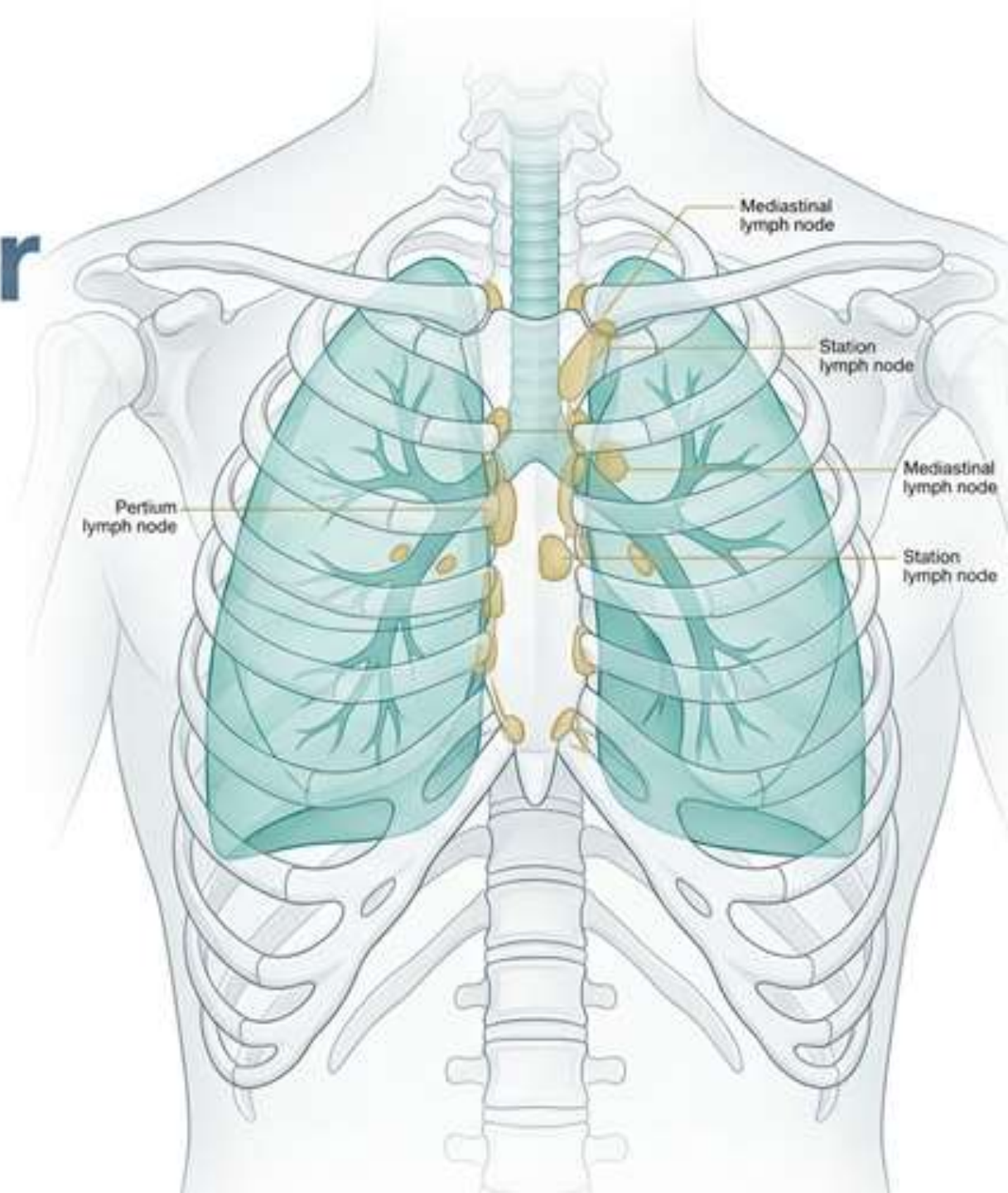


Metastatik Akciğer Tümörleri ve Güncel Yönetimi

**TNM 9. Baskı Değişiklikleri,
NSCLC ve SCLC
Tedavi Algoritmaları**

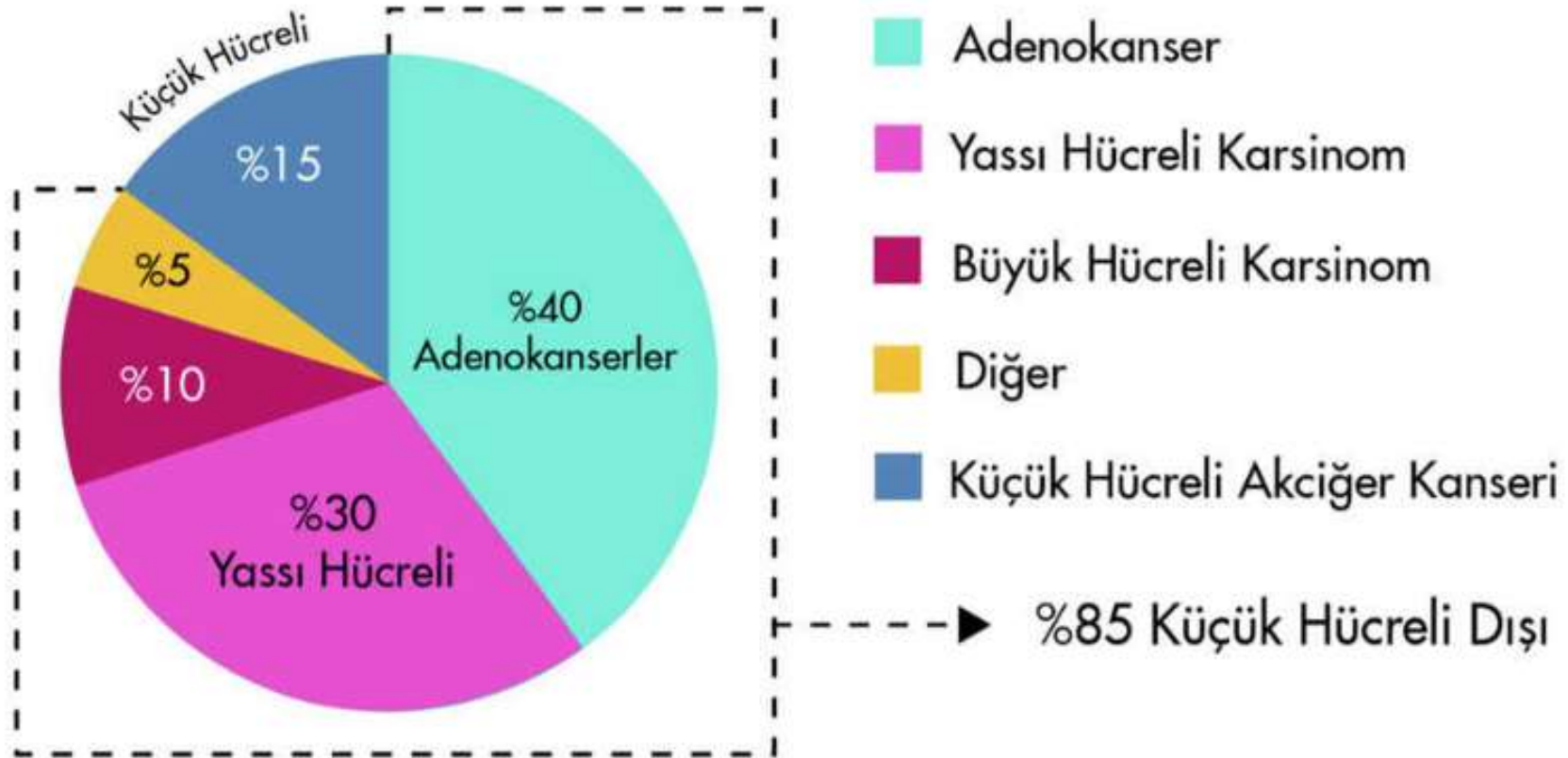
Moderatör: Doç. Dr. Ezgi Demirdöğen
Sunucu: Araş. Gör. Hatice Kuru



AKCİĞER KANSERİ, İKİ ANA KATEGORİYE AYRILIR



AKCİĞER KANSERİ TÜRLERİ



TNM SİSTEMİNİN DOKUZUNCU BASKISI

8th Ed TNM Categories

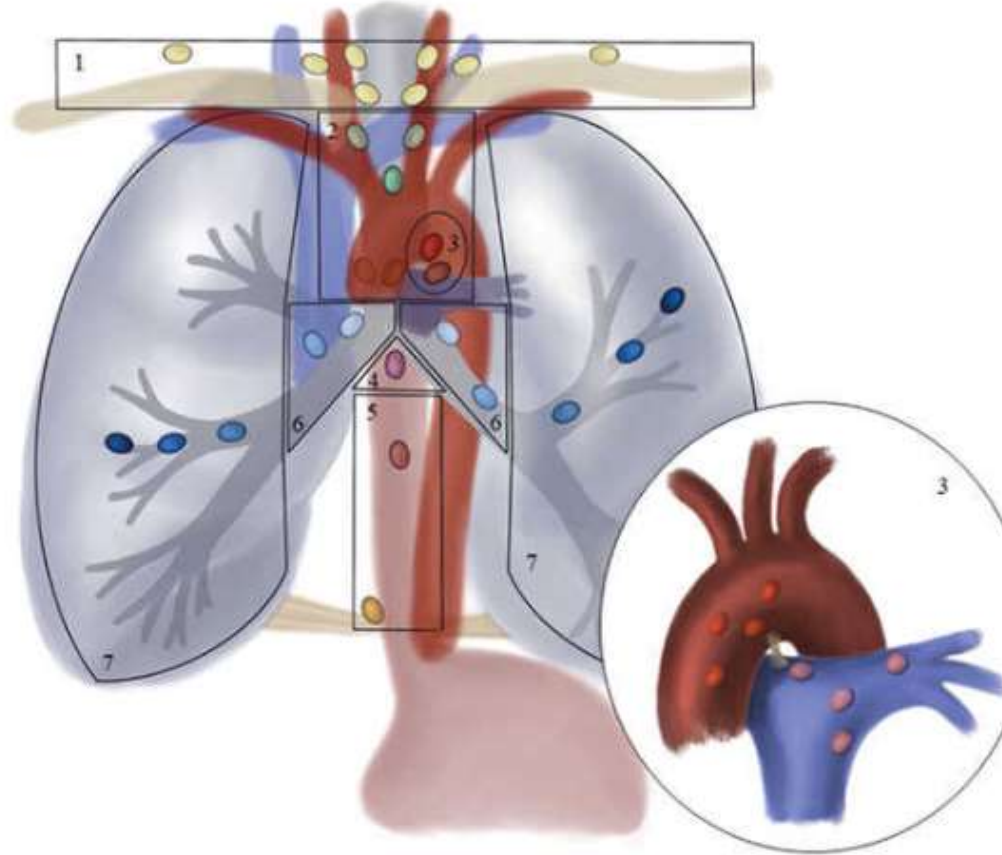
T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Inv	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same Lobe Nod	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a PI Dissem	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single Les	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Mult Les	IVB	IVB	IVB	IVB

Proposed 9th Ed TNM Categories

T/M	Description	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe tumor nodule	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral tumor nodule	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Pleural / pericardial dissemination	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Contralateral tumor nodule	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple lesions, 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple lesions, >1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

BÖLGESEL LENF DÜĞÜMÜ (N) EVRELEMESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Bölgeler	İstasyonlar
Alt boyun	1. Supraklavikular
2. Üst mediastinal	2. Üst paratrakeal 3A. Pre-vasküler 3P. Pre-vertebral (gösterilmiyor) 4. Alt paratrakeal
3. Aortik	5. Subaortik 6. Para-aortik
4. Subkarinal	7. Subkarinal
5. Inferior mediastinal	8. Para-özofageal 9. Pulmoner ligament
6. Hiler	10. Hiler 11. Interlober
7. Pulmoner	12. Lober 13. Segmental 14. Subsegmental



N2a
Tek istasyon
(veya sadece subkarinal)

N2b
Çoklu istasyon

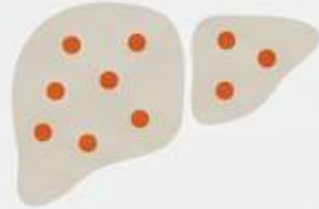
N2		İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
	N2a	Tek N2 istasyona metastaz
	N2b	Multipl N2 istasyona metastaz

UZAK METASTAZ (M) EVRELEMESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

M1c1

M1c1

Tek bir organ sisteminde çoklu ekstratorasik metastazlar.



