Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Treatment Approaches in Lung Cancer

Ö Ülkü Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Akciğer kanseri kadınlarda ve erkeklerde tüm Dünya'da kansere bağlı ölümlerin ilk sıra nedenidir. Her yıl 1.8 milyon yeni akciğer kanseri tanısı konmakta, bu nedenle 1.6 milyon ölüm bildirilmektedir. Akciğer kanserli hastaların halen büyük bir bölümünün ileri evrede tanı almasına rağmen erken tanıya yönelik yüksek riskli hastalarda tarama modelleri ve yeni tanı yöntemleri geliştirilmiş, yine bu doğrultuda cerrahi ve geleneksel cerrahiye uygun olmayan hastalara yönelik tedavi modelleri geliştirilmiştir. Hastalığın tedavisi hücre türüne, tümörün evresine, moleküler özelliklerine, hastanın genel medikal durumuna göre planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, tedavi

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death in both men and women worldwide, accounting for 1.8 million new cases and 1.6 million deaths annually. Although most lung cancers are still diagnosed at a late stage, there have been significant advances in screening high-risk smokers and in diagnostic modalities. In addition, improvements in surgery and particularly among patients considered unfit for traditional open resection have been developed. Treatment of patients with lung cancer depends upon the cell type, tumor stage, molecular characteristics, and an assessment of the patient's overall medical condition.

Keywords: Non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, treatment

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanseri tüm Dünya'da kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1,2). Akciğer kanserlerinde tedavi kararı başlıca tümör histolojisi, hastalığın evresi ve yaş, pulmoner fonksiyonlar ve ko-morbiditeler gibi hasta ile ilişkili spesifik özellikler doğrultusunda verilir. Tedavi seçeneklerini belirlemek, prognozu ön görebilmek için en önemli aşama evrelemedir. Tanısal yöntemlerle ayrıntılı bir evreleme yapılmasına rağmen klinik evre ve patolojik evre uyumu %50-60 olarak bildirilmektedir (3,4). Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) 5 yıllık sağkalım %18'dir, evre 1 ve 2, anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda ise sağkalım %60-80 olmaktadır (5). Lokalize, evre 1 ve evre 2 hastalık tüm KHDAK'nin %30'unu oluşturmaktadır.

Medikal olarak cerrahiye uygun, mediasten invazyonu olmayan non metastatik evre 1 ve 2 hastalarda standart tedavi yaklaşımı; cerrahidir (5,6).

Bölgesel tedavi planlanan tüm hastalarda operasyon öncesi kardiyopulmoner risk değerlendirilmelidir (7). Hastanın kardiyopulmoner yeterliliği değerlendirildikten sonra risk spesifik modeller ile operasyon sonrası mortalite ve morbidite belirlenmelidir. Özellikle 65 yaş üzeri hastalar yaş ve yaşam stili ile ilgili çok sayıda komorbiditeye sahip olabilir. Akciğer kanserine yönelik tedavi yaklaşımları pulmoner ve vasküler rezervde azalmaya neden olacaktır, bu nedenle tedavi öncesi dikkatli bir değerlendirme gereklidir (Şekil 1). Cerrahi aday hastalarda operasyon sonrası mortalite ve morbidite, operasyon öncesi birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi düzeyleri ile öngörülebilir (8). Predikte edilen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ülkü Yılmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 567 78 22 **E-posta:** ulkuylmzdr@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/000-0003-1393-8385

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

postoperatif (PPO) FEV1 değeri anahtar parametredir. FEV1 değeri normal olan operasyon öncesi hastaların %40'ında karbonmonoksit için akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO) sonuçları bozuk bulunmuştur. Bu nedenle mutlaka PPO FEV1 ve PPO DLCO değerlendirilmelidir. Bu oran rezeke edilecek segment sayısı üzerinden hesaplanabilir.

$$PPO\ FEV1 = \text{Preoperatif FEV1} \times (1 - y/z)$$

Bu formülde post-bronkodilatör FEV1 dikkate alınmalıdır, z total akciğer segment sayısını, y ise rezeke edilmesi planlanan segment sayısını ifade etmektedir.

