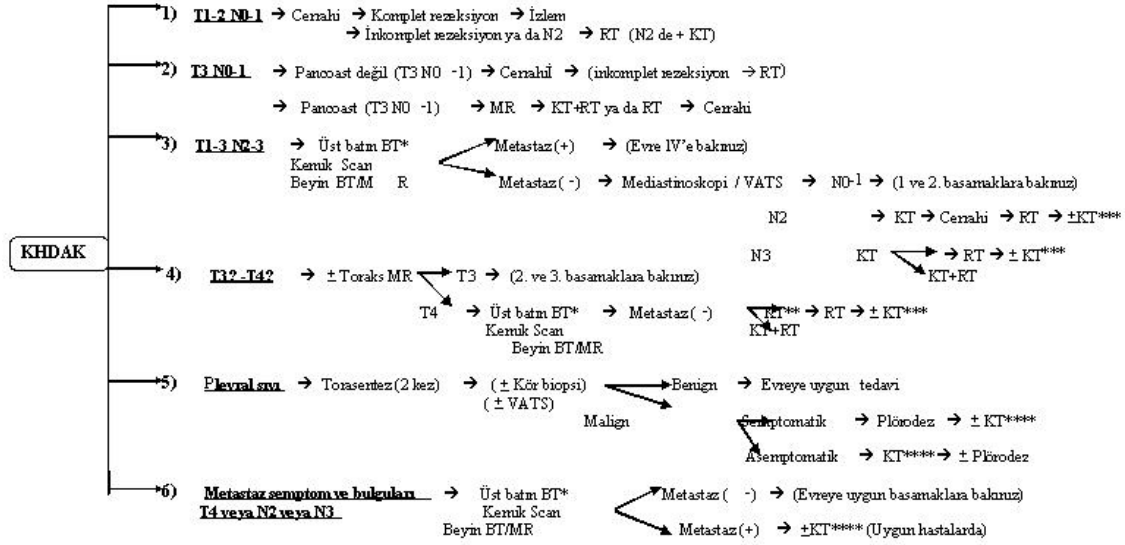
- Tümör infiltratif lenfositler
- Aşılar (antijenler)
- Monoklonal antikorlar (MoAb)
  - Direkt tümör antijeni
  - Direkt büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörleri

İmmünoterapi ek bir tedavi olarak düşünülmalıdır. Başarı tümör kitlesinin radikal tedavi ile küçültülmesine sıkı sıkıya bağlıdır.

**Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde (NSCLC) Tedavi:** Bu tip hastaların 1/3'ü veya daha azı sınırlı, lokalize kanserle başvurlar (evre I, II). 1/3'ü ise lokal yayılmış evre IIIA-B durumundadır. 1/3'ünde veya yarısında ise klinik olarak saptanabilen uzak metastazlar mevcuttur (evre IV). Bu tümörlerde en etkili tedavi cerrahidir. Fakat cerrahi tedavi bu hastaların ancak % 20-25'inde uygulanabilmektedir. TxN0M0 ve yüzeysel tümörlerde spiral BT ile lezyon saptanırsa cerrahi tedavi, lezyon saptanmaz ise otofloresan bronkoskopi ile tümör invazyon derinliğine karar verilerek (derinlik 3mm'yi ve uzunluk 1cm'yi geçmeyen) cerrahi, kabul etmeyenlerde veya uygun olmayanlarda fotodinamik tedavi (FTD), brakiterapi, elektrokoter ve kiriyoterapi yapılır. Evre IA ve B 'de mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile cerrahi tedavi yapılır ve tam rezeke değil ve cerrahi sınır pozitif ise torasik RT uygulanır. Postoperatif torasik RT ve sistemik KT'nin bu evrede yaşam süresine çok katkısı gösterilememiştir ve her iki tedavide bu evrede önerilmez. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır. Evre IIA-B'de mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile cerrahi tedavi yapılır. Postoperatif RT ve KT önerilmemekte, ancak bazı sisplatin bazlı KT çalışmaları devam etmekte ve 5 yıllık %5'lik sürvi avantajlarından bahsedilmektedir. Tam olmayan rezeksiyonlarda tamamlayıcı cerrahi, uygulanamıyor , medikal inoperabl yada operasyonu kabul etmeyenlerde ise torasik RT yapılır. Evre IIIA'da T3N1 olgularda tedavi cerrahidir, tam rezeke ise RT'ye gerek yoktur, tam rezeke değilse RT yapılmalıdır. T1-3N2M0 olgularda tek N2 var, kapsül invazyonu yok ise indüksiyon KT yada KT+RT sonrası cerrahi tedavi uygundur. Tam rezeke olanlarda adjuvan tedavi RT yapılır. Adjuvan KT'yi destekleyen sonuçlar olmamakla beraber umut verici çalışmalar devam etmektedir. Tam rezeke değil yada irrezeke tabl olgularda postoperatif RT ve indüksiyon KT'ne yanıt alınmış ise adjuvan olarak aynen protokol ile 2 kür daha devam edilir. Çok sayıda veya 2-3 cm "bulky" N2 durumlarında indüksiyon KT veya ardışık ya da eş zamanlı KT/RT sonrası durum değerlendirilerek cerrahi tedaviye karar verilir. Yanıt var ise veya evre küçülmüş ise cerrahi uygulanabilir. Evre IIIB'de rezeksiyon potansiyeli olan T1-4N0M0 seçilmiş olgularda (SVC, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arter tutulumlu) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT sonrası karar verilir. Cevap var ise cerrahi yönden değerlendirilir. Stabil yada progresyon olanlarda torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi yapılır. Cerrahi için uygun olmayan ve PS 0-1 olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Semptomatik ve belirgin plevral sıvısı olan hastalarda drenaj sonrası plöredez yapılmalıdır. VCSS'da RT planlanır. Karina tutulumu olan T4N0-1 olgularda trakeal "sleeve" pnömonektomi postoperatif RT ile desteklenir. Aynı lobta satellit lezyonu olan T4N0-1M0 olgularda cerrahi önerilmektedir. Evre IV'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı sisplatin bazlı kombinasyon KT'dir. KT ile amaç semptom kontrolü, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Bu tip tümörler KT'ye daha az duyarlıdır (Şekil 1).

