

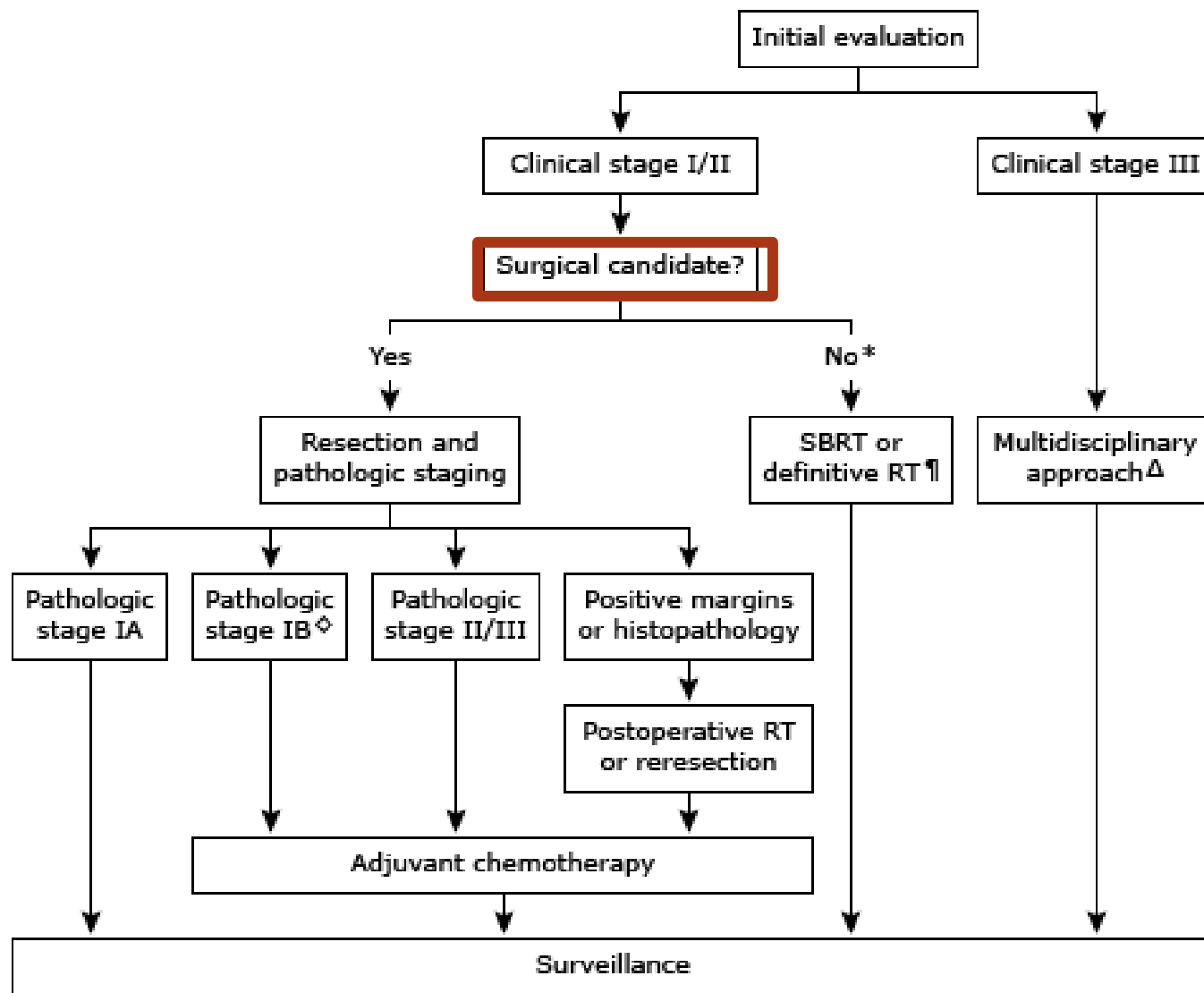
AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİK TEDAVİLER



Dr. Dilara Ömer Topçu
Prof. Dr. Ahmet Ursavaş

- Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 95'i ya küçük hücreli akciğer kanseri ya da küçük hücre dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır.
- 2008'den beri, optimal kemoterapinin belirlenmesinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun ayrılmasının önemli olduğu gösterilmiştir





ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERLERİ

- Cerrahi rezeksiyon, rezektabl KHDAK'li hastalarda uzun süreli sağkalım ve tedavi için en iyi fırsatı sunar
- Zayıf pulmoner fonksiyon veya komorbiditeler nedeniyle bazı cerrahi olarak çıkarılabilecek KHDAK'lar "opere edilebilir" olmayabilir.



Lung cancer stage grouping (eighth edition)

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
		TÜMÖR – <u>NOD</u> - METASTAZ			
					IIIB
					IIIB
					IIIB
T3	T3 >5 to 7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satell	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 Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pl Dissem	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Multi	IVB	IVB	IVB	IVB

Centr, Visc Pl: tumor involving main bronchus (not carina), atelectasis to hilum or visceral pleura; T3 *Inv*: tumor invading chest wall, pericardium, phrenic nerve; T3 *Satell*: separate tumor nodule(s) in the same lobe; T4 *Inv*: tumor invading mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, spine; T4 *Ipsi Nod*: tumor nodule in different ipsilateral lobe; M1a *Contr Nod*: separate tumor nodule(s) in contralateral lobe; M1a *Pl Dissem*: malignant pleural/pericardial effusion or pleural/pericardial nodules; M1b *Single*: single extrathoracic metastasis; M1c *Multi*: multiple extrathoracic metastases (1 or >1 organ).

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.



ADENOKARSİNOMA İN SİTU (AIS) TANI KRİTERLERİ

- Patoloji kriterleri:
- Tümör boyutu ≤ 3 cm
- Soliter adenokarsinom
- Saf lepidik patern
- Stromal, vasküler ve plevra invazyonu olmaması
- İnvaziv adenokarsinom paternleri olmaması
 - Asiner, papiller, mikropapiller, solid
- Alveolar hava boşluklarına yayılma olmaması
- Hücre tipi çoğunlukla müsinöz değildir fakat nadiren müsinöz olabilir
- Nükleer atipi yoktur veya göze çarpıcı değildir
- Özellikle nonmüsinöz AIS'da skleroz ve elastoz ile birlikte septal genişleme görülür



Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.



MİNİMAL İNVAZİV ADENOKARSİNOM (MIA) TANI KRİTERLERİ

- Tümör boyutu ≤ 3 cm
- Soliter adenokarsinom
- Baskın lepidik patern
- Herhangi bir odakta 5 mm'den az invazyon göstermesi
- İnvaziv komponentinde
 - Lepidik patern dışında herhangi bir alt tip içerrebilir
 - Myofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücreleri bulunur
- Eğer tümörde bu komponentler varsa MIA tanısı dışlanır
 - Lenfatiklere, kan damarlarına, hava alanlarına ve plevraya invazyon
 - Tümör nekrozu varlığı
 - Alveolar hava boşluklarına yayılma
- Hücre tipi çoğunlukla müsinöz değildir, fakar nadiren müsinöz olabilir.



Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.



LENF NODU

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hilar lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hilar, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz



METASTAZ

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ⁵
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ⁶
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

⁵ Akciğer kanserliyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

⁶ Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.



ÖN DEĞERLENDİRME

- En uygun tedavi modelinin seçilebilmesi için başlangıç değerlendirmesi önemlidir
- Laboratuvar
 - Fonksiyon testleri
 - Kalsiyum
- Görüntüleme yöntemleri
 - PET
 - Kontrastlı beyin MR
 - BT



HASTAYA AİT FAKTÖRLER

- Yaş
 - Biyolojik yaş
- Performans durumu
 - ECOG 0-1/2/3-4
- Eşlik eden hastalıklar
- Zayıflama
 - Son 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı
- Tütün ve tütün ürünleri kullanımı
- Sosyal ve toplumsal destek
- Sosyal güvenlik sistemi
- Tedavi merkezi olanakları
- Hastanın tercihi



HASTALIĞA AİT FAKTÖRLER

- Histolojik alt tip
 - KHAK & KHDAK
 - Skuamoz hücreli & nonskuamoz hücreli akciğer kanseri
- Hedeflenebilir mutasyon varlığı
 - Onkojenik driver
 - Mutasyon hedefleyen ilaç
- Tedaviye yön verilebilecek immünohistokimyasal değişiklikler
 - PD-L /1-2
 - PD-1
- Tümör mutasyon yükü



EVRE I

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	NO	M0
Evre 0		Tis	NO	M0
Evre I	IA1	T1mi	NO	M0
		T1a	NO	M0
	IA2	T1b	NO	M0
	IA3	T1c	NO	M0
	IB	T2a	NO	M0