M1c2

M1c2

Birden fazla organ sisteminde çoklu ekstratorasik metastazlar.



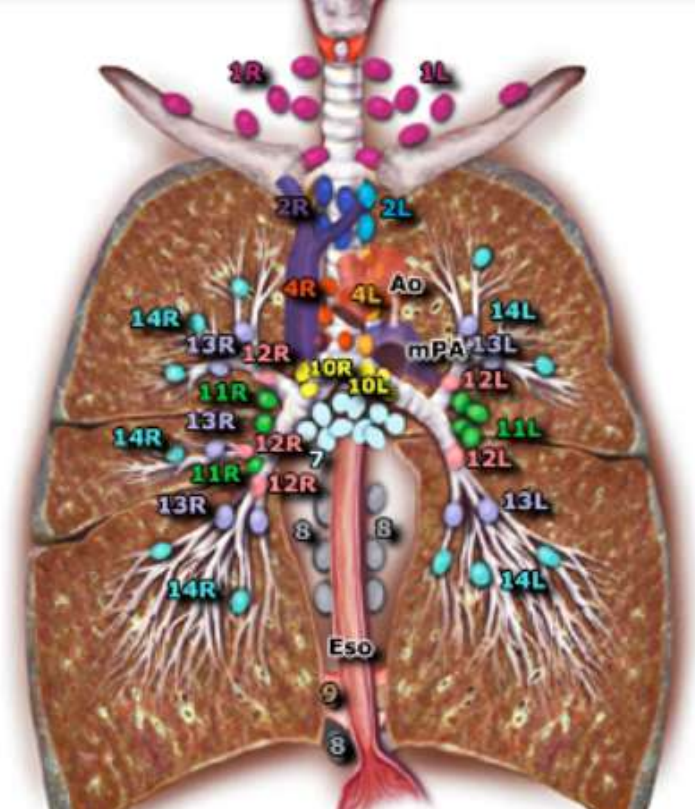
M1	M1a Pleural / pericardial dissemination	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Contralateral tumor nodule	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple lesions, 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple lesions, >1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

PROGNOSTİK EVRELEME GRUPLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

TNM Tanımı	Eski Evre	Yeni Evre (9. Baskı)
T1 N1 M0	Evre IIB	Evre IIA
T1 N2a M0	Evre IIIA	Evre IIB
T2 N2b M0	Evre IIIA	Evre IIIB
T3 N2a M0	Evre IIIB	Evre IIIA

**EVRE I VE EVRE II KÜÇÜK
HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER
KANSERİNİN YÖNETİMİ**

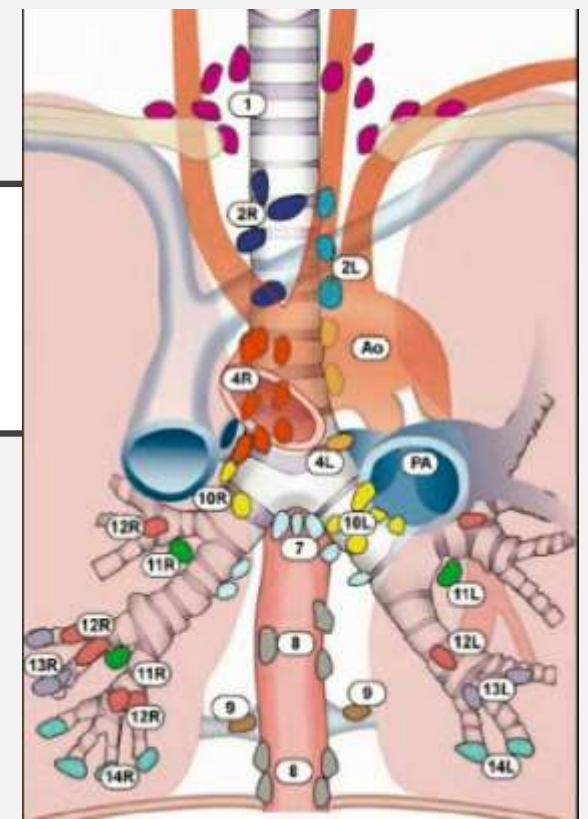
T/M	Label	N0	N1	N2	
				N2a	N2b
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB



T3	Tümör en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direk invazyon: Göğüs duvarı(süperior sulkus tümörleri), frenik sinir, parietal perikardium, veya aynı lobda farklı nodül(ler)
----	--

T/M	Label	N0	N1	N2	
				N2a	N2b
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB

T2	Tümör en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm:
	-Karinaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu -Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobar veya total olabilir)



N1 lenf bezleri

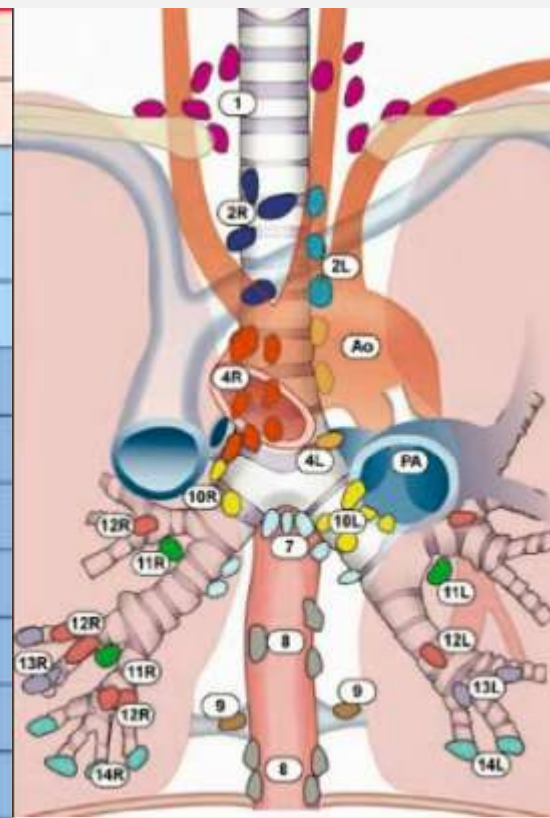
Hiler/İnterlobar zon

- 10 Hiler
- 11 İnterlobar

Periferik zon

- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

T/M	Label	N0	N1	N2	
				N2a	N2b
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB



Superior mediastinal lenf bezleri	
Üst zon	
2L	Üst paratrakeal (Sol)
2R	Üst paratrakeal (Sağ)
3a	Prevasküler
3p	Retrotrakeal
4L	Alt paratrakeal (Sol)
4R	Alt paratrakeal (Sağ)
Aortik lenf bezleri	
APzon	
5	Subaortik (Aortikopulmoner pencere)
6	Paraaortik (Çıkan aorta veya frenik)
İnferiof mediastinal lenf bezleri	
Subkarinal zon	
7	Subkarinal
Alt zon	
8	Paraözofagial (karina altı)
9	Pulmoner ligament

T1	Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur. Bronşiyal duvar ile sınırlı nadir yüzeysel tümörlerde lob bronşunun proksimaline invazyon olabilir.
----	---

EVRE I KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ

%30

NSCLC Hastalarının
Başvuru Anındaki Oranı
(Evre I-II)

Hastalık Yükü ve Tedavi Hedefi



Tanım: Hastalık tek akciğerle sınırlıdır; mediasten veya uzak metastaz yoktur.



Hedef: Küratif tedavi (Tam iyileşme).



Standart: Tıbbi kontrendikasyon yoksa cerrahi rezeksiyon tedavinin temel taşıdır.



Alternatif: Ameliyat edilemeyen hastalar için Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT).

T/M	Label	N0
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3
T2	T2a	IB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB

- Lobektomi (veya daha az cerrahi müdahale) ile tamamen çıkarılabilen periferik evre IA ve IB kanserler için **doğrudan cerrahi** önerilir; daha merkezi olan veya lobektomiden daha fazlasını gerektiren kanserler için ise indüksiyon kemoterapisi mi yoksa doğrudan cerrahi mi uygulanacağı konusunda multidisipliner bir görüşme yapılması gerekmektedir.

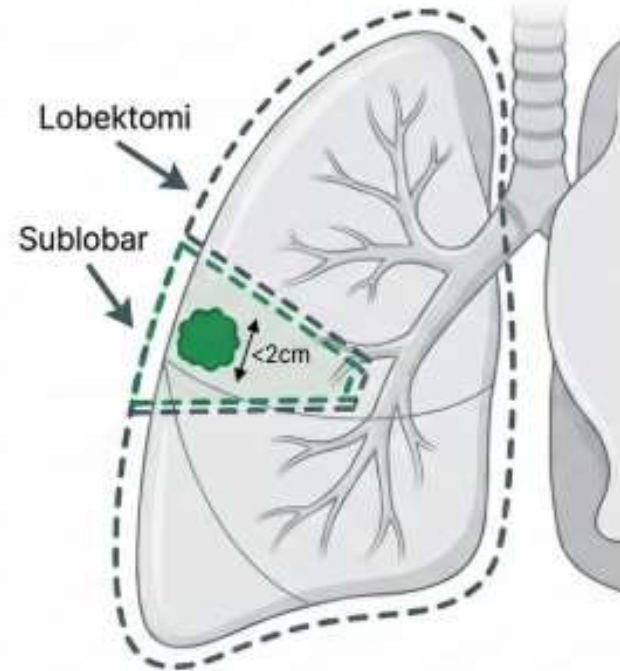
SEÇİLMİŞ GRUPLARDA SINIRLI (SUBLOBAR) REZEKSİYON

Cerrahi Strateji: Periferik Evre IA ve IB (<2 cm)

- ✓ **Standart:** Lobektomi
- ✓ **Seçilmiş Hastalarda:** Sublobar Rezeksiyon (Segmentektomi/Wedge)

Sublobar Kriterleri:

1. Tümör < 2 cm
2. Klinik N0 (Lenf nodu negatif)
3. Yerleşim: Akciğer parankiminin dış 1/3'lük kısmı
4. İntraoperatif Frozen: Hiler ve segmental nodlar negatif olmalı.