Sisplatin bazlı ilk basamak tedavide sisplatin ile birlikte gemsitabin, vinorelbin, paklitaksel ve dosetaksel gibi ajanlar kombine uygulanır. Şayet başarısızlık söz konusu ise ikinci basamak tedavi uygulanır. Dosetaksel diğer ajanlara üstündür. Ayrıca metastazlar nedeniyle semptomlu olgularda palyatif RT endikedir. 5 yıllık sürvi; evre IA %70-80, IB %50-60, IIA %40-55, IIB %40, IIIA %25, IIIB %8-10, IV %1-2 'dir.

**Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde (SCLC) Tedavi:** Sınırlı (limit) ve yaygın (ekstensif) evrede olmalarına göre tedavi planlanır. Kemosensitif tümör olması nedeniyle temel tedavi kemoterapidir. Az sayıda sınırlı hastalığı olan hastalar (Evre IAB IIA) cerrahi ile tedavi edilirler. Cerrahi tedavi sonuçları ile ilgili yapılan araştırmalarda 5 yıllık yaşam süreleri, tümörün büyüklüğü ve lenf bezi varlığına göre T1N0 %60, T1N1 %30, T2N0 %28, T2N1 %9 ve T3 veya N2 %4 olup, genel olarak ortalama %10-38 olarak bildirilmiştir. Sınırlı hastalıkta kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte lokal kontrol artmış ve yaşam süresi uzamıştır. Genel olarak RT'nin erken dönemde KT'ye eklenmesi önerilir. 4 kür KT ve 1 veya 2 kür sonrası eş zamanlı RT uygulanması sağkalım avantajı sağlar. Tam yanıt elde edilen olgularda profektik kraniyal ışınlama (PCI) uygulanır. Özellikle hastaların 4/5'inde kemoterapiye yanıt alınmakta, yaşam süresi de 8-14 ay uzamaktadır. Yaygın hastalıkta 2 kür KT uygulanır. Yanıt varsa 4 küre tamamlanır. Bu ilk basamak tedaviden fayda görmeyen olgularda veya relaps olgularında topotekan tedavisi düşünülmelidir. Yanıt yoksa , primer tümör büyük ve semptomatik ise palyatif dozda RT verilir. İleri yaş ve genel durum iyi değilse KT, yanıt yoksa destek tedavi önerilir. Yaygın hastalıkta tam yanıt varsa torasik RT ve PCI düşünülmelidir. Bu şekildeki tedaviler ile sınırlı hastaların % 15-20'si iki yıldan fazla, % 5-12'si 5 yıl, yaygın hastalığı olanların da %2'den azı 5 yıl yaşamaktadır. Kemoterapi öncesi sınırlı hastalıkta yaşam süresi ortalama 3.1 ay, yaygın hastalıkta ise ortalama 1.4 aydır. Bu süreler kemoterapi ile sınırlı hastalıkta 12-16 aya, yaygın hastalıkta 7-12 aya çıkarılmıştır (Şekil 2).