EVRE II

Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0



EVRE III

Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0



EVRE IV

Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c



PATHOLOGIC DIAGNOSIS OF NSCLC INITIAL EVALUATION

NSCLC →

- Pathology review^a
- H&P (include performance status + weight loss)^b
- CT chest and upper abdomen with contrast, including adrenals
- CBC, platelets
- Chemistry profile
- Smoking cessation advice, counseling, and pharmacotherapy
- ▶ Use the 5 A's Framework: Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange
<http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>
- Integrate palliative care^c
[NCCN Guidelines for Palliative Care](#)
- For tools to aid in the optimal assessment and management of older adults, see the [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#)

CLINICAL STAGE

Stage IA, peripheral ^d (T1abc, N0)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-2)
Stage IB, peripheral ^d (T2a, N0); Stage I, central ^d (T1abc–T2a, N0); Stage II (T1abc–T2ab, N1; T2b, N0); Stage IIB (T3, N0) ^e ; Stage IIIA (T3, N1)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-3)
Stage IIB ^f (T3 invasion, N0); Stage IIIA ^f (T4 extension, N0–1; T3, N1; T4, N0–1)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-5)
Stage IIIA ^f (T1–2, N2); Stage IIIB (T3, N2)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-8)
Separate pulmonary nodule(s) (Stage IIB, IIIA, IV)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-8)
Multiple lung cancers	→	Treatment (NSCL-10)
Stage IIIB ^f (T1–2, N3); Stage IIIC (T3, N3)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-12)
Stage IIIB ^f (T4, N2); Stage IIIC (T4, N3)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-13)
Stage IVA (M1a) ^c (pleural or pericardial effusion)	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-13)
Stage IVA (M1b) ^c	→	Pretreatment Evaluation (NSCL-14)
Stage IVB (M1c) ^c disseminated metastases	→	Systemic Therapy (NSCL-18)

^a [Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#).

^b Enhanced frailty or geriatric assessments may predict complications better following treatment modalities, particularly surgery. A preferred frailty assessment system has not been established.

^c Temel JS, et al. N Engl J Med 2010;363:733-742.

^d Based on the CT of the chest: Peripheral = outer third of lung; Central = inner two thirds of lung.

^e T3, N0 related to size or satellite nodules.

^f For patients considered to have stage IIB and stage III tumors, where more than one treatment modality (surgery, radiation therapy, or chemotherapy) is usually considered, a multidisciplinary evaluation should be performed.



EVRE I-II HASTALAR

- Evre I veya II KHDAK'li hastalar, mümkün olduğunca cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmelidir
- Cerrahi rezeksiyon için aday olmayan veya ameliyatı reddeden hastalar
 - Radyasyon (RT)
 - Radyofrekans ablasyonu (RFA)
 - Kriyoablasyon RT'ye alternatiftir.
 - Fotodinamik terapi
 - Stereotaktik teknikler
 - Geleneksel yöntemler



ADJUVAN KT

- Erken evre (Evre 1/2) 'de cerrahi rezeksiyon yapılır ve postoperatif değerlendirmeye göre yüksek risk grubuna giren hastalara adjuvan KT uygulanır.
- Yüksek risk nüks ön görüsünün fazla olduğu durumları ifade eder.

Adjuvan KT için yüksek risk faktörler

- Kötü diferansiye tümörler
- Wedge rezeksiyon
- >4 cm tümörler
- Visseral plevra tutulumu
- Nx (lenf nodu tutulumunun bilinmemesi)
- Vasküler invazyon



EVRE I-II 'DE ADJUVAN KT

- Adjuvan kemoterapi, rezeke edilmiş evre IA tümörleri olan hastalarda endike değildir.
- Adjuvan kemoterapi, patolojik evre II hastalığı olanlarda endikedir.
- Evre IB hastalığı olan hastalarda, özellikle yüksek risk özelliklerine sahip hastalarda adjuvan kemoterapi de endike olabilir.
- Ameliyat sonrası radyasyon tedavisi sadece cerrahi sınırları pozitif olan hastalarda endikedir
- Evre I veya II hastalığı olan diğer hastalar için endike değildir.



Evre IA, periferal T_{1a,b,c} N₀

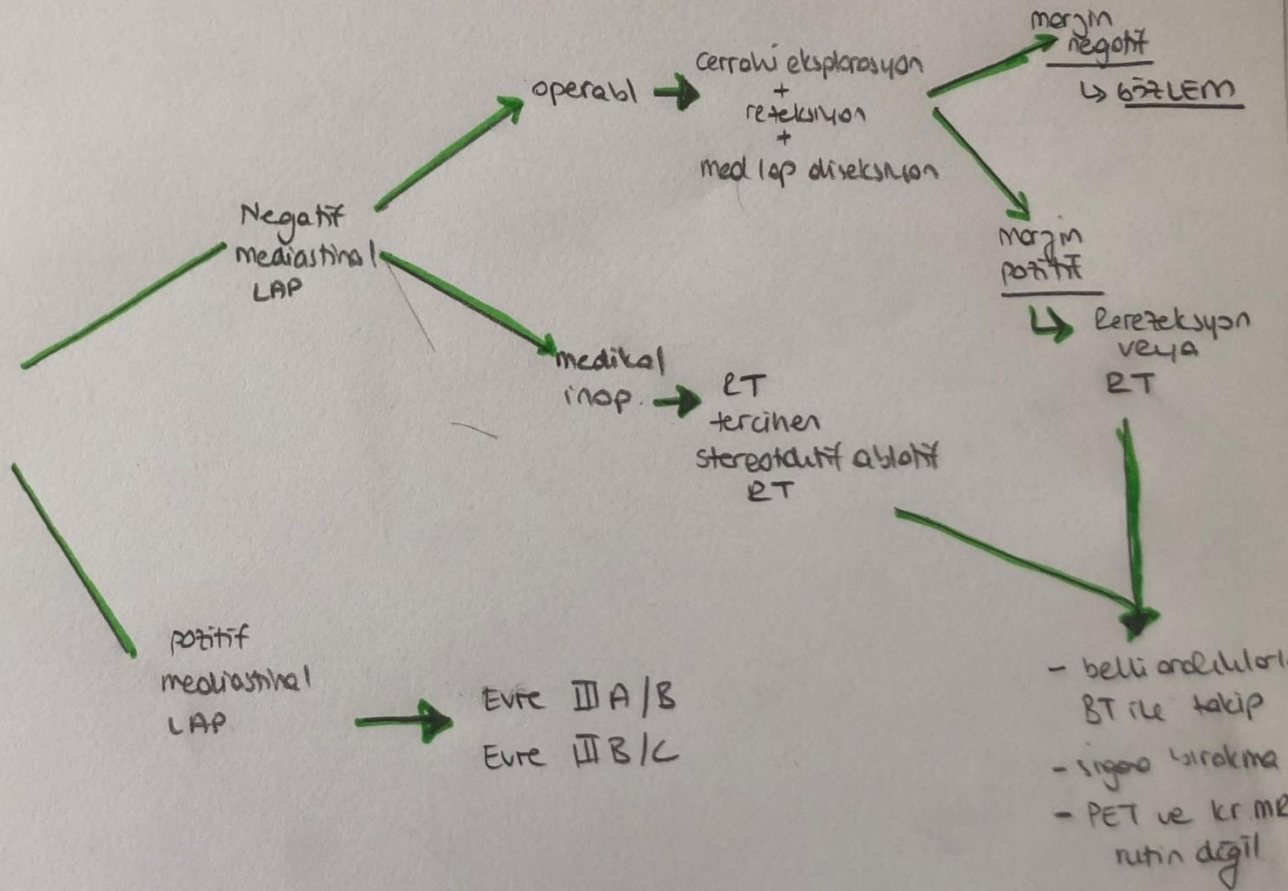
↳ Toraks
bt'nin
dış 1/3'ü



- SFT
- FOB
- mediastinal LAP değerlendirilmesi

(EBUS, mediastinoskopi, mediastinoskopi
EUS, BT-ellik bx)
eğer EBUS - ve PET tutulum varsa
op öncesi mediastinoskopi
önerilir.

- PET



Evre IB (periferik T_{2a}, N₀)

Evre I (santral T_{1abc} - T_{2a}, N₀)

Evre II (T_{1abc} - T_{2ab}, N₁; T_{2b}, N₀)

Evre II-B (T₃, N₀)

Evre IIIA (T₃, N₁)

- SF7
- FOB
- patolojik med. lap değerlendirmesi
- PET
- kontrastlı boyun MR (Evre II, IIIA)
- (Evre IB opsiyonel)

Negatif med. lap.

operabl.

central eksplozyon
ve rekrusyon
+
med. lap diseksiyon
veya
sistemik lap tedavisi

Evre IB-III A EGFR mutasyonu

→ Evre II-III A 'da PD-L1 "

terapisi

medikal lap.

No → Definitif RT
tercihen
SABR

4 cıkık
risk
evre II-III
T₁ N₀ adj.
kt desin

N₁ → Chemoradyasyon.