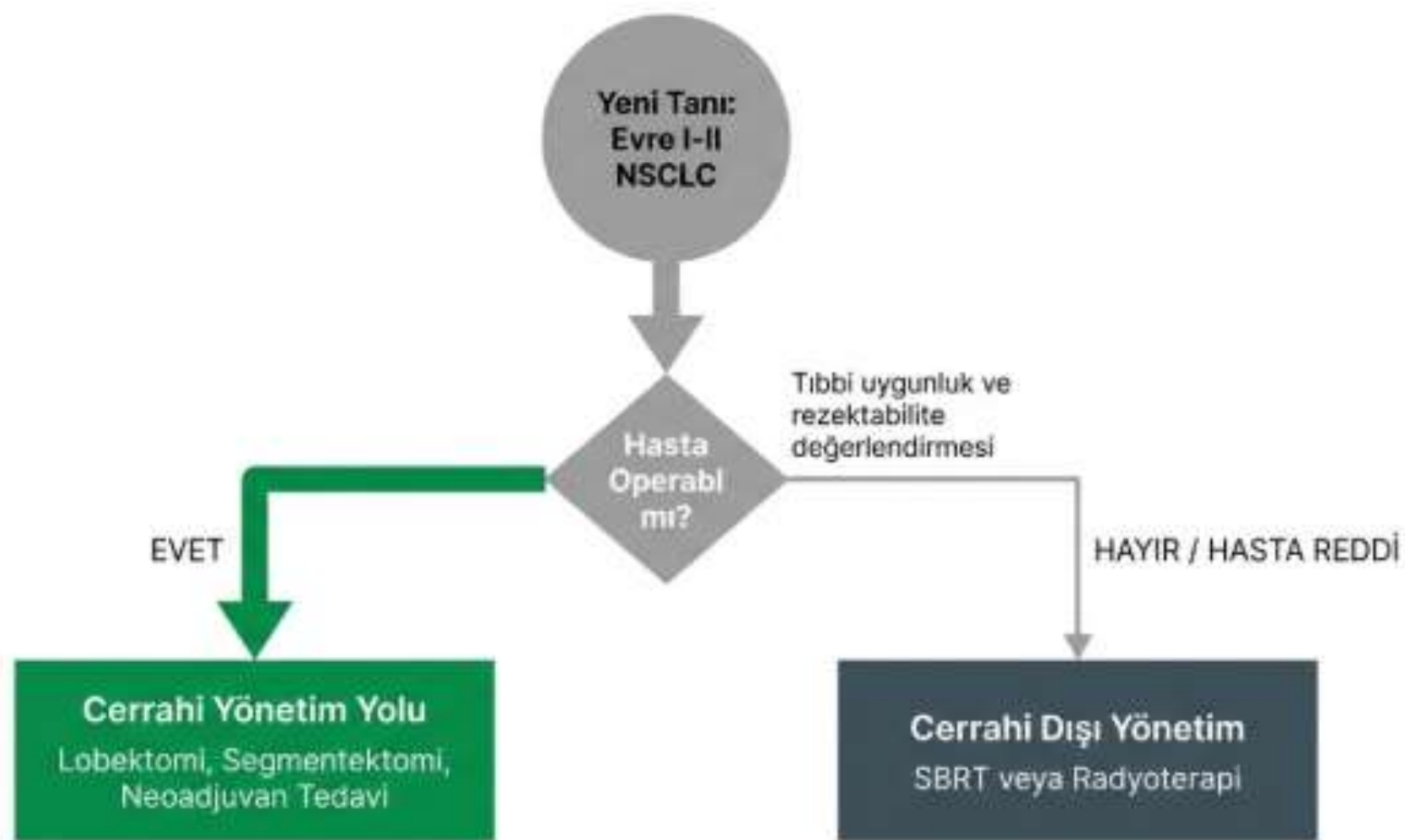


EVRE II KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİNİN TEDAVİSİ

- **Klinik evre II** hastalığı olanlar için, başlangıçta cerrahi rezeksiyon yerine **indüksiyon kemoimmünoterapisi takiben cerrahi**
- Neoadjuvan platin bazlı kemoterapiye immün kontrol noktası inhibitörlerinin eklenmesiyle olaydan bağımsız sağkalım avantajları gözlemlenmiştir
- Direkt cerrahiye geçmek kabul edilebilir bir alternatif

T/M	Label	N0	N1	N2a
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA

Yönetim Algoritması: İlk Karar Noktası



ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

- Adjuvan sistemik tedavi, patolojik evre II hastalığı olanlar için endike
- Adjuvan sistemik tedavi, özellikle yüksek risk özelliklerine sahip olan **evre IB** hastalığı olan hastalar için de endike olabilir
- Ameliyatla çıkarılmış evre IA tümörleri olan hastalarda adjuvan kemoterapi endikasyonu yok

T/M	Label	NO
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3
T2	T2a	IB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB

Adjuvan (Ameliyat Sonrası) Sistemik Tedavi Kararı

Patolojik Evre (pStage)	Tedavi Kararı
pEvre IA	Kemoterapi YOK
pEvre IB	Yüksek risk varsa DÜŞÜNÜLEBİLİR
pEvre II	✓ Sistemik Tedavi ENDİKEDİR

Hedefe Yönelik Tedavi:

EGFR (+) → Osimertinib
ALK (+) → Alectinib

AMELİYAT SONRASI RADYOTERAPİ (RT)

Cerrahi Hastalarda Radyoterapi (PORT) Rolü

Tam rezeksiyon (temiz sınır) yapılan Evre I veya II hastalarda ameliyat sonrası radyoterapi (PORT) rutin olarak ÖNERİLMEZ.

Endikasyonlar

- Sadece Cerrahi Sınır Pozitif (+) olan hastalar.
- Gerekçe: Lokal nüksü azaltsa da, tam rezeksiyon.
- Gerekçe: Lokal nüksü azaltsa da, tam rezeksiyon sonrası sağkalım avantajı kanıtlanmamıştır.



- Ameliyat sonrası radyoterapi (RT) yalnızca cerrahi sınırları pozitif olan hastalar için endike
- Evre I veya II hastalığı olan diğer hastalar için endike değil

Cerrahi Dışı Adayların Yönetimi

Tıbbi komorbidite veya hasta reddi durumunda

Tümör < 5 cm



Altın Standart: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT)

Tümör > 5 cm

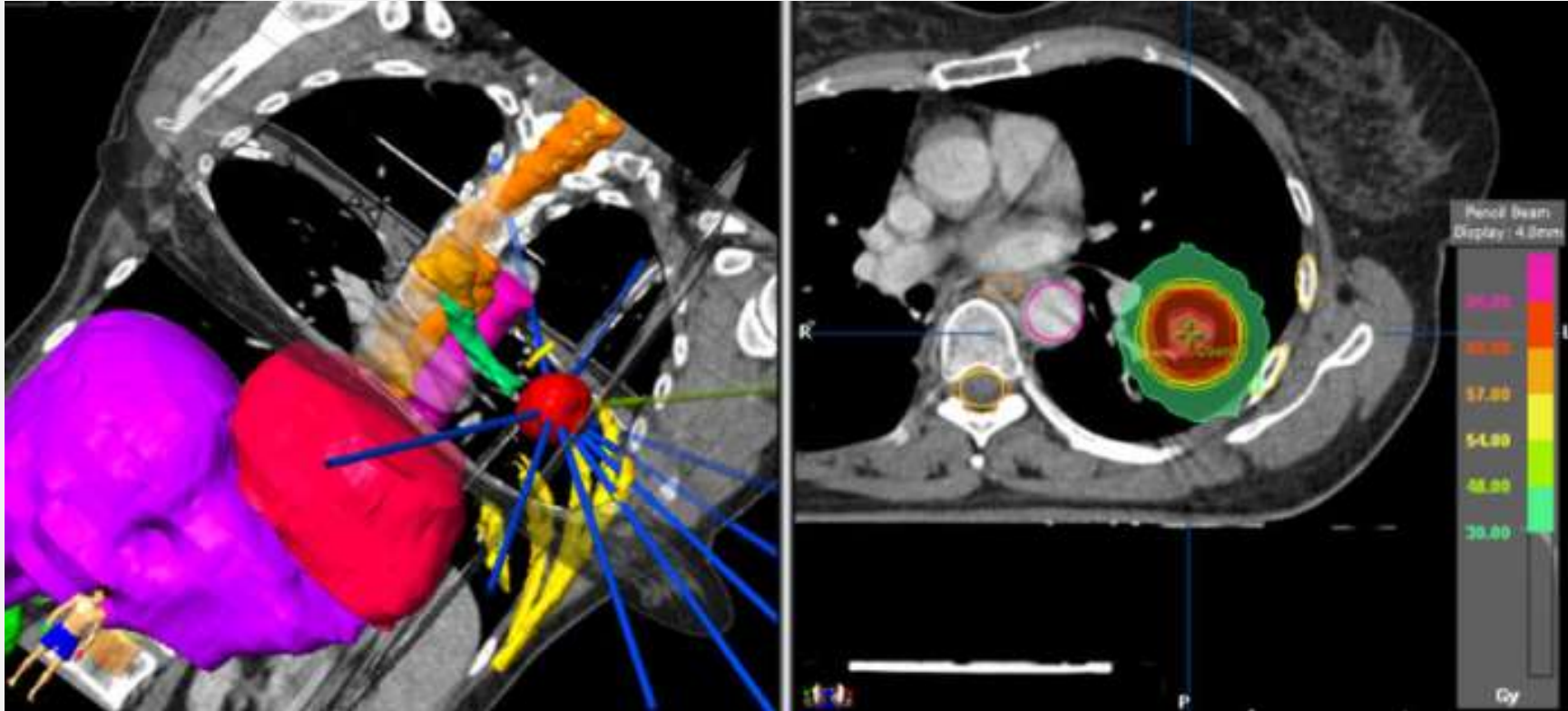


SBRT veya Konvansiyonel Fraksiyonlu Radyoterapi

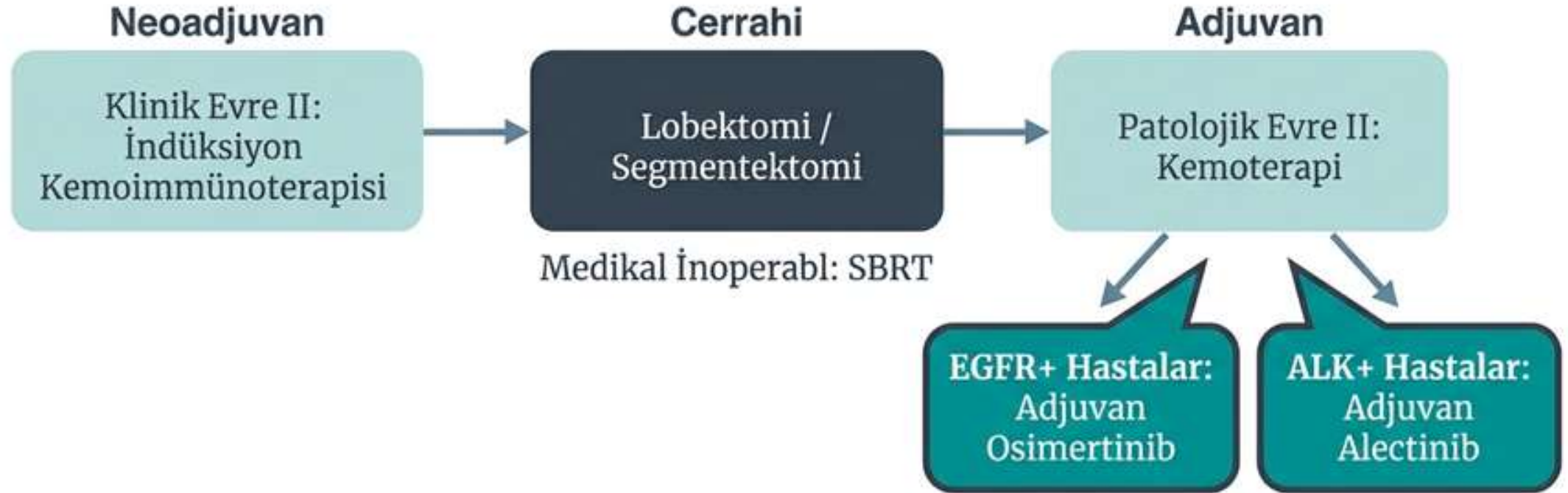
- Kesin RT, eşlik eden hastalıklar nedeniyle ameliyat için uygun olmayan veya ameliyatı reddeden hastalar için bir alternatif
- SBRT, 5 cm'den küçük lezyonları olanlar için tercih edilir Daha büyük lezyonları olanlar için SBRT veya tam doz konvansiyonel fraksiyonlama endikedir

AMELİYATSIZ ADAYLAR

- SBRT veya RT güvenli rezeksiyonu engelleyen önemli bir komorbiditeye sahip klinik evre I veya II NSCLC hastaları ve ameliyatı reddedenler için cerrahiye **birincil** alternatif



Erken Evre (I-II) NSCLC: Cerrahi ve Sistemik Tedavi Entegrasyonu



**SEÇİLİ OLGULARDA
İMMÜNÖTERAPİ
(durvalumab)**

**EVRE III KÜÇÜK HÜCRELİ
OLMAYAN AKCİĞER
KANSERİNİN YÖNETİMİ**

T/M	Label	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC

N3

Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

EVRE III N0 VEYA N1 TUTULUMU

- **EGFR /ALK negatif evre III N0 veya N1** hastalar için ,tam rezeksiyonun teknik olarak mümkün olması ve hastanın genel durumunun iyi olması koşuluyla, ya **indüksiyon kemoimmünoterapisini takiben cerrahi** ya da **perioperatif kemoimmünoterapi ve cerrahi**
- Öncelikli **cerrahi takiben adjuvan sistemik tedavi kabul edilebilir** bir alternatif
- **RT** teknik olarak rezeksiyon yapılabilir durumda olan ancak diğer nedenlerle **cerrahiye uygun olmayan hastalar için bir alternatif**
- **EGFR / ALK pozitif evre III N0 veya N1** hastalar için , tam rezeksiyon teknik olarak mümkünse ve hastanın genel durumu iyiye, indüksiyon veya perioperatif sistemik tedavi yerine **cerrahi takiben adjuvan sistemik tedavi** öneriliyor

