

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Özel Durumlar: KOAH Hastalarında Yaklaşım: Tanı ve Tedavi

## Special Conditions in Non-Small Cell Lung Cancer: Management of Patients with COPD: Diagnosis and Treatment

Dr. Murat ACAT<sup>1</sup>, Dr. Aylin PIHTILI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Karabük

<sup>2</sup> Özel Keçiören Hastanesi, Ankara

### ÖZET

Akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sık olarak görülen iki hastalıktır. Komorbidite, hem tedavi seçiminde hem de yaşam süresi açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre KOAH dördüncü, akciğer kanseri ise yedinci en sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri yıllık insidansı %0.8-1.6 olarak bildirilmiştir. Tip olarak en sık skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. Sigara içimi ile yakından ilişkili olan ve yüksek mortalite oranları gösteren her iki hastalığa erken tanı konulması önemlidir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar, riskli hastalarda akciğer grafisi ve balgam sitolojisi taramalarının birbirini tamamlayıcı nitelikte ve faydalı olmakla beraber kanser nedeni ölümlerin engellenmesinde çok başarılı olmadıklarını göstermiştir. Risk gruplarında yapılan düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile akciğer kanserinin taranması çalışmalarının sonuçları ise umut vaat etmektedir. KOAH tanısının erken gerçekleştirilmesi kadar DDBT ile akciğer kanseri için taramaya en uygun kişilerin belirlenmesi de önemlidir. Hava yolu kısıtlanması ve akciğer parankim hasarına neden olan KOAH'ın eşlik ettiği akciğer kanserli hastalarda cerrahi sonrası komplikasyon ve solunum yetmezliği riski yüksektir. Bu nedenle akciğer rezeksiyonu yapılacak KOAH'lı hastalarda postoperatif dönemde pulmoner komplikasyon gelişimini öngörebilmek için, ayrıntılı bir preoperatuvar değerlendirme gereklidir. Son yıllarda evre 3-4 KOAH'lı yaşlı evre I küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde, cerrahi komplikasyonların sık görülmesi nedeniyle stereotaktik radyoterapi önerisi yaygınlaşmaktadır. Yaşlı KOAH hastalarının kemoterapi tolerabiliteleri sınırlıdır. Bu hastalarda sistemik kemoterapi tedavisi öncesinde kapsamlı geriatrik değerlendirme, multidisipliner olarak yaşam beklentisinin ve kansere bağlı morbidite riskinin belirlenmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, komorbidite, KOAH.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Murat ACAT  
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Karabük  
e-posta: macat79@hotmail.com

## SUMMARY

*Lung cancer (LC) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are two common diseases. Comorbidity is important for treatment choice and survival. According to World Health Organization (WHO), COPD was the and LC was the most common cause of deaths. The incidence of LC was reported to be 0.8-1.6% in patients with COPD. The most common detected type was squamous cell carcinoma. Both diseases are associated with cigarette smoking and show high mortality rates, therefore early diagnosis is important. Past studies have shown that screening with chest-radiography and sputum cytology were complementary and useful but not very successful in preventing deaths due to cancer. The results of low-dose computed tomograph (LDCT) screening for LC in patients with risk groups are promising. It's important to determine the most appropriate patients for screening LC with LDCT as well as early diagnosis of COPD. Risk of respiratory failure and complications after surgery are high in LC patients with COPD. In order to predict postoperative pulmonary complications in COPD patients undergoing lung resection, comprehensive preoperative evaluation is necessary. In recent years, for treatment of elderly stage 3-4 COPD and stage 1 non-small cell LC patients, recommendation of stereotactic radiotherapy is growing up. Tolerability of chemotherapy in elderly COPD patients is limited. In these patients comprehensive geriatric assessment prior to systemic chemotherapy, and determining the life expectancy by a multidisciplinary team and the risk of cancer-related morbidity are essential.*

**Key Words:** Cancer, Comorbidity, COPD.

Akciğer kanseri ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) sık olarak görülen iki hastalıktır. Komorbidite, hem tedavi seçiminde hem de yaşam süresi açısından önemlidir. 2008 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre KOAH dördüncü (tüm ölümlerin %5.8'i), akciğer kanseri ise yedinci (tüm ölümlerin %2.4'ü) en sık ölüm nedeni olarak bildirilmiştir.

KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri yıllık insidansı %0.8-1.6 olarak bildirilmiştir<sup>(2-4)</sup>. KOAH'lı hastaların ortalama 60 ay izlendiği bir çalışmada akciğer kanseri gelişme insidansı %1.6 olarak bulunmuştur. Tip olarak en sık skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır (%44). İlerlemiş yaş, düşük vücut kitle indeksi, azalmış difüzyon kapasitesi, erken evre KOAH akciğer kanserinin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur<sup>(2)</sup>.

Multiple Risk Factor Intervention Trial raporuna göre düşük hava akımı kısıtlaması olan hastalarda hava akımı kısıtlaması olmayanlara göre akciğer kanseri prevalansı önemli oranda yüksek bulunmuştur (yılda 1000 kişiye 3.02'ye karşılık 0.43)<sup>(5)</sup>. KOAH şiddeti ile akciğer kanseri insidansı arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hava yolu obstrüksiyon derecesi ağır olanlarda akciğer kanseri insidansı düşük bulunurken, bazılarında ise akciğer fonksiyon kaybı derecesi ile akciğer kanseri insidansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>(2,4)</sup>. Genel olarak

KOAH hastalarının %1'inde her yıl akciğer kanseri kabul edilen bir görüştür<sup>(6)</sup>.

US National Hospital Discharge Survey analizinde, 1997-2001 yılları arasında çok sayıda hastaneden alınan hasta bilgileri raporlanmıştır. Buna göre KOAH'da en sık ölüm nedenleri pnömoni, hipertansiyon, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve akciğer kanserleri şeklinde sıralandı. İleri evre hastalarda en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği iken, hafif-orta KOAH hastalarında ise akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalık olarak saptandı<sup>(7)</sup>.

Uzun süreli sigara içenlerin yaklaşık %10-15'inde KOAH gelişmektedir. Hastalığın ağırlığına bağlı olarak KOAH'lı hastalardaki beş yıllık mortalite oranı %40-70 arasında değişmektedir. Bu kadar sık görülmesi ve prognozu oldukça kötü olmasına karşın tanı alması çoğu zaman atlanabilmektedir. Akciğer kanseri ise tedavisindeki son gelişmelere rağmen prognoz hala kötü olan bir hastalıktır. Tüm vakalar düşünüldüğünde; beş yıllık yaşam süresi ortalama %13-15'dir. Sigara içimi ile yakından ilişkili olan ve yüksek mortalite oranları gösteren her iki hastalığa erken tanı konulması önemlidir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar, riskli hastalarda akciğer grafisi ve balgam sitolojisi taramalarının birbirini tamamlayıcı nitelikte ve faydalı olmakla beraber kanser nedenli ölümlerin engellenmesinde çok başarılı olmadıklarını

göstermiştir<sup>(8-10)</sup>. Risk gruplarında yapılan düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile akciğer kanserinin taranması çalışmalarının sonuçları ise umut vaat etmektedir<sup>(11-13)</sup>. Tüm bu bilgiler doğrultusunda, KOAH tanısının erken gerçekleştirilmesi kadar tomografi ile akciğer kanseri için taramaya en uygun kişilerin belirlenmesi de önemlidir.

Son yıllarda yapılan DDBT ile akciğer kanseri tarama çalışmalarının sonucunda başarılı operasyon oranlarının arttığına dair sonuçlar elde edilmiştir. National Lung Screening Trial (NLST) tarafından yapılan 2002-2004 yılları arasında 55-74 yaş aralığında en az 30 paket yıl sigara anamnezi olan sigarayı bırakmış veya halen içmeye devam eden 53.000 üzerinde kişinin tarandığı çalışmada akciğer grafilerine oranla, DDBT ile yapılan tarama sonucunda akciğer kanseri ölümlerinin %20 daha azaldığı saptanmıştır<sup>(11)</sup>.

Lung Screening Study of National Cancer Institute çalışmasında; DDBT kohortunda olguların %20.5'i (325/1.586), akciğer grafisi kohortunda ise %9.8'inde (152/1550) akciğer kanseri şüphesi olan bulgular elde edildi. DDBT kohortunda %2.4, akciğer grafisi kohortunda ise %1.2 hastada akciğer kanseri tanısı kondu<sup>(12)</sup>. Bu çalışmada belirlenen akciğer kanserli hastaların %85'i evre I hastalardı. Tüm bu veriler doğrultusunda DDBT taraması ile erken evrede akciğer kanserli olgular belirlenebileceği ve küratif rezeksiyon cerrahisi ile hastaların yaşam süresi uzatılabileceği düşünülmektedir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise DDBT ile yüksek risk grubundaki hastaların çoğunda akciğer kanserinden ölümlerin önlenebileceği ancak düşük risk grubunda kanser nedenli ölümlerin çok az sayıda önlenemediği vurgulanmıştır. Bu bulgular sigara içenlerde bu tarz taramalar için riske göre yaklaşım görüşüne birer destek niteliği taşımaktadır<sup>(13)</sup>.