Durvalumab

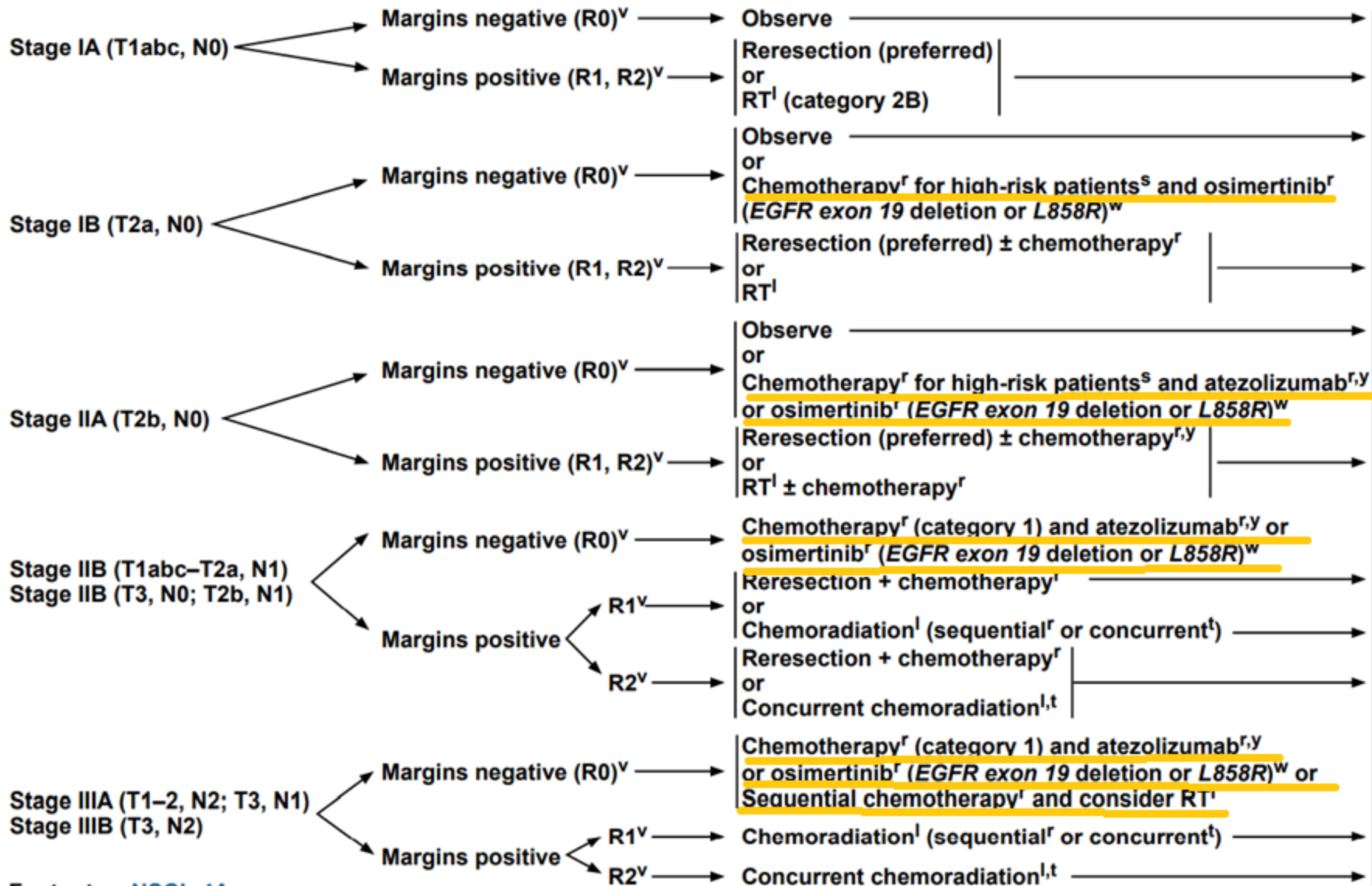
(Evre III kategori 1
Evre II kategori 2A)

pozitif mediastinal
lap.

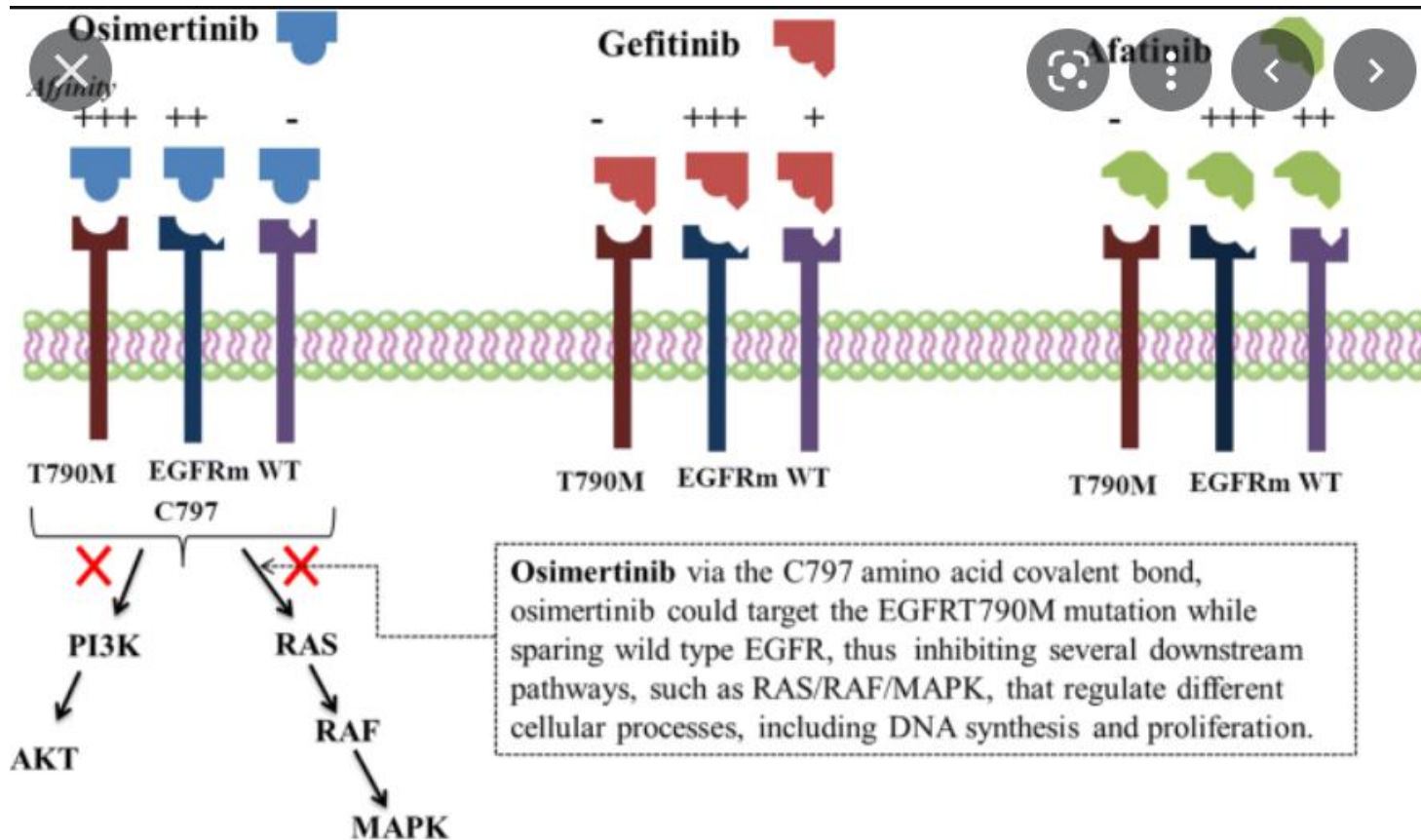
Evre IIIA/B
Evre IIIB/C.

FINDINGS AT SURGERY

ADJUVANT TREATMENT



OSIMERTINIB



EGFR = epidermal growth factor receptor, MAPK = mitogen-activated protein kinases, WT = wild type EGFR



KEMOTERAPÖTİKLER

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR NEOADJUVANT AND ADJUVANT THERAPY

Preferred (nonsquamous)

- Cisplatin 75 mg/m² day 1 pemetrexed 500 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles¹

Preferred (squamous)

- Cisplatin 75 mg/m² day 1 gemcitabine 1250 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles²
- Cisplatin 75 mg/m² day 1 docetaxel 75 mg/m² day 1 every 21 days for 4 cycles³

Other Recommended

- Cisplatin 50 mg/m² days 1 and 8 vinorelbine 25 mg/m² days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles⁴
- Cisplatin 100 mg/m² day 1; vinorelbine 30 mg/m² days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles^{5,6}
- Cisplatin 75–80 mg/m² day 1; vinorelbine 25–30 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles
- Cisplatin 100 mg/m² day 1 etoposide 100 mg/m² days 1–3, every 28 days for 4 cycles⁵

Useful in Certain Circumstances

Chemotherapy Regimens for Patients with Comorbidities or Patients Not Able to Tolerate Cisplatin

- Carboplatin AUC 6 day 1, paclitaxel 200 mg/m² day 1, every 21 days for 4 cycles⁷
- Carboplatin AUC 5 day 1, gemcitabine 1000 mg/m² days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles⁸
- Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m² day 1 for nonsquamous every 21 days for 4 cycles⁹

All chemotherapy regimens listed above can be used for sequential chemotherapy/RT.