T/M	Label	N0	N1
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA
T2	T2a	IB	IIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA
	T3 Invasion	IIB	IIIA
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA
	T4 Invasion	IIIA	IIIA
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA

AMELİYAT SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİ

- Ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi lokal nüksü önleyebilir ve dikkatlice seçilmiş hastalarda uygun bir seçenek olabilir
- Cerrahi sınırları pozitif olan hastalar için adjuvan radyoterapi öneriyor



POZİTİF CERRAHİ SINIRLAR

- Pozitif cerrahi sınırlar için adjuvan radyoterapiyi destekleyen en güçlü veriler, 2005 ve 2011 yılları arasında evre II veya III NSCLC için pozitif cerrahi sınırlarla rezeksiyon geçiren 3395 hastanın Ulusal Kanser Veritabanı çalışmasından gelmektedir. PORT verilenlerde genel sağkalım daha uzundu (medyan, RT almayanlarda 23,7 aya karşılık 33,5 ay; **beş yıllık sağkalım oranları, %32,4'e karşılık %23,7**)



AMELİYAT SIRASINDA N2 TUTULUMU TANISI KONULANLAR

- Farklı görüşler var
- Cerrahi sınırları pozitif olmadıkça N2 hastalığı olanlara PORT önermemektedir Bu görüş, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin kılavuzları tarafından da desteklenmekte
- Diğer yazarlar, **EGFR veya ALK mutasyonu bulunmayan** (bu tür hastaların sadece adjuvan hedefli tedaviyle iyi sonuçlar alma olasılığı yüksektir) özellikle **yüksek riskli** özelliklere sahip bu hastaların bir alt grubuna PORT tedavisi önermekte

KEMOTERAPİ İLE ZAMANLAMA

Hem adjuvan kemoterapi hem de radyoterapi planlandığında, eş zamanlı kemoradyoterapi önerilen doz ve kemoterapi döngülerinin uygulanma yeteneğini tehlikeye atabileceğinden, **radyoterapi adjuvan kemoterapi** tamamlandıktan sonra verilmelidir

KLİNİK MEDİASTİNAL (N2, N3) TUTULMA

- Mediastinal lenf nodu tutulumu olan evre III akciğer kanseri hastalarının optimal tedavisi henüz net olarak tanımlanmamıştır ve tedavinin birçok yönü tartışmalı
- Multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.
- Cerrahi rezeksiyondan önce mediastinal lenf düğümlerinde patolojik tutulum belgelendiğinde, hasta küratif amaçlı tedavi için uygunsa kombine tedavi yaklaşımı önerilir

KLİNİK MEDİASTİNAL (N2, N3) TUTULMA

- Klinik olarak **belirgin N2 hastalığı olan çoğu hasta için** yaklaşım, platin bazlı kemoterapi ve tam doz radyoterapi (RT) kullanılarak **kemoradyoterapi** şeklindedir
- Bununla birlikte, hastaların oldukça seçilmiş bir alt kümesinde, indüksiyon kemoimmünoterapisi (*EGFR / ALK* negatif ise) veya kemoradyoterapiyi takiben cerrahi uygun seçenekler olabilir

N2 Hastalığı: Cerrahi vs. Kemoradyoterapi

Standart Yol (Çoğu Hasta)



Eş Zamanlı Kemoradyoterapi
(Tam Doz RT + Platin Bazlı Kemo)



İmmünoterapi (Durvalumab) veya
Hedefe Yönelik (Osimertinib)

Seçilmiş Vakalar (Teknik Olarak Rezektabl)



İndüksiyon Kemoimmünoterapisi
(veya KRT)



Cerrahi

Pre-op Verisi: Ardışık KRT, tek başına kemoterapiye göre sağkalım avantajı göstermemiştir.

KLİNİK MEDİASTİNAL (N2, N3) TUTULMA

- **N3** lenf nodu olan hastalar, **cerrahi müdahale olmaksızın kesin eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi** ile tedavi edilir
- Eş zamanlı platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi sonrasında ilerleme göstermeyen ve immünoterapi için uygun olan, *EGFR* negatif, rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalar için , programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) antikoru **durvalumab** önerilir
- Kombine tedavi yaklaşımına uygun olmayan hastalar için, tek başına radyoterapi veya ardışık kemoradyoterapi düşünülebilir

N3 Hastalığı: Rezeke Edilemeyen Grup

Cerrahi Müdahale Düşünülmez

Altın Standart: Kesin
(Definitive) Eş Zamanlı
Kemoradyoterapi

**Hastalık
Kontrolü
Sağlanırsa**

Konsolidasyon:
Durvalumab
(İmmünoterapi)

Kanıt Verisi

Eş Zamanlı vs Ardışık KRT:

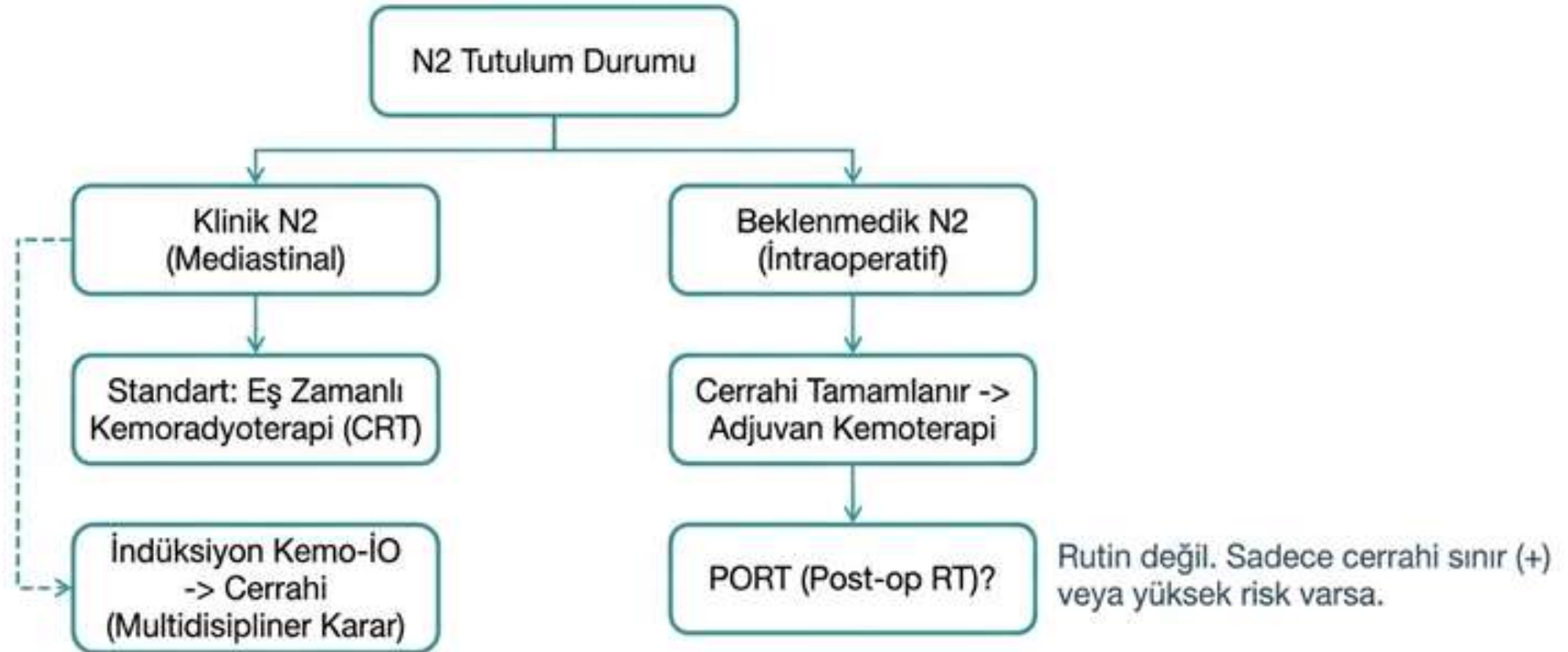
 **Sağkalım
Avantajı:**
HR 0.84

 **Mutlak Fayda:**
3 yılda %5.7
artış

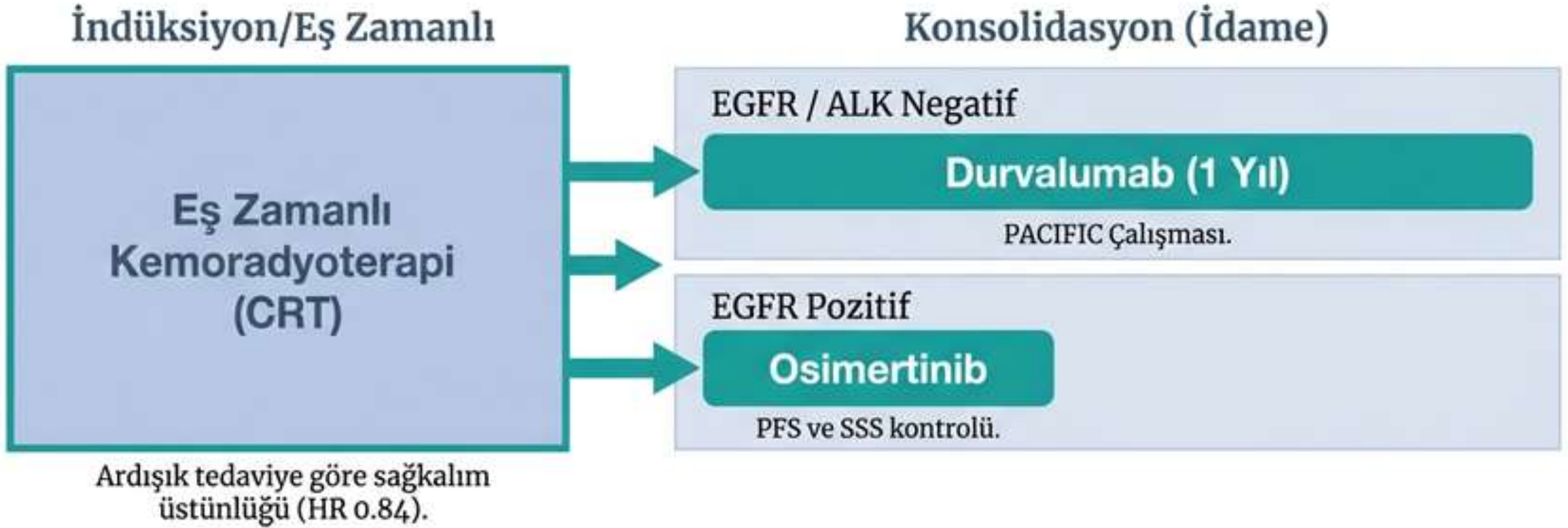
 **Mekanizma:**
Gelişmiş Lokal
Kontrol (HR 0.77)