KOAH'lı küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında, kanserin evresi ve hastanın klinik durumuna göre diğer olgularda olduğu gibi kemoterapi, radyoterapi ve akciğer rezeksiyon tedavileri gündeme gelir. Ancak hava yolu kısıtlaması ve akciğer parankim hasarına neden olan KOAH'ın eşlik ettiği akciğer kanserli hastalarda cerrahi sonrası komplikasyon ve solunum yetmezliği riski yüksektir.

Akciğer rezeksiyonu yapılacak KOAH'lı hastalarda postoperatif dönemde pulmoner komplikasyon gelişimini öngörebilmek için, ayrıntılı bir preoperatuvur

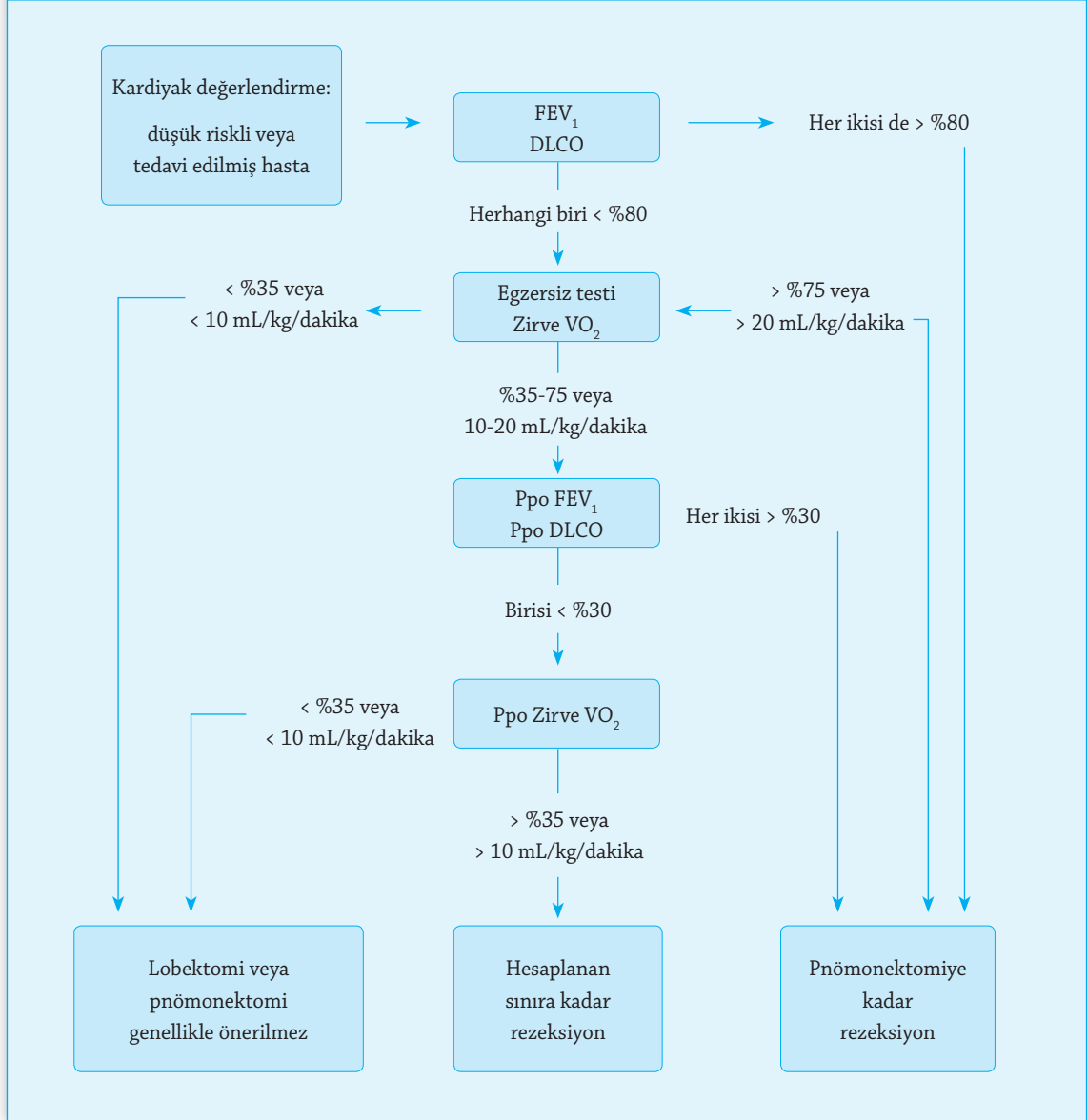
değerlendirme gereklidir. Anamnez ve fizik muayeneyi içeren klinik değerlendirme, preoperatif solunum fonksiyon testleri, predikte edilen postoperatif (Ppo) solunum fonksiyon testlerinin hesaplanması, egzersiz testleri, arter kan gazları, ve posteroanterior akciğer grafi preoperatif değerlendirmenin basamaklarını oluşturmaktadır.