Düşük FEV1 ve DLCO sonuçlarına sahip hastalarda egzersiz testi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır. Maksimum oksijen tüketimi 10 mL/kg/dk olan hastalarda komplikasyon olasılığı yüksektir. Ön görülen FEV1 ve DLCO %40'ın üzerinde ise cerrahi rezeksiyon kabul edilebilir. Operasyon öncesi fonksiyonel değerlendirme algoritması Şekil 2'de belirtilmiştir (8). Operasyon öncesi değerlendirmede fonksiyonları bozuk olan hastalarda, fonksiyonel olmayan akciğer bölümlerinin rezeksiyonu pulmoner fonksiyonlarda düzelleme sağlayabilmektedir. Bu konu ile ilgili geniş kapsamlı rehberler yoktur ancak solunum fonksiyonları sınırlı hastada (FEV1 %30-65) amfizem de mevcutsa, amfizemin anatomik, fizyolojik özellikleri ile birlikte kitlenin lokalizasyonu ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Hastanın volüm küçültücü cerrahi ile birlikte kitleye yönelik anatomik rezeksiyona uygun olup olmadığı belirlenmelidir (9,10).

Evre 1 ve 2 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavi

Ayrıntılı bir evreleme ve operasyon öncesi değerlendirmeden sonra uygun hastada seçkin ve temel tedavi cerrahi rezeksiyondur. Lobektomi; cerrahi olarak bir lobun çıkarılmasıdır ve genellikle erken evre KHDAK'lı

Şekil 1. Operasyon öncesi kardiyak fonksiyonel değerlendirme (9) RCRI: Revize Kardiyak Risk İndeksi, DM: Diabetes mellitus, EKG: Elektrokardiyografi, TIA: Trans iskemik atak

hastada optimal prosedür olarak kabul edilir. Erken evre hastalıkta video eşlikli torakoskopik cerrahi (VATS), açık torakotomiye alternatif bir yöntemdir, ayrıca evre 1 tümörlerde seçkin yaklaşımdır (5). Lobektominin teknik olarak güç olduğu proksimal yerleşimli tümörlerde pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyonlar tercih edilmektedir (5). Bu grupta yer alan hastalarda tedavi yaklaşım algoritması Şekil 3'de sunulmuştur (12). KHDAK'de erken evrede lobektominin segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi sınırlı rezeksiyonlara göre sağkalım katkısı sağladığı bilgisi "Akciğer Kanseri Çalışma Grubu" 821 çalışmasına dayanmaktadır, çalışma yaklaşık iki dekat öncesinin verilerini içermektedir (11). Günümüzde ise yaşanan gelişmeler sonucunda T1a tümörler daha fazla tartışılır hale gelmiştir.

Akciğer kanser evrelemesinde Ocak 2018 başından itibaren sekizinci evreleme sistemi kullanılmaya başlanmış, bu yeni evreleme sisteminde tümör boyutu;

Şekil 2. Operasyon öncesi fonksiyonel değerlendirme (8)

DLCO: Karbonmonoksit için akciğer difüzyon kapasitesi, PPO: Predikte edilen postoperatif

Şekil 3. Metastatik olmayan küçük hücre dışı akciğer kanserinde bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilmesi (12)

EUS: Endoskopik ultrasonografi, EBUS: Endobronşiyal ultrasonografi.