 **Dikkat:** Özofajit
riski daha yüksektir
(%18 vs %4)

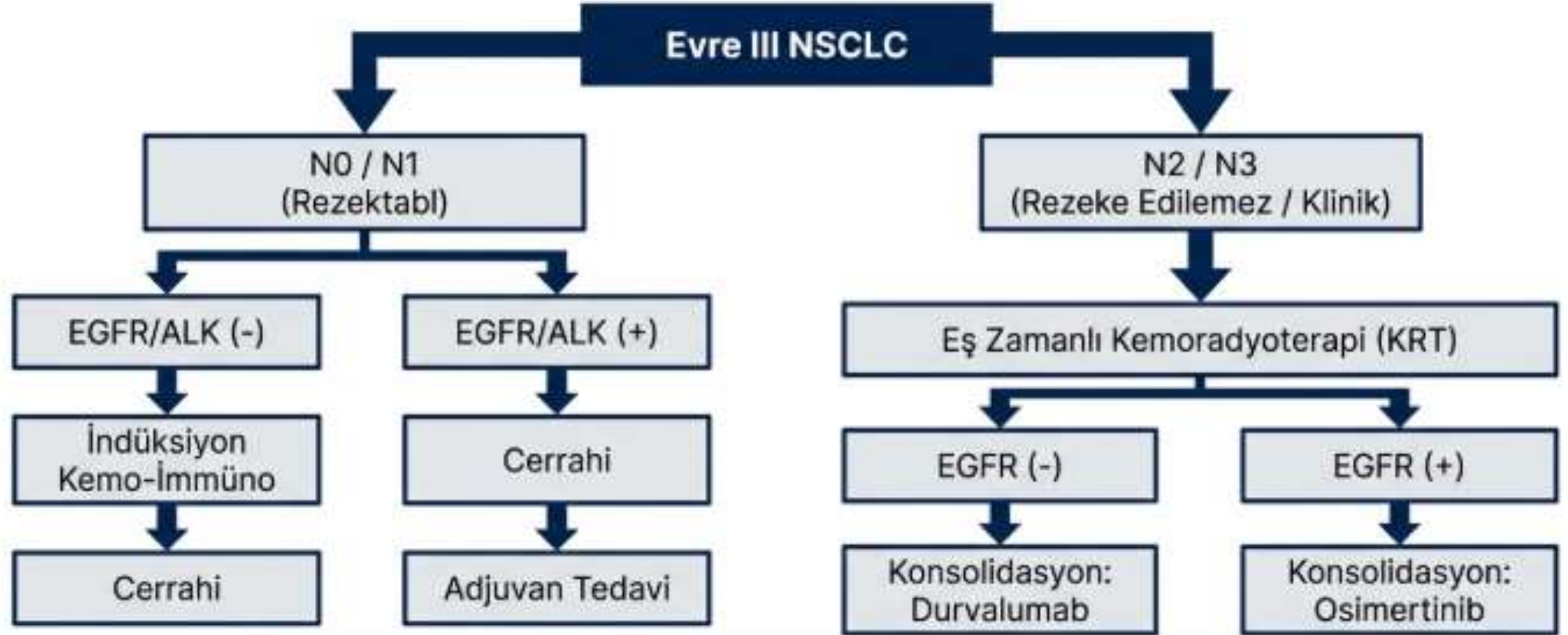
Evre III NSCLC: Rezeke Edilebilir Hastalık ve N2 Yönetimi



Evre III NSCLC: Rezeke Edilemeyen Hastalık (PACIFIC Modeli)



Özet Algoritma: Karar Matrisi



Pearl – N3 hastalığında cerrahi yeri yoktur. N2 hastalığında cerrahi sadece çok seçilmiş vakalarda indüksiyon sonrası düşünülür.

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ
OLMAYAN AKCİĞER KANSERİNİN
BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNE GENEL
BAKIŞ**

EVRE I, II VEYA III KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ (NSCLC) OLAN HASTALAR GENELLİKLE CERRAHİ, KEMOTERAPİ, RADYOTERAPİ VEYA KOMBİNE TEDAVİ YAKLAŞIMI KULLANILARAK **KÜRATİF AMAÇ**LA TEDAVİ EDİLİR. İMMÜNÖTERAPİ, REZEKE EDİLEMİYEN EVRE III HASTALIĞI OLAN BAZI HASTALAR İÇİN TEDAVİ STRATEJİSİNİN BİR PARÇASI OLABİLİR

SİSTEMİK TEDAVİ GENELLİKLE, METASTAZ (EVRE IV) BULUNAN VEYA İLK KESİN TEDAVİDEN SONRA NÜKS EDEN HASTALAR DA DAHİL OLMAK ÜZERE, İLERİ EVRE HASTALIĞI OLAN HASTALAR İÇİN ENDİKEDİR

İLK TEDAVİYİ SEÇMEDE ETKEN FAKTÖRLER

Hasta yönetiminin hedefleri,

- yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini korumak
- semptomlarını hafifletmek
- tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmek
- Palyatif bakım



TEDAVİ SEÇİM KARARI

- İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için başlangıç tedavisinin seçimini etkileyen temel faktörler :
 - Belirli bir inhibitörün mevcut olduğu bir sürücü mutasyonunun (örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptörü [*EGFR*], anaplastik lenfoma kinaz [*ALK*], c-ROS onkogeni I [*ROS1*], *BRAF* , vb.) varlığı veya yokluğu
 - Programlanmış hücre ölümü ligandı I'in (PD-LI) yüksek düzeyde ekspresyonunun varlığı
 - Hastalığın yayılım derecesi, metastazların sayısı ve yerleri ile belirli bir metastaz bölgesine ilişkin semptomların varlığı veya yokluğu
 - Skuamöz ve skuamöz olmayan histoloji

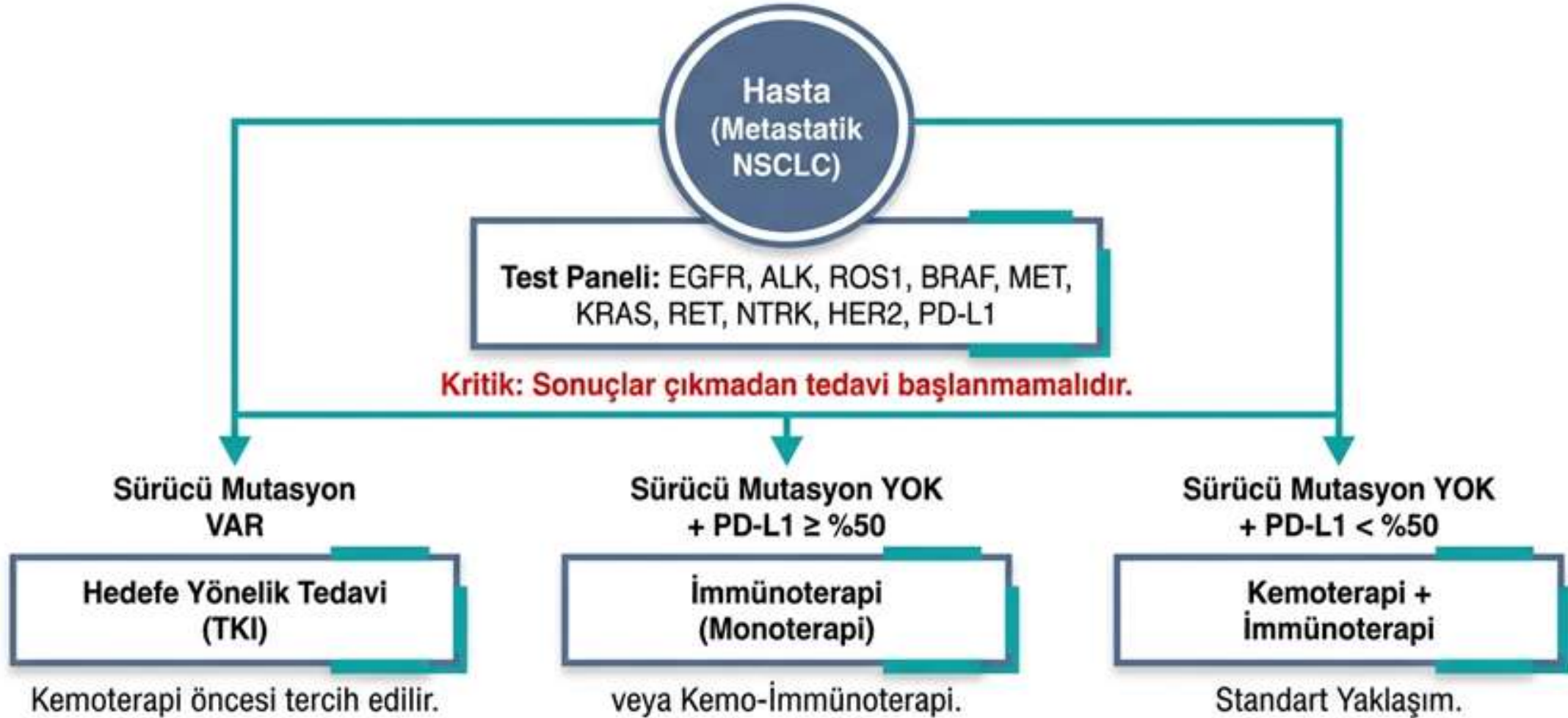
MOLEKÜLER TEST

- İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan hastalarda, tümörde sürücü mutasyonun varlığı değerlendirilmelidir

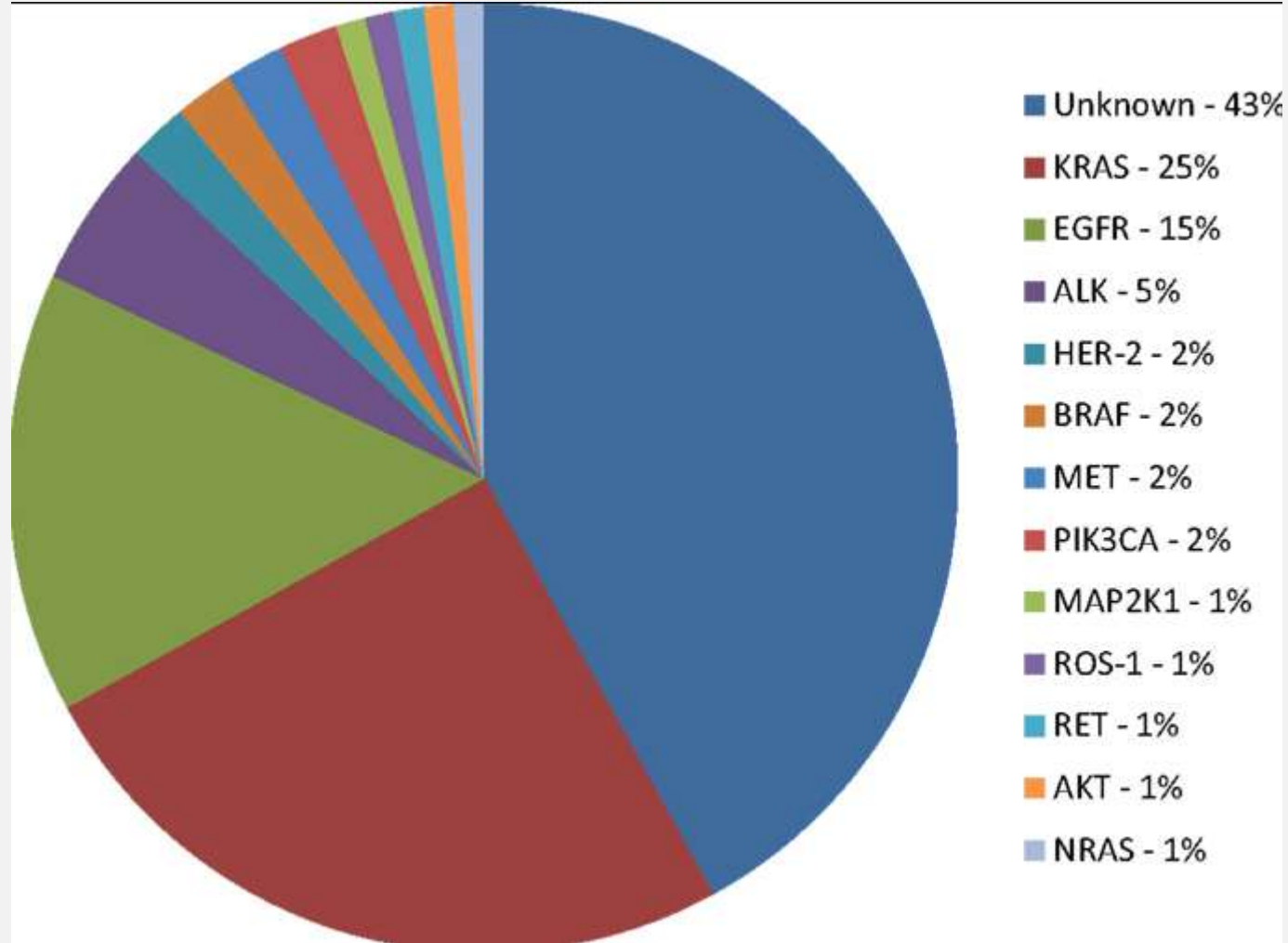
EGFR , *HER2* , *BRAF* , *KRAS*, *ALK* , *ROS1* , *RET* , *NTRK* , *HER2* ve *PD-L1*

- Ek olarak, öncelikli tedavi olarak immünoterapinin kullanımına karar verilmesi amacıyla rutin olarak programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) testi yapılmasını öneriliyor

İleri Evre NSCLC: Moleküler Testler ve Karar Ağacı



SÜRÜCÜ MUTASYON MEVCUT



Stage IV NSCC: Molecular tests positive (*ALK/BRAF/EGFR/ROS1*)