\* Toraks BT karaciğer ve sünrenal bezleri tam olarak kapsanıyorsa üst batın BT ya da USG çekilmelidir. Metastaz araştırmaya eğer varsa yakınlama olan sistemden başlanır. Herhangi bir organda metastaz saptanrsa daha ileri incelemeye gerek kalmaz.  
\*\* Sınırlı düzeyde invazyon nedeniyle T4 N0 -1 M0 olan olgular 2 kür KT sonrası hasta tekrar değerlendirilir, rezeksiyon sınıma gerileyenler operasyona verilir.  
\*\*\* Sadece neoadjuvan KT'ye yanıt alınan olgularda adjuvan KT uygulanır.  
\*\*\*\* Yanıt alınan olgularda 4 kür KT uygulanır.

Lokal semptomlarda toraksa palyatif dozlarda RT, perikardiyal veya plevral sıvı varlığında semptom varlığında KT, yanıt yoksa plöredez, şant veya fenestasyon uygulanır.

### Prognoz:

Akciğer kanserli hastaların büyük çoğunluğu hastalık belirtilerinin başlamasından itibaren 1 yıl içinde yaşamlarını yitirirler. Mortalitesi yüksek olan bu hastalığın tanısında ve prognozun belirlenmesinde klinik, radyolojik ve endoskopik yöntemler yanında, kanda LDH, NSE ve CEA gibi enzim aktiviteleri güvenilir araçlardır. Prognoz kanserin hücre tipine, evresine, hasta yaşına bağlıdır. Tüm akciğer kanseri tipleri gözönüne alındığında % 80'inde genel yaşam süresi yaklaşık 1 yıl olup, 5 yıl ve daha fazla yaşam oranı % 5-15'dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar, küçük hücreli akciğer kanserli olanlara göre daha iyi prognosa sahiptirler. Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir, beş yıllık yaşam şansı evre I'de % 70, evre II'de % 30-50, evre III'de % 10 ve metastaz varlığında daha da düşük değerlerdedir. Periferik tümörlerde daha iyi prognoz gözlenmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde hücre tipinin yanında esas olarak hastaların performans durumu, hastalık yaygınlığı, iştahsızlık, kısa sürede 4.5-5 kg'dan fazla kilo kaybı ve dispne yakınıması prognosta rol oynamaktadır. Performans durumu %100 olan inoperabil olgularda ortalama yaşam 9 ay, %80-90 olanlarda 6-9 ay, %60-70 olanlarda 3-6 ay, %40-50 olanlarda 2 ay ve %20-30 olanlarda 1 aydır.

Küçük hücreli akciğer kanserlerinde, tedavi edilmemiş sınırlı hastalığı olan hastaların prognozu, daha yaygın hastalığı olanlardan daha iyidir. Sınırlı olan olgularda yaşam süresi ortalama 3 ay, yaygın olanlarda ise ortalama 1.5 aydır.