T faktör daha fazla önem kazanmıştır (12). Son yıllarda özellikle “Ulusal Akciğer Tarama Testi” çalışması sonucunda akciğer kanseri ile ilişkili mortalitede %20 azalma sağlandığının gösterilmesi ve bir çok ülkede ulusal tarama programının oluşturulması ile daha küçük nodüller ve bu lezyonlara yaklaşım modelleri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (13). Bu çalışmalarda radyolojik olarak raporlanan buzlu cam dansitesinde opasiteler 2011 yılında IASLC/ATS/ERS ortak konsensusunda patolojik olarak tanımlanmıştır (14). Radyolojik patolojik klasifikasyonu yeni evrelemeye göre düzenlenmiş ve subsolid nodüllerde nasıl ölçüm yapılması gerektiği, “T” kodlamasının nasıl yapılacağı bildirilmiştir (15). Tis (AIS): Klinik Tis: 3 cm veya altındaki saf buzlu cam nodülleri için kullanılır. Patolojik Tis: Bu tümörler 3 cm veya altında olup saf lepidik büyüme gösterirler, invazyon yoktur. Eğer BT’de saf buzlu cam nodülü veya patolojik olarak saptanan saf lepidik kısmı baskın olan nodül 3 cm’den büyükse lepidik baskın adenokarsinom olarak tanımlanır ve T1a olarak sınıflandırılır. T1mi: Klinik Tmi: MIA 0.5 cm veya altında solid bileşeni olan, 3 cm veya altındaki buzlu cam bileşeni baskın olan nodülleri gösterir. Patolojik Tmi: 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 sahipse veya tümör MIA için patolojik kriterleri taşıyor fakat toplam büyüklüğü 3 cm’den fazlaysa bu tümörler de cT1a veya pT1a olarak sınıflandırılır. Kısmi solid lezyonlarda T solid komponent ölçülerek belirlenmekte olup tüm boyut ise buzlu cam ve solid komponent olarak kayıt altına alınmaktadır.

Bilgiler ışığında skuamöz hücreli karsinomda lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyona üstündür. Adenokarsinomda lobektomi wedge rezeksiyondan üstündür ancak segmentektomi ile eş değer sonuçlar açıklanmaktadır (16,17). Adenokarsinom alt tiplerinde sağkalım ve nüks özellikleri farklılık göstermektedir. Prognostik özelliklerin en kötü olduğu subtipler; mikropapiller ve solid adenokarsinomdur. Radyolojik olarak 2 cm’nin üzerindeki solid lezyonlarda seçkin yaklaşım halen lobektomiyken, radyolojik olarak buzlu cam dansitesinin izlendiği minimal invaziv adenokarsinom ve adenokarsinoma *in situ* veya lepidik paternde adenokarsinom alt gruplarında sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilecektir. Söz konusu bu alt grupların değerlendirildiği faz 3 CALGB 140503 çalışması sonuçları bu konulara netlik getirecektir (18).

Erken evre hastada R0 rezeksiyon sınırı elde

edildikten sonra az altı adet lenf bezi/istasyonundan, örnekleme/diseksiyon önerilmektedir. Örnekleme sağ yerleşimli lezyonlarda 10, 4, 7 numaralı, sol yerleşimli lezyonlarda 5, 6, 7 numaralı istasyonları içermelidir (19). Klinik anatomik rezeksiyon uygulanan, intraoperatif NO değerlendirilen evre 1 olgularda örneklemeye ilave diseksiyonun sağkalım katkısı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak anatomik rezeksiyon uygulanan evre 2 olgularda örneklemeye ek olarak lenf bezi diseksiyonunun ek sağkalım avantajı sağlayabileceği bildirilmiştir (20).

Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) seçkin yaklaşımdır. Bu yöntem ile 5 yıllık lokal kontrol oranları %90 olarak bildirilmektedir, akut tedavi toksisite oranları eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı bulunan olgular dışında çok düşüktür, interstisyel patoloji durumunda fatal toksisite gelişebilir (21). Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan santral (kritik organlara 2 cm yakınlıkta) evre 1 olgularda özel planlama yöntemleri ile SRT uygulanabilir ancak ultra-santral olarak isimlendirilen, ana bronş ve trakeayı içerebilecek alana bu yaklaşımlar uygun değildir (10).