ALK translocation
(refer to Figure 5)

Crizotinib [I, A; MCBS 4]
Alectinib [I, A; MCBS 4]
Ceritinib [I, B; MCBS 4]
Brigatinib [I, B]^b

BRAF V600 mutation
(refer to Figure 7)

Dabrafenib/trametinib
[III, A; MCBS 2]

EGFR mutation
(refer to Figure 4)

Gefitinib [I, A]
Erlotinib [I, A]
+/- bevacizumab [II, B; MCBS 3]^a
Afatinib [I, A]
Dacomitinib [I, A]^b
Osimertinib [I, A; MCBS 4]
Gefitinib/carboplatin/pemetrexed [I, A]^b

ROS1 translocation
(refer to Figure 6)

Crizotinib
[III, A; MCBS 3]

EGFR MUTASYONU POZİTİF

- EGFR TKI ile birinci basamak tedavi, standart platin bazlı kemoterapiye kıyasla sonuçları iyileştirir
- EGFR TKI'ler arasında osimertinib ; erlotinib ve gefitinib göre PFS (progresyonsuz sağkalım)'de iyileşme göstermiştir ve tercih ettiğimiz birinci basamak ajandır
- EGFR TKI tedavisi, ilerleme belirtileri görülene kadar devam ettirilir

EGFR Mutasyonu (Ekson 19 / 21)

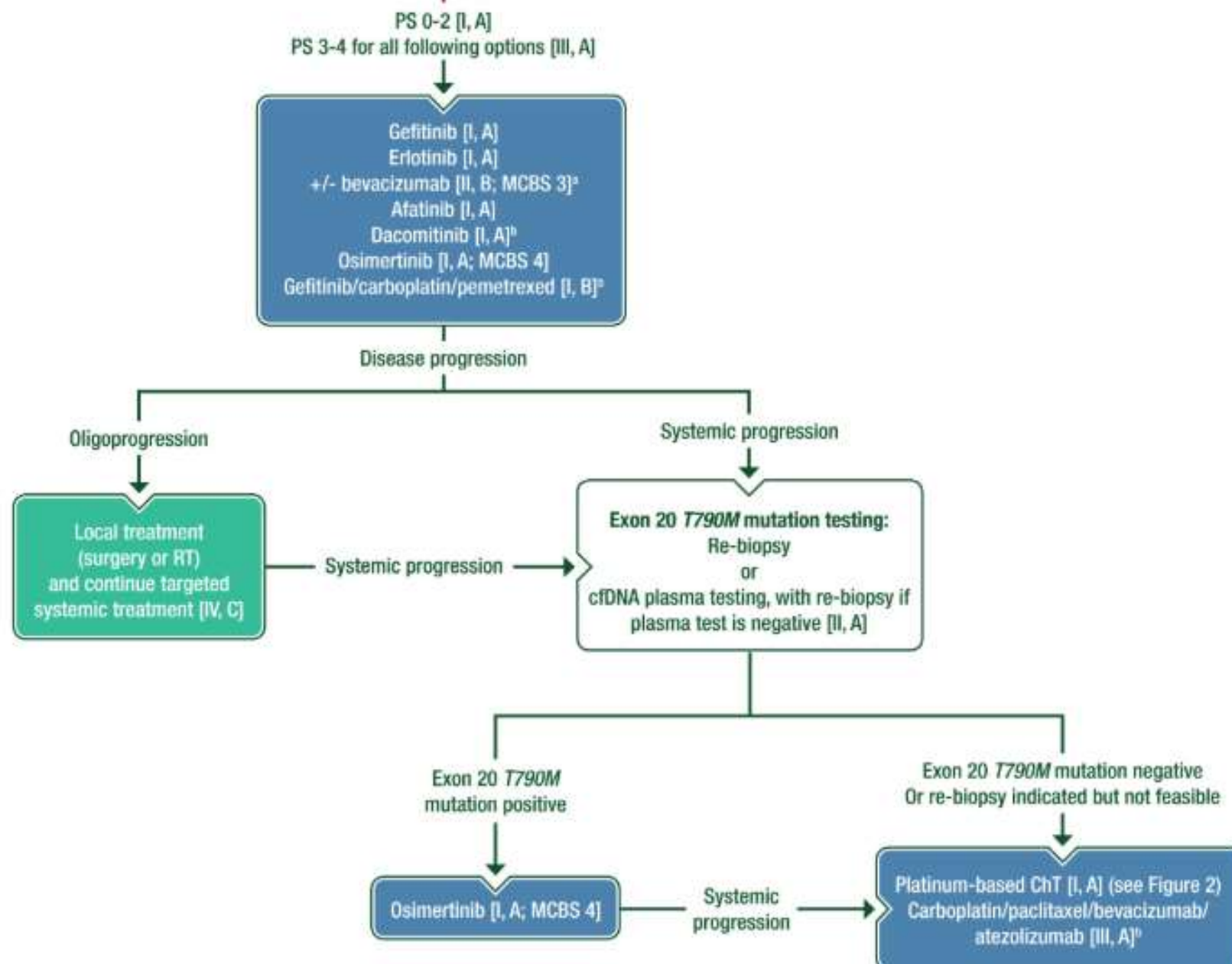


Osimertinib

Tercih edilen 1. basamak (PFS ve OS avantajı).

Alternatif: Kemoterapi + Osimertinib (FLAURA2).

Stage IV lung carcinoma with *EGFR*-activating mutation



ALK FÜZYON ONKOGENİ POZİTİF

- Tümörlerinde anaplastik lenfoma kinaz (*ALK*) füzyon onkogeni bulunan ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastaları
- ●[Bu hastalarda birinci basamak tedavi olarak Alectinib](#) tercih edilir. Önemli toksisite yokluğunda, ilerleme belirtisi görülene kadar tedaviye devam edilir.
- ●[Brigatinib](#) , [lorlatinib](#) ve [ensartinib](#) , *ALK* pozitif metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında etkili olan diğer yeni nesil *ALK* inhibitörleridir

ALK Füzyon Pozitif

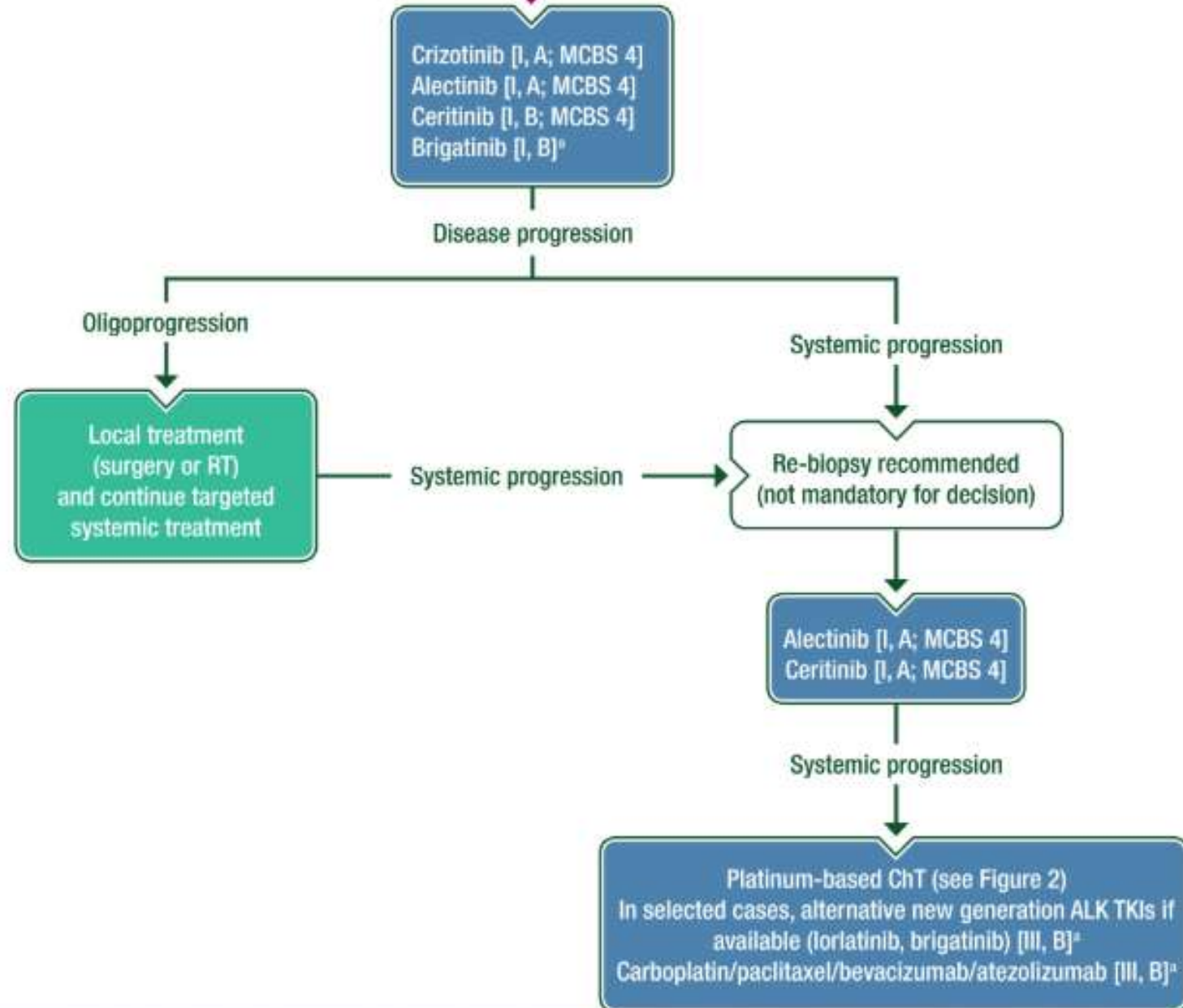


Alectinib

Tercih edilen 1. basamak.

Diğerleri: Brigatinib, Lorlatinib.

Stage IV lung carcinoma with ALK translocation



SÜRÜCÜ MUTASYONU YOK VEYA BİLİNMIYOR

- **PD-L1 ekspresyon düzeyine bak**

TÜMÖRDE PD-L1 EKSPRESYONU %50 VEYA DAHA YÜKSEK

- Kemoimmünoterapi veya tek başına immünoterapi
- Tümör yükü çok yüksek olan veya hastalığı hızla ilerleyen ve erken evrede ilerlemenin fonksiyonel gerileme nedeniyle ikinci basamakta kemoterapi seçeneğini ortadan kaldıracabileceği hastalarda, eş zamanlı [pembrolizumab](#) ile birlikte ikili kemoterapi kombinasyonunu tercih edilir (**PD-L1 %50 üstü** olanlarda **atezolizumab daha etkin** bulunmuş)
- İmmünoterapiye kontrendikasyonlar arasında bağ dokusu, romatolojik veya interstisyel akciğer hastalıkları yer alır İmmünoterapiye kontrendikasyonları olan hastalar için histolojiye uygun platin bazlı ikili tedavi kullanılabilir

PD-L1 EKSPRESYONU YÜZDE 50'DEN AZ

- Hastalar için , eş zamanlı [pembrolizumab](#) ile ikili kemoterapi kombinasyonunu tercih ediyoruz . Kemoterapi ile diğer immünoterapi kombinasyonlarının da destekleyici verileri mevcuttur
- (örneğin, [atezolizumab](#) , [cemiplimab](#) , [tremelimumab](#) artı [durvalumab](#) ve [nivolumab](#) artı [ipilimumab](#))

PD-L1 EKSPRESYONU YÜZDE 50'DEN AZ

Kemoterapi seçimi

- Kemoterapi seçimi konusunda tek bir optimal kemoterapi kombinasyonu yoktur. **Sisplatin bazlı rejimler**, karboplatin bazlı kombinasyonlardan veya platin içermeyen rejimlerden biraz **daha etkilidir**, ancak hematolojik olmayan toksisitede artışla ilişkilidir
- **Pemetreksed bazlı rejimler yalnızca skuamöz olmayan histolojiye sahip hastalarda kullanılmalıdır.** Kombinasyon kemoterapisi başlangıç tedavisi olduğunda, genellikle dört ila altı döngü ile sınırlıdır
- **Skuamöz olmayan** ve PD-L1 ekspresyonu %50'nin altında olan hastalar için tercih ettiğimiz seçenek, [pemetrexed](#) , [karboplatin](#) / [cisplatin](#) ve [pembrolizumab](#) kombinasyonu