### İzlem:

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde opere hastalar ve asemptomatiklerde ilk kontrol 1.ay ve sonra ilk 2 yıl içinde 3 ayda bir ,3. yılda altı ayda bir , sonraki yıllarda yılda bir kontrol yeterlidir. Küçük hücreli hastalarda tam yanıt elde edilenlerde ilk 6 ay 2 ayda bir, sonra 12 ay 3ayda bir ve daha sonra yılda bir kontrol yapılır. Kontrollarda yakınmalar, fizik muayene ve PA akciğer grafileri değerlendirilir.Semptom varlığında ileri laboratuvar tetkikleri ve BT,MR,USG...gibi tetkikler istenir. İlk 2 yıl içinde lokal nükslerin ve gizli metastazların, ikinci primer kanser olasılığının %40-50 oranında görülebileceği, bu nedenle ilk 2 yıllık izlemin çok önemli olduğu dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları No:IBilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1999, 238s.
2. Aydılek R, Erdoğan K. Akciğer Kanseri. İstanbul: Sandoz A.Ş. İlaç Bölümü. 1995, s. 24.
3. Barcan F, Tuncay E, Dişçi RD ve ark. 464 Akciğer kanserli hastada sigara içme alışkanlığının hücre tipine ve kanser yaşına etkisi. Erkan F, Kılınçaslan Z, Tabak L, Özkardeşler S, (eds): No tobacco. İstanbul: Hürok Matbaası, 1992, s.164-175.
4. Bunn PA. Lung Cancer. Princeton, New Jersey, USA: Bristol-Myers Squibb Company, 1992, s.82.
5. Bunn PA, Manet J, Kelly K. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. Chest 2000; 117: 119-122.
6. Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. Thorax 1990; 45: 951-956.
7. Carr DT, Holoye PT. Bronchogenic Carcinoma. Murray JF, Nadel JA, (eds.) Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1988, 5:1174-1250.
8. Chanvin F, Trillet V, Court-Fortune, et al. Pretreatment staging evaluation in small cell lung carcinoma a new approach to medical decision making. Chest 1992; 102: 497-502.
9. Çamsarı G. periferik akciğer tümörlerinde perkütan transtorasik ince iğne aspirasyonu. Tüberküloz ve Toraks 1991; 39: 199-204.
10. Doyle LA, Aisner J. Clinical presentation of lung cancer. Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (eds.). Thoracic Oncology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989, s.52-76.
11. Fishbein GE. Immunotherapy of lung cancer. Semin Oncol. 1993; 20: 351-356.
12. Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. Cancer of the lungs. New York: McGraw-Hill Book Company, 1988. s.1885-2009.
13. Göze OF, Ündar L. Paraneoplastik sendromlar: I, Türkiye Klinikleri 1989; 9: 415-421.
14. Green MR, Lilenbaum RC. Stage IIIA category of non-small cell lung cancer.: A new proposal. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 586-588.
15. Hastürk S, Yüksel M. Akciğer Kanseri. Özlem Matbaacılık İstanbul 2000, s385.
16. Hosker HSR, Veale D, Corris PA. Recent advances in the treatment of small cell lung cancer. Br J Hospital Med 1989; 42: 129-132.
17. Hung J, Lam S, Le Riche JC, et al. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Lasers Surg Med 1991; 11: 99.
18. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. Clin in Chest Med 2000; 21: 95-106. İtil O. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. Haydaroğlu A (ed). Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova 2000, s311
19. Jacobsen MJ, Locicero J. Endobronchial treatment of lung carcinoma. Chest 1991; 100: 838-841.
20. Karlıkaya C. Akciğer Kanseri Erken Tanı ve Korunma. Akkoçlu A(ed).Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Akciğer Tümörleri Özel Sayısı, 2004; 2(3): 183-191.
21. Kato H, Horai T. A colour atlas of endoscopic diagnosis in early stage lung cancer. London Wolfe Publishing Ltd; 1992: s.1-17.
22. Kılıçaslan Z, Çıkrıkçıoğlu S, Taşçı O, Ekmekçioğlu A, Alver M, Hacıhanefioğlu U. Akciğer kanserinde mediasteninin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografinin rolü. Solunum 1988; 13: 450-454.
23. Kocabaş A. Kanser ve Vitamin A. Sağlık Dergisi 1985; 59: 89-96.
24. Lin AY, Ihde DC. Akciğer kanseri tedavisinde son gelişmeler. Jama 1992; 11: 788-792.
25. Manjit S, Bain S. Surgical treatment of lung cancer. Chest 1991; 100: 826-837.
26. Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. Sputum cytology in lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 69-85.
27. Minna JD. Neoplasms of the lung. Isselbacher KJ, Braunwold E, Wilson J, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.): Harrison's principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Inc, 1994, s.1222.
28. Midthun DE, Jett JR: Lung tumors. Albert RR, Spiro SG, Jett JR (eds). Comprehensive Respiratory Medicine. Harcourt Brace and Company Limited, London 1999, 43.1-43.24
29. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89 (supp): 225-233.
30. Mountain CF, Greenberg SD, Fraire AE. Tumor stage in non-small cell carcinoma cancer of the lung. Chest 1991; 99: 1258-60.
31. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710-17.

32. Öztürk C, Yurdakul AS. Akciğer kanserinde genel tedavi yaklaşımı. Akkoçlu A (ed) Akciğer Tümörleri Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları, 2004; 2(3): 230-233.
33. Samet JM, Nero AV. Indoor radon and lung cancer. N Engl J Med 1989; 320: 591-594.
34. Schenk DA, Bryan CL, Bower JH, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. Chest 1987; 92: 83-85.
35. Schields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. Clin Chest Med 1993; 14: 121-145.
36. Seaton A, Seaton D, Leitch Ag, (eds).: Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. Cancer of
37. the Lung. Blackwell Scientific Publications, 1989 , 912-975.
38. Spiro SG (edit). Carcinoma of the lung. European Respiratory Monograph, 1995, (1).
39. Tatlıcıoğlu T. Pasif içicilik. Erkan F, Kılınçaslan Z, Tabak L, Özkardeşler S, (eds): No Tobacco. İstanbul: Hürok Matbaası, 1992, 52-69.
40. Topuz E. Akciğer kanseri, biyoloji, tanı, evreleme ve tedavisi. Onkoloji Enstitüsü Yayınları No:I İstanbul 1995.
41. Ünsal M. Akciğer Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı. Akkoçlu A(ed) Akciğer Tümörleri Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. 2004;2(3): 192-202.
42. Yesner R. Pathogenesis and pathology. Clin Chest Med 1993; 14: 17-27.
43. Yıldırım N. Akciğer kanserinde cerrahi girişim öncesi akciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi. Endoskopi 1992; 3: 53-55.