Previous Adjuvant Chemotherapy

- Osimertinib 80 mg daily¹⁰
 - ▶ Osimertinib for patients with completely resected stage IB–IIIA *EGFR* (exon 19 deletion, L858R) NSCLC who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy.
- Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year¹¹
 - ▶ Atezolizumab for patients with completely resected stage IIB–IIIA or high risk stage IIA PD-L1 ≥1% NSCLC who received previous adjuvant chemotherapy.



KEMORADYASYON

Concurrent Chemoradiation Regimens[€]

Preferred (nonsquamous)

- Carboplatin AUC 5 on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 4 cycles; concurrent thoracic RT^{1,*,†,‡}
 - Cisplatin 75 mg/m² on day 1, pemetrexed 500 mg/m² on day 1 every 21 days for 3 cycles; concurrent thoracic RT^{2,3,*,†,‡}
+ additional 4 cycles of pemetrexed 500 mg/m²^{†,§}
 - Paclitaxel 45–50 mg/m² weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT^{4,*,†,‡} ± additional 2 cycles every 21 days of paclitaxel 200 mg/m² and carboplatin AUC 6^{†,§}
 - Cisplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m² days 1–5 and 29–33; concurrent thoracic RT^{5,6,*,†,‡}
- ### Preferred (squamous)
- Paclitaxel 45–50 mg/m² weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT^{6,*,†,‡} ± additional 2 cycles every 21 days of paclitaxel 200 mg/m² and carboplatin AUC 6^{†,§}
 - Cisplatin 50 mg/m² on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m² days 1–5 and 29–33; concurrent thoracic RT^{5,6,*,†,‡}

Consolidation Immunotherapy for Patients with Unresectable Stage II/III NSCLC, PS 0–1, and No Disease Progression After Definitive Concurrent Chemoradiation

Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks or 1500 mg every 4 weeks for up to 12 months (patients with a body weight of ≥30 kg)^{7,8}
(category 1 for stage III; category 2A for stage II)



KEMOTERAPÖTİKLER

Hücre siklusuyla ilişkili ilaçlar

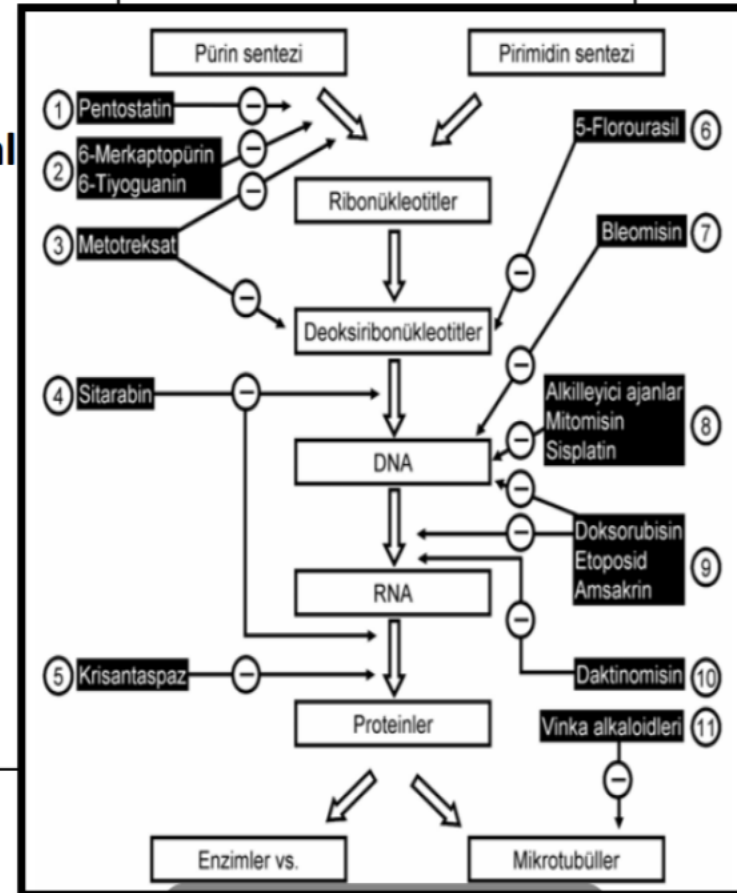
- S- fazına spesifikler
 - Antimetabolitler
 - Azasididin, flouourasil, fludarabin,gemsitabin, kapesitabin, kladribin, merkaptopürin,mtx,sitarabin, tiyoguanin
 - Bleomisin
 - Podofilotoksinler (etoposid, teniposid,
- M-fazına spesifikler
 - Vinkristin, vinblastin,vinorelbin, vindesin, dosetaksel, paklitaksel

Hücre siklusu ile ilişkisiz ilaçlar

- Alkilleyiciler
 - Busülfan, karmustin,lomustin,mekloretamin ,melfalan,semustin,siklofosamid,t iyotepa
- Antibiyotikler
 - Daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin,epirubisin,plikamisin ,mitomisin
- Sisplatin, karboplatin,oksaliplatin
- Prokarbazin, dakarbazin
- İrinotekan, topotekan



Mikrotübül inhibitörleri	Alkilleyici ajanlar	Platin Analogları
Vinka alkaloidleri 1. Vinkristin 2. Vinblastin 3. Vinorelbin 4. Vindesin Taksanlar 1. Paklitaksel 2. Dozetaksel 3. Kabazitaksel 4. Protein bağlı paklitaksel	Azotlu hardallar 1. Siklofosfamid 2. Mekloreタミン 3. Klorambusil 4. Melfalan 5. İfosfamid Etilenaminler, metilanaminler 1. Tiotepa (aziridin) 2. Altretamin Nitrozoüreler 1. Karmustin (i.v. İnf.) 2. Lomustin (p.o.) 3. Estramustin (p.o.) Alkil sulfonatlar 1. Busulfan	1. Sisplatin 2. Karboplatin 3. Okzaliplatin



EVRE III HASTALAR

- Patolojik olarak kanıtlanmış hastalar için, eşzamanlı kemoradyoterapi kullanan kombine bir modalite yaklaşımı, genellikle ilerleme olmazsa, ardından immünoterapi ile tercih edilir.
- T3 veya T4 lezyonları ve negatif mediastinal lenf nodları olan dikkatle seçilmiş hastalarda cerrahi de bir rol oynayabilir.



EVRE IV HASTALAR

- Evre IV hastalığı olan hastalar genellikle sistemik tedavi veya semptom temelli palyatif yaklaşımla tedavi edilir.
- Uygun şekilde seçilmiş hastalarda kemoterapi, moleküler hedefli tedavi ve/veya immünoterapi, yaşam kalitesinden ödün vermeden sağkalımı uzatabilir. Bu durumda tedaviye, mümkün olduğunda tümörün mutasyon durumu rehberlik etmelidir.
- Bazı hastalarda RT ve cerrahi de semptom palyasyonu için faydalı olabilir.
- İzole bir metastazın (örneğin beyin, adrenal) varlığına bağlı olarak evre IV hastalığı olan hastalar, primer tümörün agresif tedavisinin yanı sıra metastazın RT veya rezeksiyonundan fayda görebilir



Evre II B (T₃ invasion No)

Evre III A (T₄ extension, No-1)

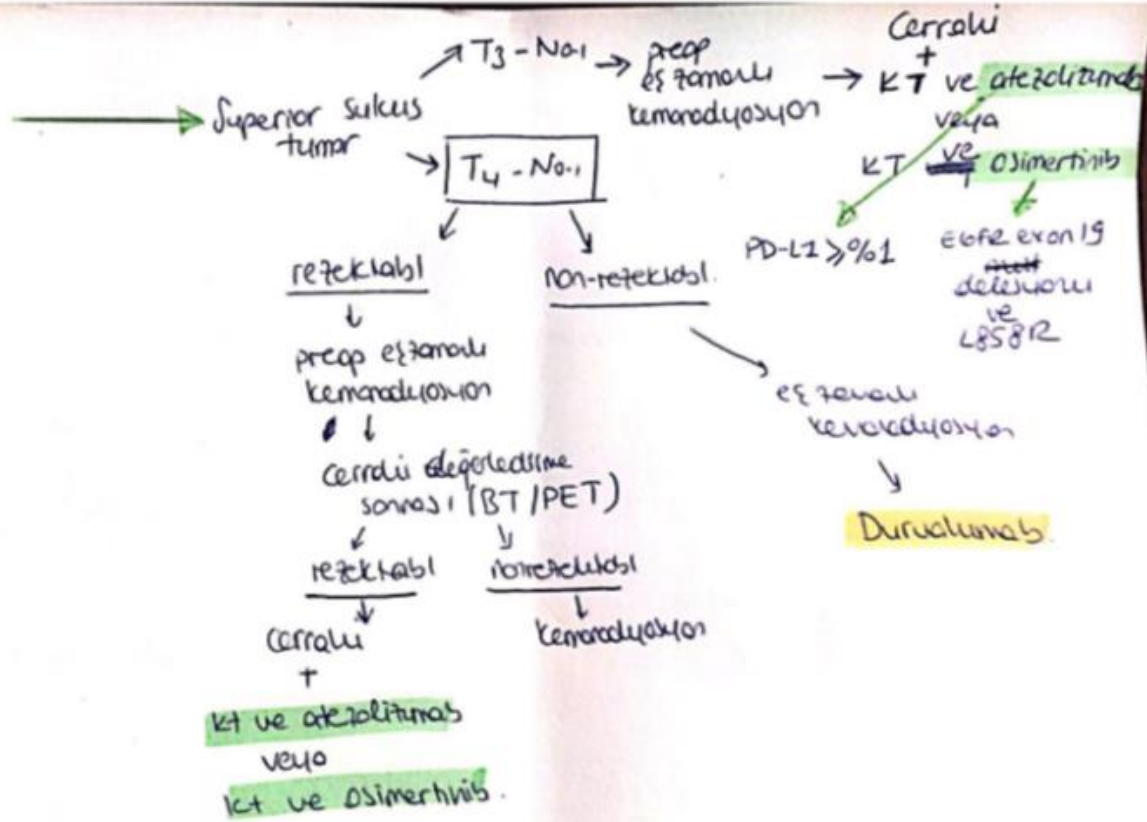
(T₃, N1)