- 
- Skuamöz hücreli akciğer kanseri olan hastalarda kemoterapiye kıyasla bu rejimin sağkalım avantajını göstermesi nedeniyle, [karboplatin](#) ile birlikte [paklitaxel](#) veya [nabpaklitaxel](#) ve [pembrolizumab](#)'dır
 - Yukarıda tartışılan stratejileri genellikle kullanıyor olsak da, PD-L1 ekspresyonu $\geq 1\%$ olan hastalar için [nivolumab](#) artı [ipilimumab](#), FDA onaylı bir diğer seçenektir

Sürücü Mutasyonu Olmayanlar: İmmünoterapi ve Kemoterapi

PD-L1 $\geq$ %50 (Yüksek)



Pembrolizumab Monoterapisi

Preferred

- Alternatif: Yüksek tümör yükü varsa Kemoterapi + Pembrolizumab

PD-L1 < %50 (Düşük/Negatif)



Platin Bazlı Kemoterapi + İmmünoterapi

- Pembrolizumab
- Nivolumab+Ipilimumab

Histolojiye Göre Kemoterapi Omurgası

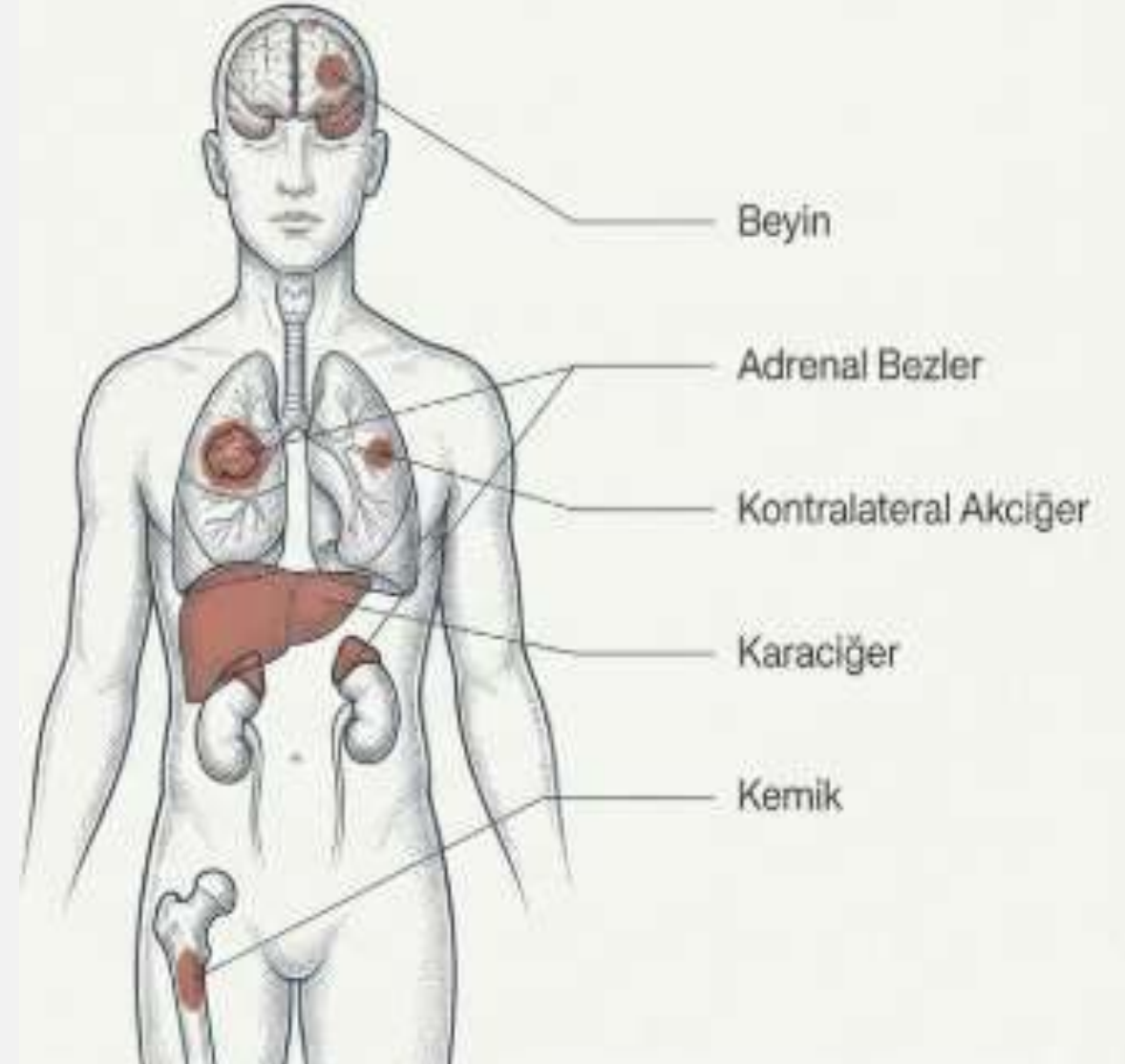
Non-Skuamöz
Pemetrexed + Platin

Skuamöz
Paklitaksel + Karboplatin

ÖZEL METASTAZ ALANLARININ YÖNETİMİ

OLİGOMETASTATİK HASTALIK

- Nadiren de olsa bazı hastalar başlangıçta potansiyel olarak rezeke edilebilir bir primer tümörle birlikte izole bir metastaz veya tek bir bölgede nüks ile başvurabilir
- Bu durumda, metastatik hastalığın cerrahi rezeksiyonu RT kalıcı fayda sağlayabilir
- Bu tür metastazların en sık görüldüğü yerler beyin ve adrenal bezdir



OLİGOMETASTATİK DURUM

Oligometastatik durum çeşitli farklı ortamlarda ortaya çıkabilir:

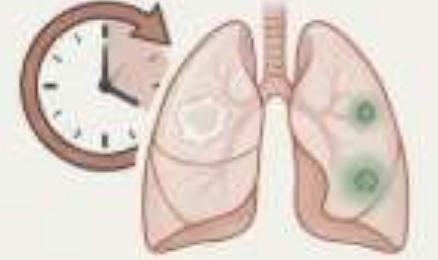
- İlk kanser tanısı sırasında sınırlı metastaz gösteren hastalar
- Lokal bölgesel hastalığa yönelik küratif amaçlı tedavi görmüş ve hastalığı kontrol altında olan ancak yeni metastatik hastalık gelişen hastalar
- Sistemik tedaviye verilen etkili yanıt nedeniyle çoğu metastazı "ortadan kaldıran" ancak bir veya sınırlı sayıda tedaviye dirençli tümör odağını yok edemeyen, "indüklenmiş oligometastazlar" olarak adlandırılan, çoklu metastazlı hastalar
- Oligoprogresyon, sistemik tedavi birincil bölgeyi ve metastatik hastalığın çoğu bölgesini kontrol etmeye devam ederken bir veya sınırlı sayıda metastazın (genellikle beş veya daha az) tekrarlaması veya ilerlemesi durumu

1. De Novo / Senkron



İlk tanı anında primer tümörle birlikte sınırlı metastaz varlığı.

2. Oligorekürrens (Metakron)



Lokal hastalık kontrol altındayken gelişen yeni, sınırlı metastaz.

3. İndüklenmiş Oligometastazlar



Sistemik tedavi sonrası çoğu lezyonun kaybolduğu, ancak dirençli sınırlı odakların kaldığı tablo.

4. Oligoprogresyon (Edinilmiş Direnç)



Sistemik tedavi (genellikle hedefe yönelik) ana hastalığı kontrol ederken, bir veya birkaç odağın ilerlemesi.

BEYİN METASTAZLARI

- Beyin metastazı olan hastaların tedavisi cerrahi rezeksiyon, radyoterapi veya sistemik tedavi içerebilir.
- Sınırlı beyin metastazları, rezeksiyon ile agresif bir şekilde tedavi edilebilir
- *EGFR* veya *ALK* mutasyonu bulunan hastalarda beyin metastazları sıklıkla yeni nesil hedefli tedavilere (örneğin, [krizotinib](#) yerine [alectinib](#)) yanıt verir bu da beyin metastazlarını tedavi etmek için lokal tedaviden önce veya potansiyel olarak onun yerine sistemik tedavi denemesine başlamayı mümkün kılar. Bu, özellikle küçük (ideal olarak <1 cm) ve asemptomatik beyin metastazları için iyi bir seçenektir

Beyin Metastazları: Lokal ve Sistemik Tedavilerin Kesişimi



ADRENAL METASTAZLAR

- Adrenal metastazları hedeflemek için hem cerrahi hem de stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) kullanılabilir
- Birkaç tek ve çok merkezli retrospektif seri , özellikle primer tümöre ipsilateral ise , [NSCLC'den kaynaklanan adrenal oligometastaz için adrenalectomi sonrasında olumlu sonuçlar bildirmektedir](#) . Üç ila beş yıl sonra %10 ila %30'dan fazla genel sağkalım (OS) oranları bildirilmiştir

ADRENAL METASTAZLAR

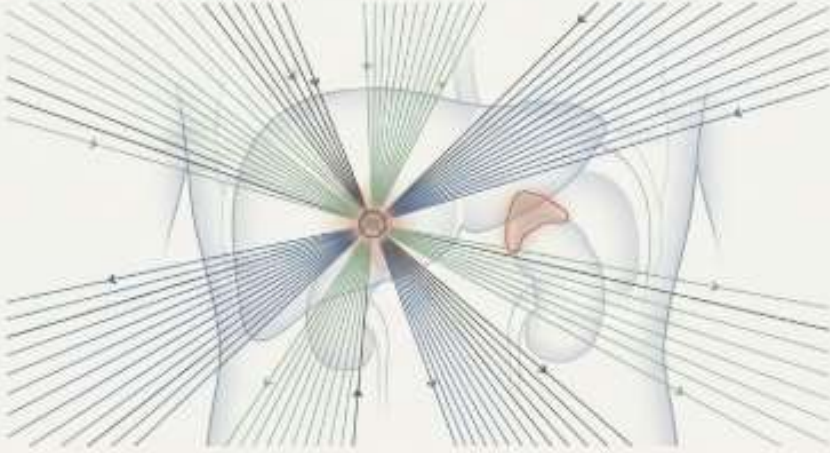


- Tek bir adrenal metastaz durumunda adrenalectominin kesin kemoradyasyona göre üstün müdür?
- Üç çalışmada adrenalectomi geçiren veya geçirmeyen hastalar karşılaştırıldı Analiz edilen çalışmalardan birinde, izole adrenal metastazı olan 37 hasta arasında, beş yıllık sağkalım adrenalectomi grubunda %34 iken ameliyatsız grupta %0
- Primer tümörlerine ipsilateral metastazı olanlarda beş yıllık sağ kalım oranı kontralateral metastazı olanlardan daha yüksek

ADRENAL METASTAZLAR

Adrenal Metastazlarda Cerrahiye Alternatif: SBRT

Cerrahiye uygun olmayan hastalar için Stereotaktik
Vücut Radyoterapisi



Meta-Analiz Kapsamı

39 Çalışma | 1006 Hasta

1 Yıllık Genel Sağkalım (OS)

%66

2 Yıllık Genel Sağkalım (OS)

%42

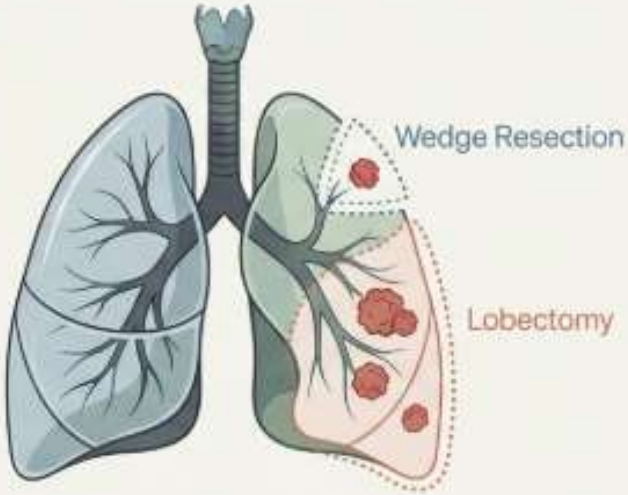
- Adrenal metastazı olan 1006 hastayı içeren 39 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, bunların üçte ikisinde akciğer kanseri primeri bulunmaktaydı ve SBRT, sırasıyla %66 ve %42'lik bir ve iki yıllık genel sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilmiştir

Karşılaştırmalı Not: Erken evre NSCLC ve izole adrenal metastazda cerrahi önerilse de, SBRT cerrahi yapılamayan hastalarda güçlü bir sağkalım alternatifi sunmaktadır.