Rezeksiyon yapılan tüm patolojik evre 2 hastalarda, 4 cm ve üzerinde evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu vardır (22). Adjuvan KT planlanırken eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalıdır ve multi-disipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir. Adjuvan kemoterapide platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir, üzerinde en fazla çalışılmış olan KT protokolü vinorelbin + sisplatin kombinasyonudur (23). Hedefe yönelik tedaviler yada immünoterapilerin adjuvan tedavi uygulamasında da yeri yoktur.

Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre 3 hastalık oldukça heterojen bir gruptur, bu grup hastada tedavi bir çok yönü ile tartışmalı olmuştur.

Yedinci evrelemeye göre evre 3 hastalık tümörün ekstrapulmoner yapıları (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 alır. Yedinci ve sekizinci evrelemede klinik N tanımlayıcısında farklılık yoktur. Yeni bir tanım olan T3/T4 N3 hastalık evre 3C olarak tanımlanmıştır (12,24).

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta yaklaşım: 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 rezeksiyonudur (25). Hastada N2 olduğu ve operasyona uygun, tek istasyon tutulumu düşünülüyorsa mediastenin patolojik evrelemesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastaların tümünde kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmalıdır (10,25).

Rezeksiyona uygun, N2 hastalıkta cerrahi ve radyoterapinin birebir karşılaştırıldığı çalışmada etkinlik eşit bulunmuştur (26). Lung Intergroup 0139 Çalışması'nda rezeksiyona uygun N2 hastalar; indüksiyon KRT sonrası cerrahi ve küratif K-RT kollarına randomize edilmiş; her iki grup arasında total sağkalım farkı bulunmamıştır. Bu çalışmada yapılan operasyon lobektomi ise cerrahi grubunda sağ kalım sonuçları daha iyi bulunmuştur. (27). Bu konu ile ilgili olarak yakın dönemde yayınlanan iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş; SAKK çalışması kemoterapiye eklenen görece düşük doz RT'nin etkin olmadığını, ESPATUTE çalışmasında ise indüksiyon düşük doz RT ve KT tedavisi sonrası cerrahi sonuçlarının küratif KRT sonuçları ile benzer olduğunu konfirme etmiştir (28,29).

Bu konudaki uluslararası rehber görüşlerine göre (10,25):

- Tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından KT uygulanmalıdır (1, A).

- Operasyon öncesi patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu tespit edilebilirse rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon K-RT sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Post operatif RT standart tedavi değildir ancak lokal ve bölgesel relaps risk olasılığının ayrıntılı değerlendirilmesi sonrası bir alternatif olabilir (4, C).

- cT4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır.

- Operasyon öncesi tespit edilen N2'ye yönelik olarak evre küçültmek için verilen indüksiyon KT ardından pnömonektomiden kaçınılmalıdır.

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalık: Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri küçük hücreli dışı hastalık; indüksiyon kemoterapisi sonrası veya tanısal işlemler sonrası başlangıçta R0 rezeksiyonun yapılamayacağına multi disiplinler ekip tarafından karar verilmiş olguları kapsar.

Bu hasta grubunda seçkin tedavi kemo-radyoterapidir. Tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilmektedir. Ardışık tedavi; indüksiyon kemoterapisinin ardından 60-66 Gy dozun, 30-33 fraksiyonda verildiği, 6-7 hafta süren bir tedavidir. Genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda, sağkalım oranları daha yüksek olduğundan önerilen seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda ardışık K-RT önerilmektedir (10).

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri hastalarda rehber önerileri (12,25):

- Rezeksiyona uygun olmayan evre 3A ve 3B hastalarda seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT'dir. Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya ko morbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık K-RT önerilir.

- Bu grup hastada profilaktik kranial RT yeri yoktur.