European Respiratory Society (ERS) ve British Thoracic Society (BTS) tarafından yayınlanan rehberler, rezeksiyon cerrahisi konusunda güncel olan uzlaşma raporlarıdır. Her iki rehberde de ilk basamak, solunum fonksiyon testlerinin yapılmasıyla FEV<sub>1</sub> ve DLCO değerlerinin saptanmasıdır. İzleyen basamakta ERS rehberinde bu ölçümlerin herhangi biri %80'in altındaysa kardiopulmoner egzersiz testinin yapılması önerilmektedir<sup>(14)</sup>. Zirve oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>) değeri %35'in altındaysa hastada cerrahi tedavinin dışlanması, %75'in üzerindeyse pnömonektomiye kadar rezeksiyonun yapılabileceği, %35-75 arasında sonuç çıkması halinde Ppo FEV<sub>1</sub>, Ppo DLCO veya (bunlardan birinin < %30 olması halinde) Ppo zirve VO<sub>2</sub> ölçümüne göre karar verilmesi önerilmektedir (Şekil 1).

BTS rehberinde ise, tüm hastalarda Ppo FEV<sub>1</sub> ve Ppo DLCO ölçümlerinin (ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile) algoritmanın başında yapılması, kardiopulmoner egzersiz testlerinin ise bu parametrelerden birinin < %40 olduğu durumlar için rezerve edilmesi önerilmektedir<sup>(15)</sup>. Zirve VO<sub>2</sub> < 15 mL/kg/dakika olması ise postoperatif dispne ve bozulmuş yaşam kalitesi için yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (Şekil 2).

Son yıllarda amfizemi olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında kanser rezeksiyonu ve akciğer volüm küçültücü cerrahi kombinasyonları uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda; seçilmiş hastalarda uygulanan kombine cerrahi tedavinin, postoperatif dönemde akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı ve uzun dönemde yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde önemli ölçüde yararlı olduğu belirtilmiştir<sup>(16,17)</sup>. Bu nedenle akciğer hacim küçültücü cerrahi için aday olan, üst lob amfizemli akciğer kanseri hastalarında hacim küçültücü cerrahi ile birlikte kanser için rezeksiyon yapılması önerilmektedir<sup>(18)</sup>. Bu şekilde hastaların cerrahiden iki yönlü fayda görmeleri hedeflenmektedir.

İleri evre KOAH'lı yaşlı hastalarda akciğer rezeksiyonuna bağlı cerrahi komplikasyonlar sık olarak

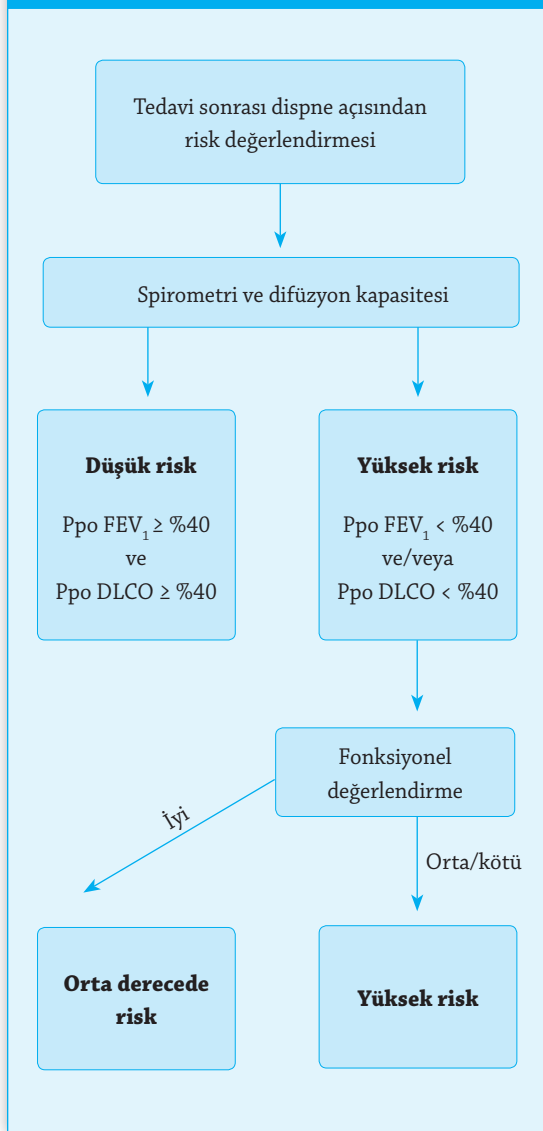
**Şekil 1. Akciğer rezeksiyonu öncesi kardiyopulmoner rezervin değerlendirilmesi için ERS algoritması (14 no'lu kaynaktan alınmıştır).**