(T₄, No-1)

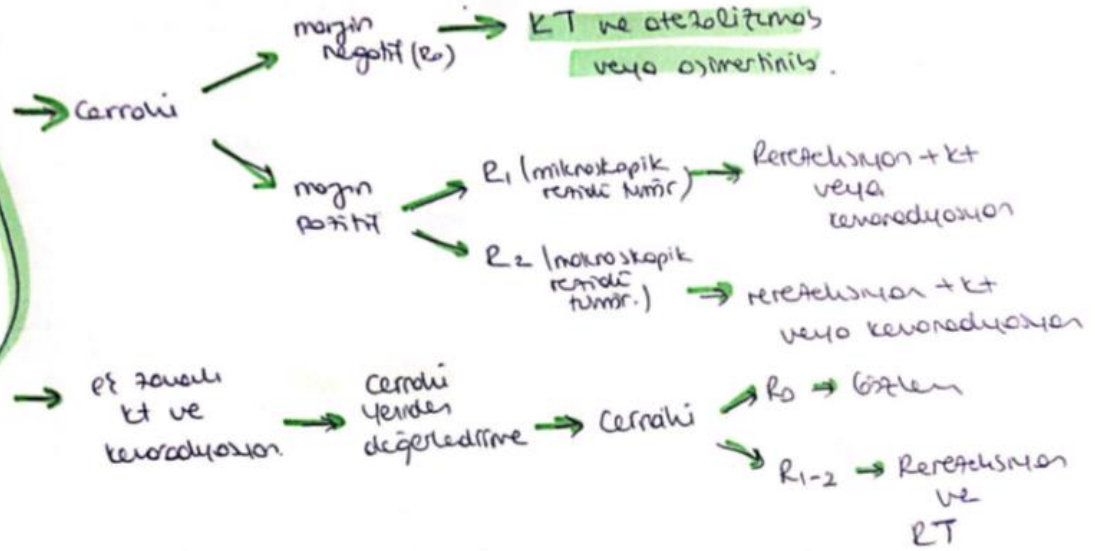


- SFT
- FOB
- med. lq. değerlendirme
- kranyal MR /MR yolla kontrastlı BT.
- kontrastlı omurga MR'
+
superior sulcus
+
subklavian lenfater
brakiyal plexus

PET



- Göğüs duvarı
- maksimal kasıdleri veya mediasten
- (T₃ invazyon No-1)
- Rektahtı T₄ No-1
- Evre III A (T₄, No-1)



Evre III A (T₄, No-1)
Resektıyıl dēēil

→ eē tamamı kemoradyasyon → **Durvalumab**

T_{1-2-3} (Aynı lobta
çoklu nodül) N_0-1

- rezektörlü → margin + → **KT + atezolizumab veya osimertinib**
- medikal invaziv → margin - → Rezeksiyon + KT veya kemoradyasyon

T_{1-2-3} (invaziv dışı) $N_2, Mo.$
 T_3 invaziv, $N_2, Mo.$

→ ~~ektoreli~~
 kemoradyasyon → **Durvalumab.**

Aynı pulmoner
nodül

- aynı lob
 T_3, N_0-1
- ipsilateral
farklı lob
 T_4, N_0-1

→ Cerrahi

- N_0-1 → **KT**
- N_2
 - R_0 → **KT** veya sekans KT + RT
 - margin +
 - R_1 → kemoradyasyon (ektoreli veya sequential)
 - R_2 → kemoradyasyon (ektoreli)

Evre III A, B
 IV



CLINICAL PRESENTATION

Advanced
or
metastatic
disease

- Establish histologic subtype^a with adequate tissue for molecular testing (consider rebiopsy^{ll} or plasma testing if appropriate)
- Smoking cessation counseling
- Integrate palliative care^c ([NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

HISTOLOGIC SUBTYPE^a

- Adenocarcinoma
- Large cell
- NSCLC not otherwise specified (NOS)

Squamous cell
carcinoma

BIOMARKER TESTING^{mm}

- Molecular testing, including:
 - *EGFR* mutation (category 1), *ALK* (category 1), *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1/2/3*, *METex14* skipping, *RET*
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁿⁿ
- PD-L1 testing (category 1)

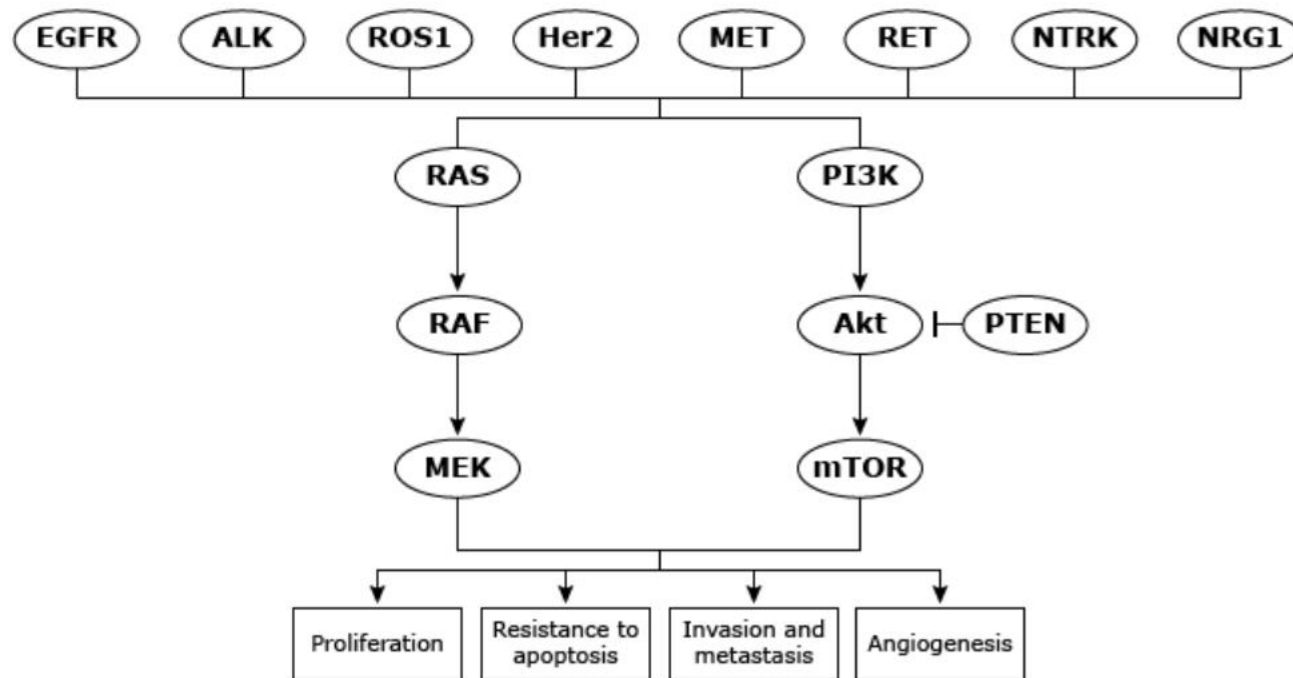
- Consider molecular testing, including:^{oo}
 - *EGFR* mutation, *ALK*, *KRAS*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1/2/3*, *METex14* skipping, *RET*
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁿⁿ
- PD-L1 testing (category 1)

Testing
Results
(NSCLC-1)