- Tedavide uygun KT seçeneği, uygulanmaması yönünde kontrendikasyon yoksa sisplatinli kombinasyonlardır, tek başına radyo duyarlaştırıcı olarak karboplatin kullanımı yönünde kanıt yoktur.

- Litertürde KT olarak sisplatin + vinca alkaloid, sisplatin + etoposid, sisplatin + pemetreksetin (non skuamoz histolojide) verildiği eş zamanlı ve ardışık tedaviler karşılaştırılmış olup paklitaksel karboplatinle diğer protokollerin karşılaştırıldığı faz 3 çalışma yoktur. Ancak operasyon planlanıyorsa, kontrendikasyon söz konusu değilse sisplatin içeren protokoller önerilmektedir.

Adjuvan, neoadjuvan veya konsolidasyon amaçlı immünoterapi PD-1 ve PDL-1 inhibitörlerinin kullanımı doğrultusunda çok merkezli çalışmalar devam etmektedir, rutin uygulamada yeri yoktur (12). Hedefe yönelik tedavilerin evre 4 hastalıkta çok önemli yeri olmakla birlikte, evre 3 hastalık tedavisinde yeri yoktur (30).

İleri Evre Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre 4 KHDAK'de tedavi hedefi; yaşam kalitesini bozmadan, tedaviye bağlı yan etkileri en az düzeyde tutarak yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedaviyi yönlendiren anahtar özellikler (31):

- Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı,

- Skuamoz, non-skuamoz histoloji,

- Adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon varlığı; epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ROS1 varlığı,

- Tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L 1) ekspresyonudur.

Şekil 4. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı (32)

Sürücü mutasyonu olmayan hasta: Bu grup hastada PD L-1 düşük ya da orta derecede eksprese ediliyorsa tedavide başlanan kombinasyon kemoterapisinin (biyolojik ajan; bevacizumab ile birlikte olabilir) en iyi destek tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (Şekil 4) (32).

Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolların, sürücü mutasyonların ortaya konması, tedavide büyük çığır açmış ve ilk aşamada uygulanan hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamada kullanılması ile kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımda belirgin uzama elde edilmiştir. İleri evre akciğer kanserli hastada, hasta

ve tümör odaklı tedavi seçenekleri Şekil 4'de tedavi algoritması olarak verilmiştir (31,32).

Oligometastatik Hastada Yaklaşım

Oligometastatik hastada primer tümör potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise, PET-BT, invaziv mediastinal evreleme ve kraniyal MR ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Rezeksiyona uygun bu hastalarda seçkin tedavi yöntemi rezeksiyondur. Multipl primer akciğer kanseri varlığında her tümör ayrı ayrı evrelenir (33,34).

İzole beyin metastazı olan hastada, primer lezyon rezeksiyona uygun, NO,1 düzeyinde lenf bezi var ise her iki lezyona yönelik küratif tedavi ardından tüm beyin radyoterapisi seçkin yaklaşımdır (34). Benzer şekilde klinik evrelemede rezeksiyona uygun primer akciğer lezyonu, NO,1 lenf bezi tutulumu ve izole adrenal metastaz olması durumunda da invaziv mediastinal evremenin ardından her iki lezyona yönelik küratif cerrahi yaklaşım ve ardından sistemik KT seçkin yaklaşımdır (33). Küratif tedavi sonrasında, metakron özellikle beyin, sürrenal ve izole kemik metastazı durumunda da sistematik evrelemenin ardından bu lezyonlara yönelik küratif yaklaşım önerilmektedir (35).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %20'si nöroendokrin karsinom, bunların da %14'ü küçük hücreli akciğer kanseridir (6). Küçük hücreli akciğer kanseri, hızlı iki katına çıkma süresi, yüksek büyüme fraksiyonu ve erken dönemde metastaz yapabilme özelliğine sahiptir, olguların 2/3'ünde tanı sırasında hematogen metastaz söz konusudur.