gözenmektedir. Operasyonu planlanan hastalarda postoperatif komplikasyonları azaltmak amaçlı perioperatif dönemde atrial natriüretik peptid verilmesinin profilaktik etki gösterdiğini savunan görüşler vardır<sup>(19)</sup>. Ayrıca, son yıllarda evre 3-4 KOAH'lı yaşlı evre I küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde stereotaktik radyoterapi önerilmektedir<sup>(20)</sup>. Stereotaktik radyoterapi sonrası KOAH'lı hastalarda radyasyon pnömonisi gelişme riski vardır. Bir çalışmada ileri evre KOAH'lılarda radyoterapi sonrası gelişen radyasyon pnömonisi-

nin diğerlerine göre rölatif olarak daha hafif seyrettiği belirtilmiştir ve aynı çalışmada paket-yıl olarak sigara anamnezinin radyasyon pnömonisi için en güçlü negatif prediktif faktör olduğundan bahsedilmiştir<sup>(21)</sup>.

Yaşlı KOAH hastalarının kemoterapi tolerabiliteleri sınırlıdır. Bu hastalarda tedaviye bağlı yan etkiler çok önemli olup, genç gruba göre daha erken dozlarda, daha fazla görülmektedir. Kemoterapi ile sağkalım avantajı gösterilmiş olsa da hastaların bir kısmı tedaviyi tamamlayamamaktadır. Yakın zamanda yapılan

**Şekil 2. Postoperatif dispne risk değerlendirmesi için BTS algoritması (15 no'lu kaynaktan alınmıştır).**



bir çalışmada EGFR inhibitörlerinden erlotinib, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan KOAH'lı yaşlı hastalarda kullanılmıştır. Etkinlik ve güvenlik açısından faydalı olduğu ve yan etkilerinin az olduğu belirtilmiştir<sup>(22)</sup>. Sonuç olarak bu özelliklere sahip hastalarda sistemik kanser tedavisi öncesinde kapsamlı geriatrik değerlendirme, multidisipliner olarak yaşam beklentisinin ve kansere bağlı morbidite riskinin belirlenmesi önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. The Top 10 Causes of Death. Programmes and projects in World Health Organization (WHO).[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html) Date last accessed: September 9, 2011.
2. de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with COPD: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:913-919.
3. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1097-1103.
4. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up *Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-1480.
5. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 265-274
6. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012; 39:1230-1240
7. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005Oct; 128(4):2005-11
8. Frost JK, Ball WC, Levin ML 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.
9. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. :Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991, 67:1155-64.
10. MelamedMR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York Study. *Cancer*. 2000 Dec 1; 89:2356-62.
11. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. National Lung Screening Trial Research Team, Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
12. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126: 114-121.
13. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):245-54.
14. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009; 34(1):17-41.
15. Lim E, Baldwin D, Beckles, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010 Oct; 65 (Suppl 3): iii1-27.

16. Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 ; 127 (5): 1323 - 1331.
17. Pompeo E, De Dominicis E, Ambrogi V, Mineo D, Elia S, Mineo TC. Quality of life after tailored combined surgery for stage I non-small-cell lung cancer and severe emphysema. *Ann Thorac Surg.* 2003 ; 76 (6): 1821 - 1827
18. 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 May;143(5 Suppl):e166S-90S.
19. Nojiri T, Inoue M, Maeda H et al. Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of postoperative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Jul;44(1):98-103.
20. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):1149-56.
21. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T et al. Severe COPD is correlated with mild radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy. *Chest* 2012 Apr;141(4):858-66.
22. Ma Q, Ma L, Wang Y, Meng F, Zou L, Zhang H. Observation of Erlotinib in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer and COPD *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2009 Dec 20;12(12):1295-6.