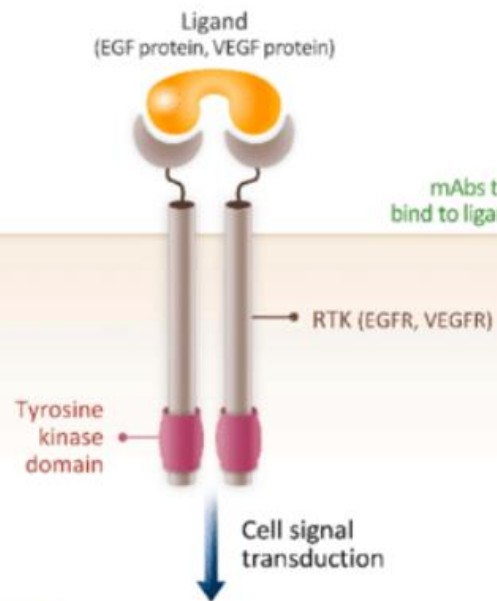
Testing
Results
(NSCLC-1)



KHDAK MOLEKÜLER HEDEFLER

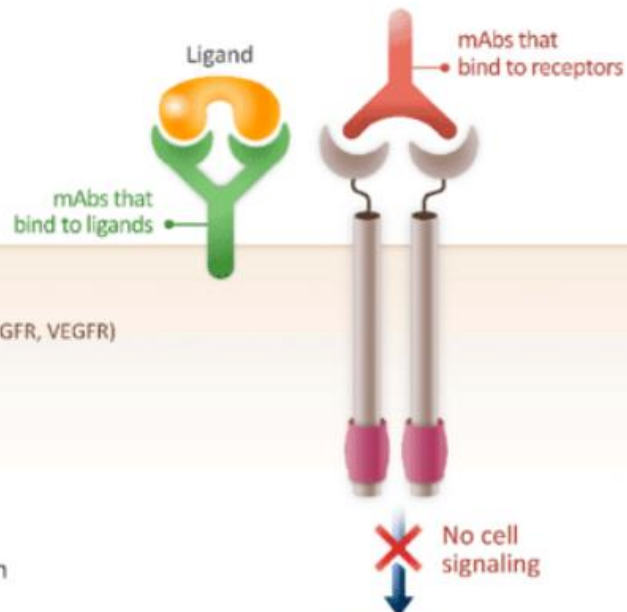


A Normal cell signaling in RTK



- Epidermal cell growth (EGFR)
- Vascular endothelial cell growth (VEGFR)

B Monoclonal antibodies



- No epidermal cell growth (EGFR)
- No vascular endothelial cell growth (VEGFR)

C Tyrosine kinase inhibitors



Klinik değerlendirme

- Tanısal çalışmalar (Histolojik subtip ve moleküler testler için yeterli doku tayini için)
- Sigara alışkanlığı ve bırakma danışmanlığı
- Performans durumu

Histolojik subtip

Adenokarsinom
Büyük hücreli karsinom
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (tiplendirilemeyen)
Skuamoz hücreli karsinom