AKCİĞER METASTAZLARI

Akciğer İçi Metastazlar: Parankim Koruyucu Yaklaşımlar

Amaç: Akciğer rezervini korumak için Pnöminektomi yerine Sublobar Rezeksiyon tercih edilmelidir.



Japon Araştırması (66 Hasta) - 5 Yıllık Sağkalım

Aynı Lobda Senkron Lezyonlar

%80

Metakron Lezyonlar

%35

Farklı Lobda Senkron Lezyonlar

%31

- Akciğer metastazı olan hastalar için hem cerrahi hem de SBRT önemli seçeneklerdir.
- Ameliyat geçiren hastalar için, zamanla yeni akciğer metastazlarının gelişme olasılığı ve çoklu rezeksiyonlardan sonra nispeten sınırlı akciğer rezervi göz önüne alındığında, daha kapsamlı rezeksiyonlara (lobektomi, pnöminektomi) kıyasla genellikle sublobar rezeksiyonlar tercih edilir

KARACİĞER METASTAZLARI



Karaciğer rezeksiyonları, özellikle ;

- performans durumu iyi olan
- sınırlı hastalık yükü olan
- yavaş ilerleyen ve diğer tedavi yöntemlerine dirençli
- karaciğerde oligometastatik hastalığı olan seçilmiş hastalarda uygun olabilir. Karaciğer metastazları için SBRT ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını tanımlayan birçok çalışma vardır, ancak bunlar NSCLC histolojilerine özgü değildir

KEMİK METASTAZLARI

Kemik Metastazları: Semptom Kontrolü ve Komplikasyon Önleme

Tedavi



Palyatif Müdahale

Radyoterapi: Lokalize, ağrılı lezyonlar için standarttır.

Cerrahi: Sadece patolojik kırıkları tedavi etmek veya stabilizasyon sağlamak amacıyla uygulanır.

Profilaksi



İskelet Koruma (Farmakolojik)

İskeletle ilgili olayları (kırık, bası) önlemek için Osteoklast İnhibisyonu standarttır.

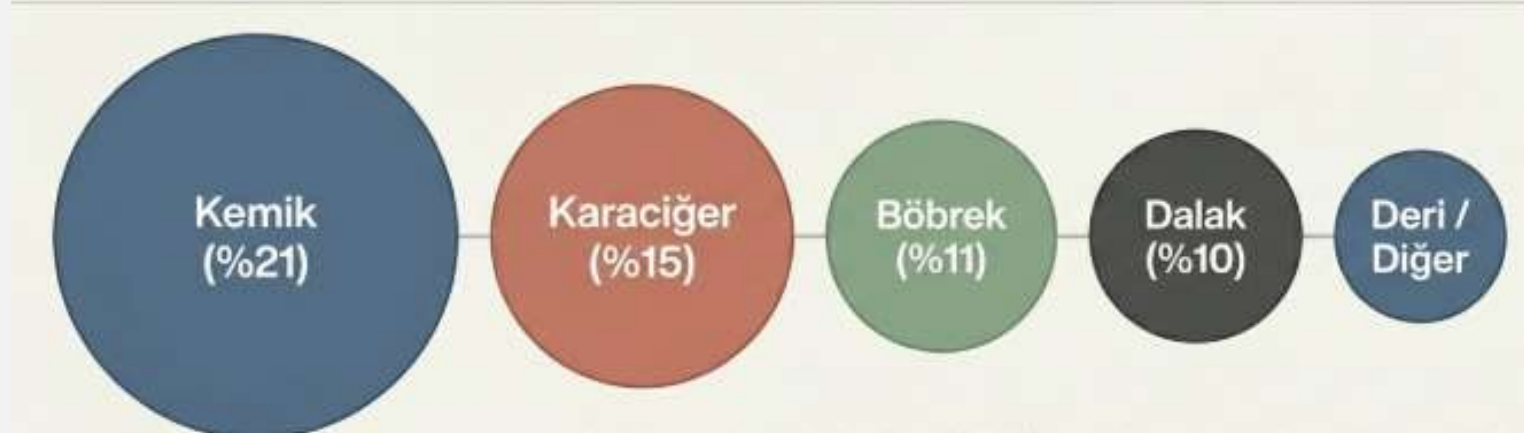
Ajanlar: Denosumab veya Zoledronik Asit.

Sistemik tedaviye ek olarak, lokalize, ağrılı lezyonlar için radyoterapi veya patolojik kırıkları tedavi etmek veya önlemek için cerrahi müdahale de tedavi kapsamına girebilir.

Kemik metastazı olan hastalarda iskeletle ilgili komplikasyonları önlemek için [denosumab](#) veya [zoledronik asit](#) ile osteoklast inhibisyonu önerilir

DİĞER METASTAZ YERLERİ

- Primer akciğer kanseri için kesin tedavi gören ve beyin ve adrenal bez dışındaki bölgelere tekli metastazların rezeksiyonu yapılan NSCLC'li hastaların sistematik bir incelemesinde 62 hasta tespit edilmiş ve analiz edilmiştir. [En yaygın bölgeler arasında kemik \(%21\), karaciğer \(%15\), böbrek \(%11\) ve dalak \(%10\) yer almaktadır. Kemik](#) veya deri metastazlarının rezeksiyonu için son derece sınırlı veri bulunmaktadır



Klinik Özet ve Karar Destek Tablosu

Bölge	Temel Yaklaşım	Kritik Faktör / Uyarı
Adrenal	İpsilateral ise Cerrahi, Değilse SBRT	Adenome dikkat: Biyopsi şart.
Beyin	Sınırlı ise Cerrahi/SRS	Mutasyon (+) ise önce TKI (Alektinib).
Akciğer	Sublobar Rezeksiyon	Aynı lob metastazı en iyi prognozudur.
Kemik	Palyatif RT + Stabilizasyon	Denosumab ile kırık önleme.
Leptomeningeal	Destek Tedavisi	Sadece EGFR(+) hastalarda sistemik tedavi şansı.

Sonuç: Oligometastatik hastalık yönetimi, multidisipliner tümör konseylerinde; hastanın performans durumu, mutasyon profili ve önceki tedavi geçmişi göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir.

SEMPATOM HAFİFLETME



Kemik Metastazları

- Denosumab / Zoledronik Asit (İskelet olaylarını önleme).
- Ağrılı lezyonlar için palyatif RT.



Hava Yolu / Hemoptizi

- Palyatif Torasik RT (Kısa kür: 30Gy / 10fr).
- Endobronşiyal stent veya brakiterapi.

- Kısa süreli radyoterapi (RT) uygulamaları, semptomların hafifletilmesine ihtiyaç duyan hastalar için (örneğin, hava yolu tıkanıklığına bağlı nefes darlığı, yutma güçlüğü veya hemoptizi) ya ilk tedavilerinin bir parçası olarak ya da diğer tedavilerin başarısız olmasının ardından faydalıdır .
- Gerekli durumlarda endobronşiyal işlemlerle semptomlar hafifletilir

DESTEK TEDAVİ

- Beslenme
- kilo kaybı ile sağ kalım süresi ilişkili bulunmuş

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (SCLC): Biyoloji ve Evreleme

Biyoloji & Karakteristikler

Nöroendokrin kökenli, hızlı ikiye katlanma süresi, erken metastaz. Tanı anında %60-70 metastatik.

Sınırlı Evre / LS-SCLC

Hastalık bir hemitoraksta sınırlı. Tek bir radyoterapi portuna sığabilir. Küratif potansiyel.

Yaygın Evre / ES-SCLC

Karşı akciğer veya uzak metastaz varlığı.

Tanısal Gerekliklik: Beyin MRI ve PET-CT zorunludur.

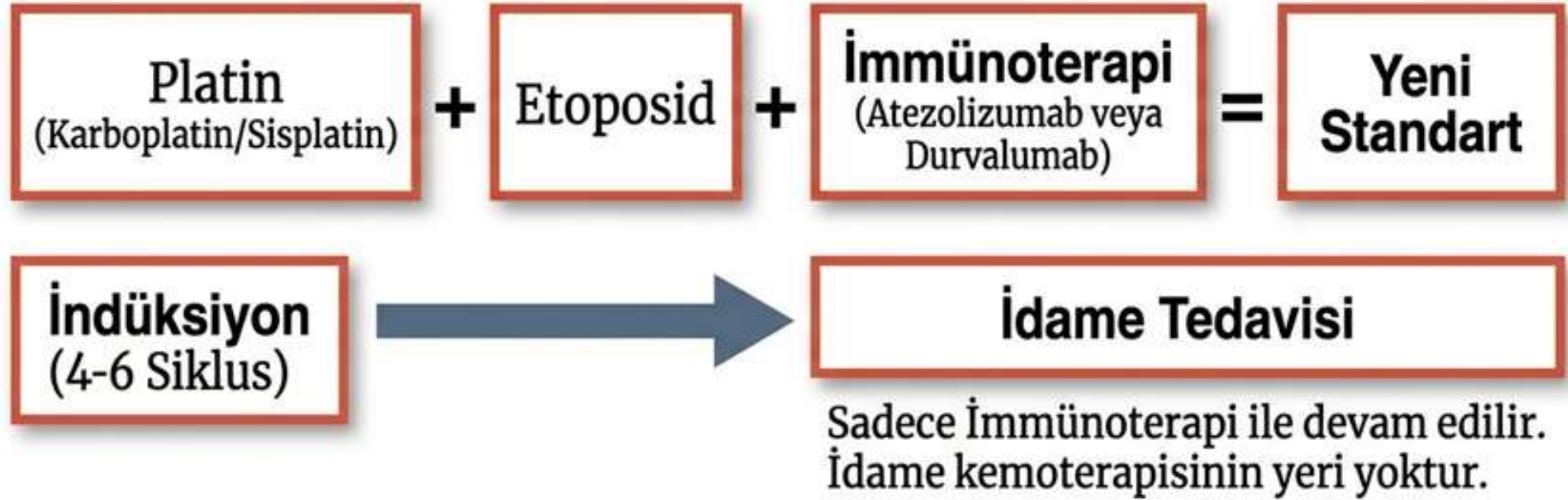
Sınırlı Evre (LS-SCLC) Tedavisi: Küratif Yaklaşım



PCI (Profilaktik Kraniyal Işınlama):
Yanıt alınan hastalarda önerilir.

Konsolidasyon:
Durvalumab (Opsiyonel).

Yaygın Evre (ES-SCLC) Tedavisi: İmmünoterapi Dönemi



Konsolidatif Torasik RT: Rezidü hastalık varsa seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

Kaynakça

- 1. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Leisch LJ, Lilenbaum R, Lin J, Loo BW Jr, Martins R, Otterson GA, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Apr;15(4):504-535. doi: 10.6004/jnccn.2017.0050. PMID: 28404761. (klavuz)
- 2. Wang S, Tang W, Jin F, Luo H, Yang H, Wang Y. Comprehensive Analysis of Lung Cancer Metastasis: Sites, Rates, Survival, and Risk Factors-A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Respir J. 2025 Jul;19(7):e70107. doi: 10.1111/crj.70107. PMID: 40650339; PMCID: PMC12254191.
- 3. Picchi SG, Lassandro G, Bianco A, Coppola A, Ierardi AM, Rossi UG, Lassandro F. RFA of primary and metastatic lung tumors: long-term results. Med Oncol. 2020 Mar 27;37(5):35. doi: 10.1007/s12032-020-01361-1. PMID: 32219567. (radyofrekans)
- 4. www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer/abstract/2
- 5. www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-early-stage-patient.pdf
- 6. www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-metastatic-patient.pdf

TEŞEKKÜRLER