Cerrahi yaklaşım sadece olguların %2-5'lik kısmında evre 1 hastada mümkündür (36). Bu grup hastada endobronşiyal ultrasonografi ve/veya endoskopik ultrasonografi ile mediastinal evreleme gereklidir. Bunun dışındaki hastalarda tedavi yaklaşımını belirlemek için patolojik evrelemeye gerek yoktur (37).

Küçük hücreli akciğer kanserli tüm hastalarda ayrıntılı bir evreleme, radyoterapi için tedavi rehberi oluşturacaktır. Hastalarda bu amaçla toraks, abdomen BT ve kraniyal MRG planlanmalıdır. Anemi, trombositopeni ve nötropeni varlığında kemik iliği aspirasyonu planlanmalıdır, bu durumlar dışında gerekli değildir. Sınırlı hastalık kararı PET/BT ile verilmelidir (37). Sınırlı hastalık bir hemitoraksa sınırlı, güvenli RT alanına girebilen lezyondur. Yaygın hastalık malign plevral ve perikardiyal efüzyonu da

içeren, bir hemitoraksın dışına taşan hastalığı ifade eder. Kontrateral mediastinal ve aynı taraf supraklaviküler lenf bezi sınırlı hastalık kapsamındayken kontrateral hiler ve supraklaviküler lenf bezi yaygın hastalık kapsamındadır. Evrelemeye göre evre 1-3 kütatif RT için uygundur ancak multipl nodül nedeniyle T3 ve T4 lezyonlar yaygın hastalık kapsamındadır (35,37).

Toraksa sınırlı hastalık varlığında tedavi hedefi kütatiftir ve akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile birlikte platin bazlı KT (sisplatin + etopozid) seçkin yaklaşımdır. Yaygın hastalıkta ise tedavi hedefi palyatiftir. Toraksa sınırlı ve yaygın hastalıkta, kısmi veya tam yanıt durumunda profilaktik kraniyal ışınlama önerilmektedir. Yaygın hastalığı olan hastalarda sistemik KT ile tam ya da tama yakın yanıt alınan olgularda konsolidatif radyoterapinin etkinliği kanıtlanmıştır (38).

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385:977-1010.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
- Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, et al. Comparison of clinical and surgical-pathological staging of the patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:1000-1005.
- Macia I, Moya J, Escobar I, et al. Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:540-545.
- 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(5Suppl):e278S-e313S.
- National Comprehensive Cancer Network guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on, 2018).
- Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, 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;92:445-448.
- 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(5 Suppl):168-190.
- 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;34:17-41.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv1-iv21.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-622.
- Turna A, Ak G, Eren Kömürçüoğlu B ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2017;25:484-498.
- The National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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;6:244-285.
- Travis WD, Asamura H, Bankier AA, 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;11:1204-1223.
- Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol* 2015;33:3447-3453.
- Koike T, Kitahara A, Sato S, et al. Lobectomy Versus Segmentectomy in Radiologically Pure Solid Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1354-1360.
- Nakamura K, Saji H, Nakajima R, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:271-274.
- 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.
- Darling GE, Allen MS, Decker PA, 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;141:662-670.
- Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 2015;114:138-147.

22. Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH. Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:599-609.
23. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
24. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, 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.
25. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, 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(5 Suppl):314-340.
26. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, 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;99:442-450.
27. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, 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;374:379-386.
28. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015;386:1049-1056.
29. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, 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 (ESPAUE). *J Clin Oncol* 2015;33:4194-4201.
30. Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis. *Chest* 2016;149:1384-1392.
31. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:3484-3515.
32. Aydın A, Öz B, Çetinkaya E ve ark. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanı ve tedavi kılavuzu, 2017.
33. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, 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.
34. Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in 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:e369S-399S.
35. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
36. 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-419S.
37. 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;5:215-219.
38. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, 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;17:2092-2099.