Moleküler testler

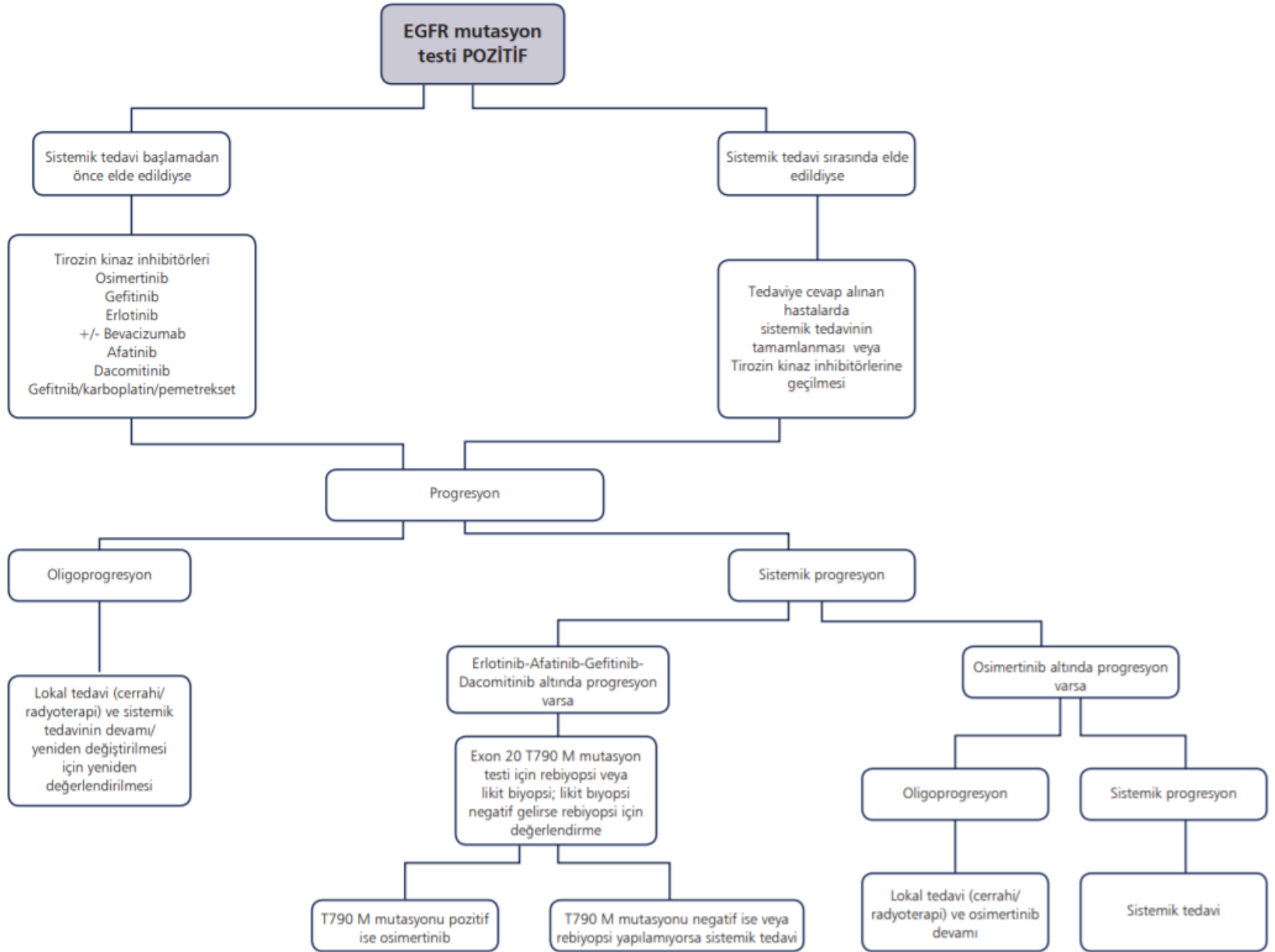
EGFR
ALK
ROS 1
BRAF
PD-L1

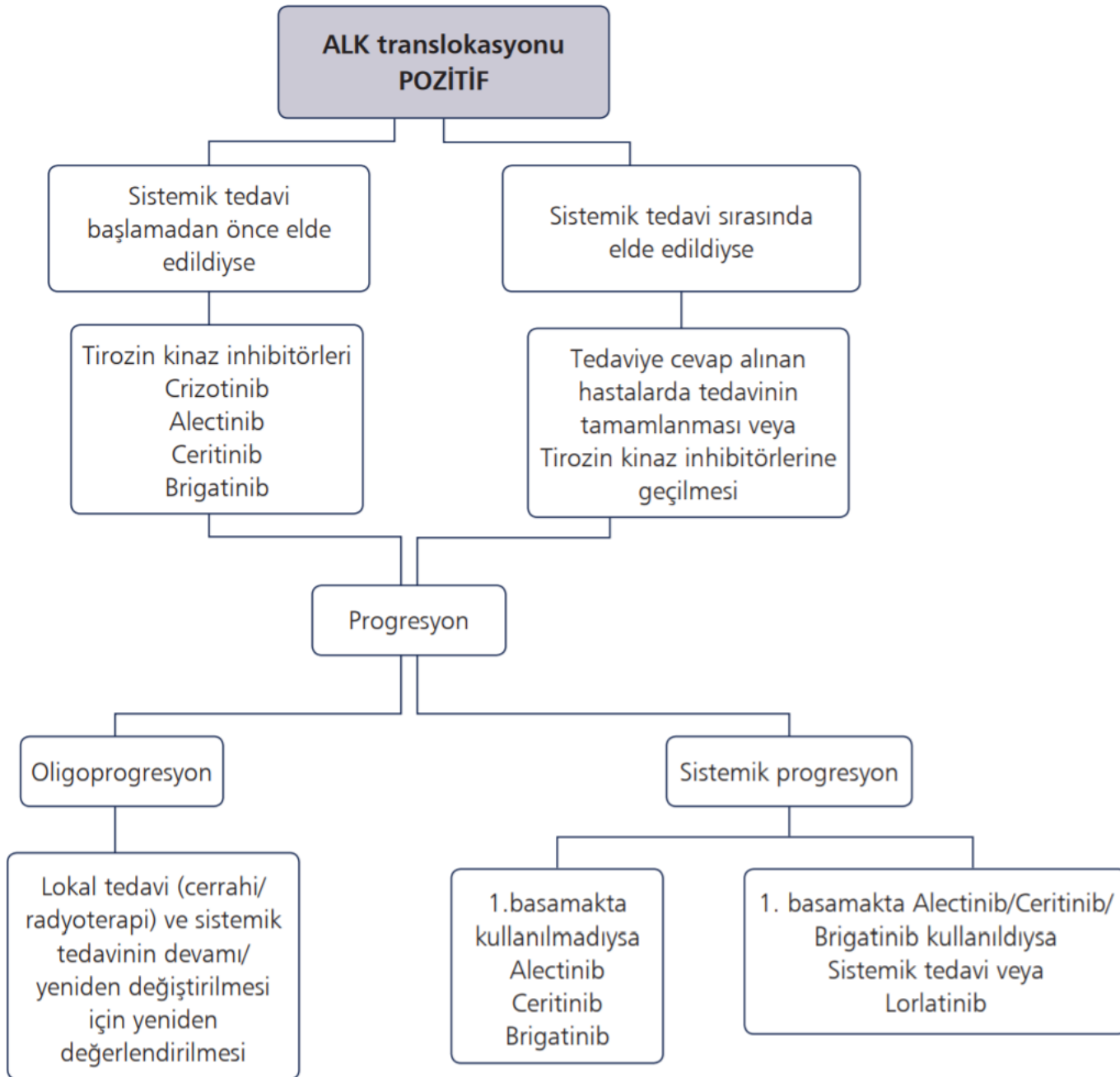
Moleküler değerlendirme

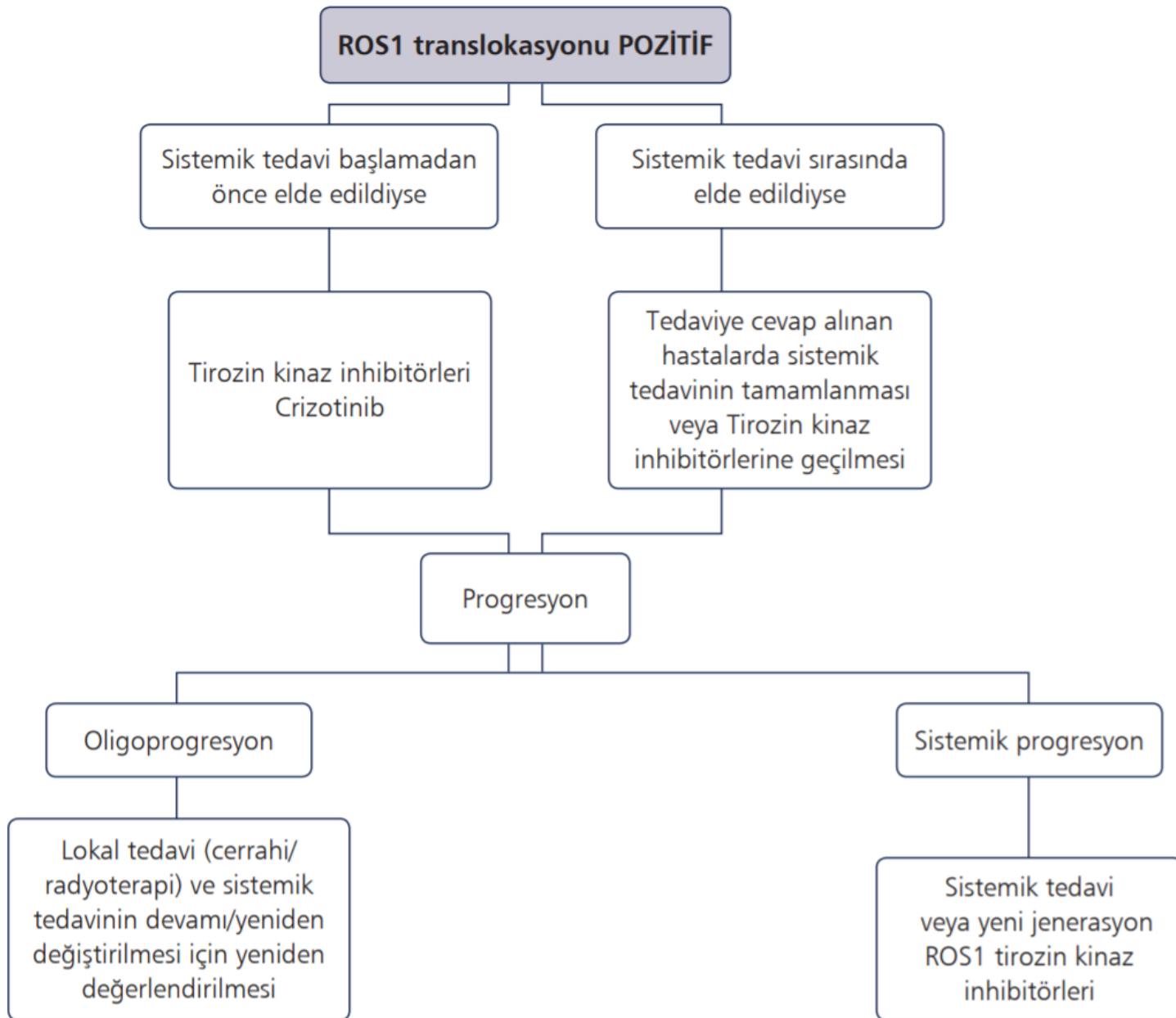
EGFR/ALK/ROS1/BRAF mutasyonu pozitif ise; Hedefe yönelik tedaviler

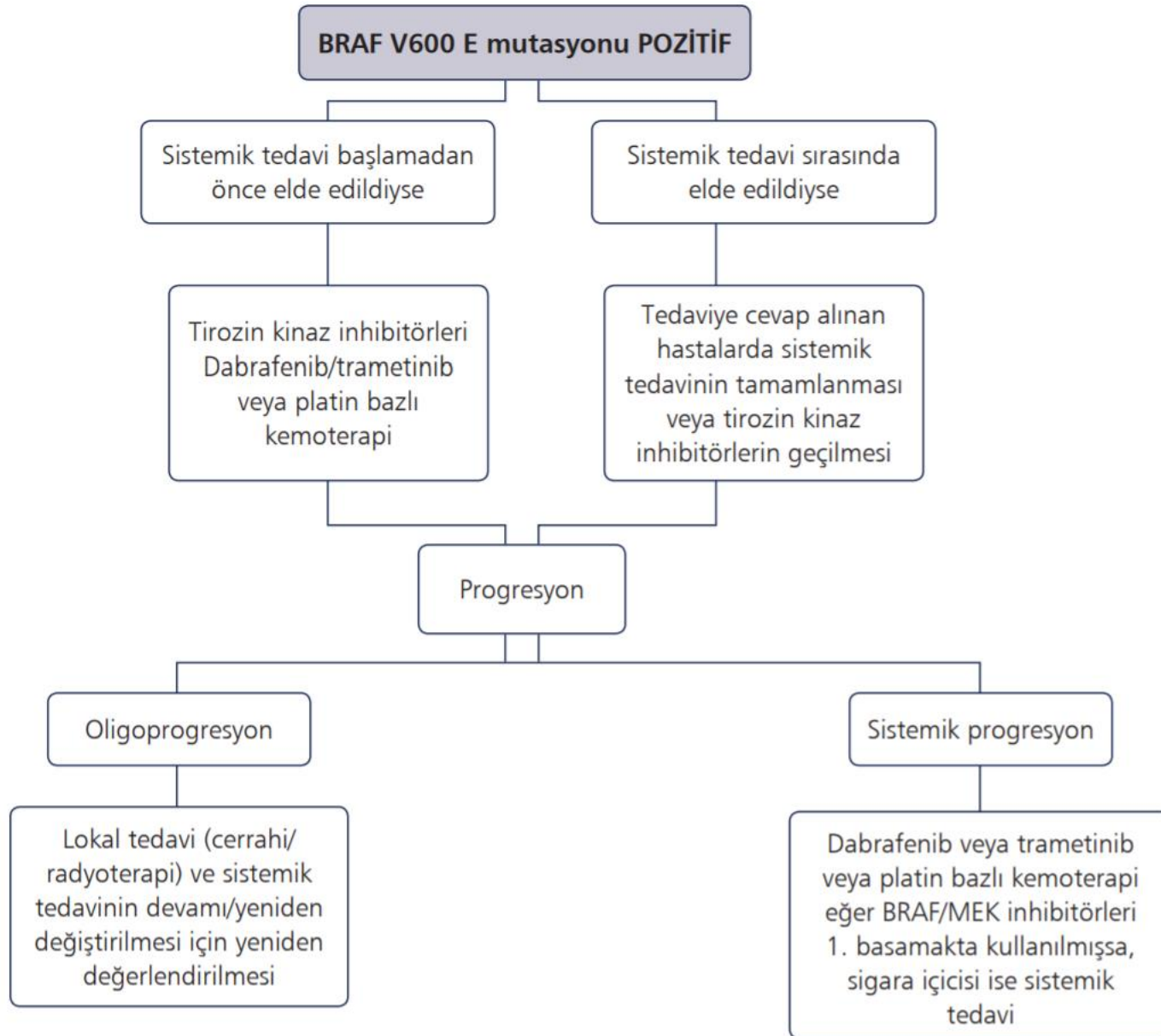
PD-L1 ekspresyon düzey değerlendirme (Moleküler analiz testleri negatif ise)

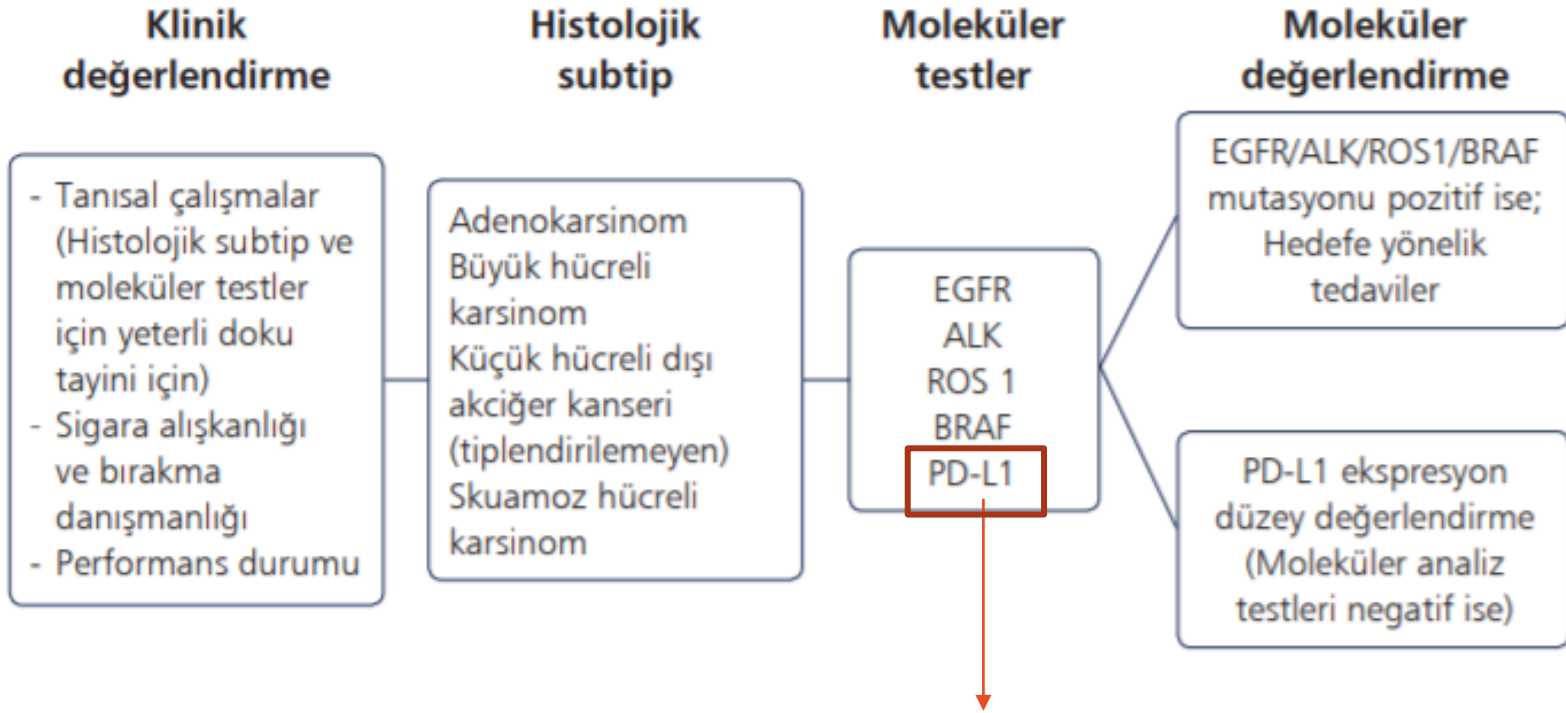












Kontrol noktası inhibitörlerinin Kombinasyon mu , tekli mi ?

Yüksek PDL-1 ekspresyonu> immünoterapi

Düşük ekspresyon > kombine tedavi



İLERLEMİŞ KHDAK'LARDA İMMÜNÖTERAPİ

- KHDAK yönetimi için rutin olarak klinik yaklaşımın bir parçası haline gelmiştir
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri
 - Programlanmış hücre ölümü proteini 1'i (PD-1)
 - Programlanmış hücre ölümü ligandı 1'i (PD-L1)
- KHDAK tedavi seçimini etkileyen faktörler arasında PD-L1 ekspresyonunun seviyesi, hastalığın yaygınlığı ve histoloji yer alır
 - PD-L1>50
 - PD-L1<50



KANSER İMMÜNOLOJİSİ

- 19.yy cerrah William Coley'nin sarkom bölgelerine ölü bakteri enjeksiyonunun tümör küçülmesine yol açabileceğini bildirmesi ile başladı...

CD4 ve CD8 lenfositler-
immün sinaps- kendi
antijenini tanıyabilirlik

NK hücreler

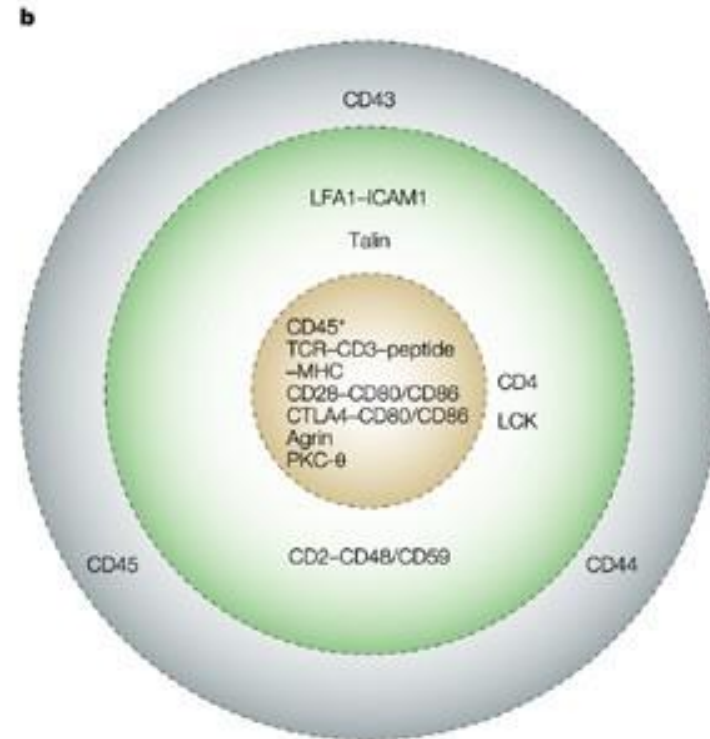
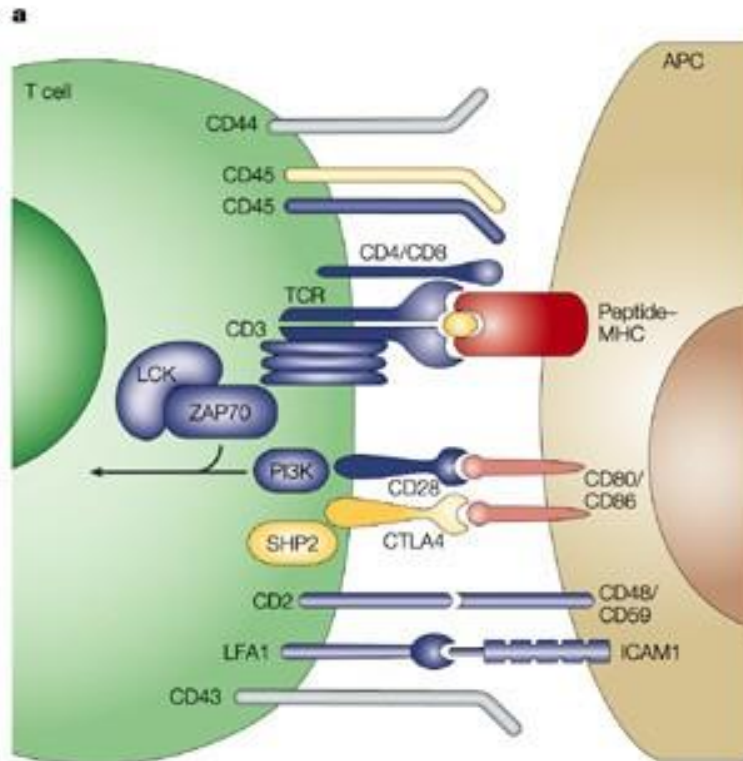
FoxP3+ CD25+ CD4+ T
regulatory (Treg) ve
myeloid kökenli
suppressor hücreler
(MDSC)

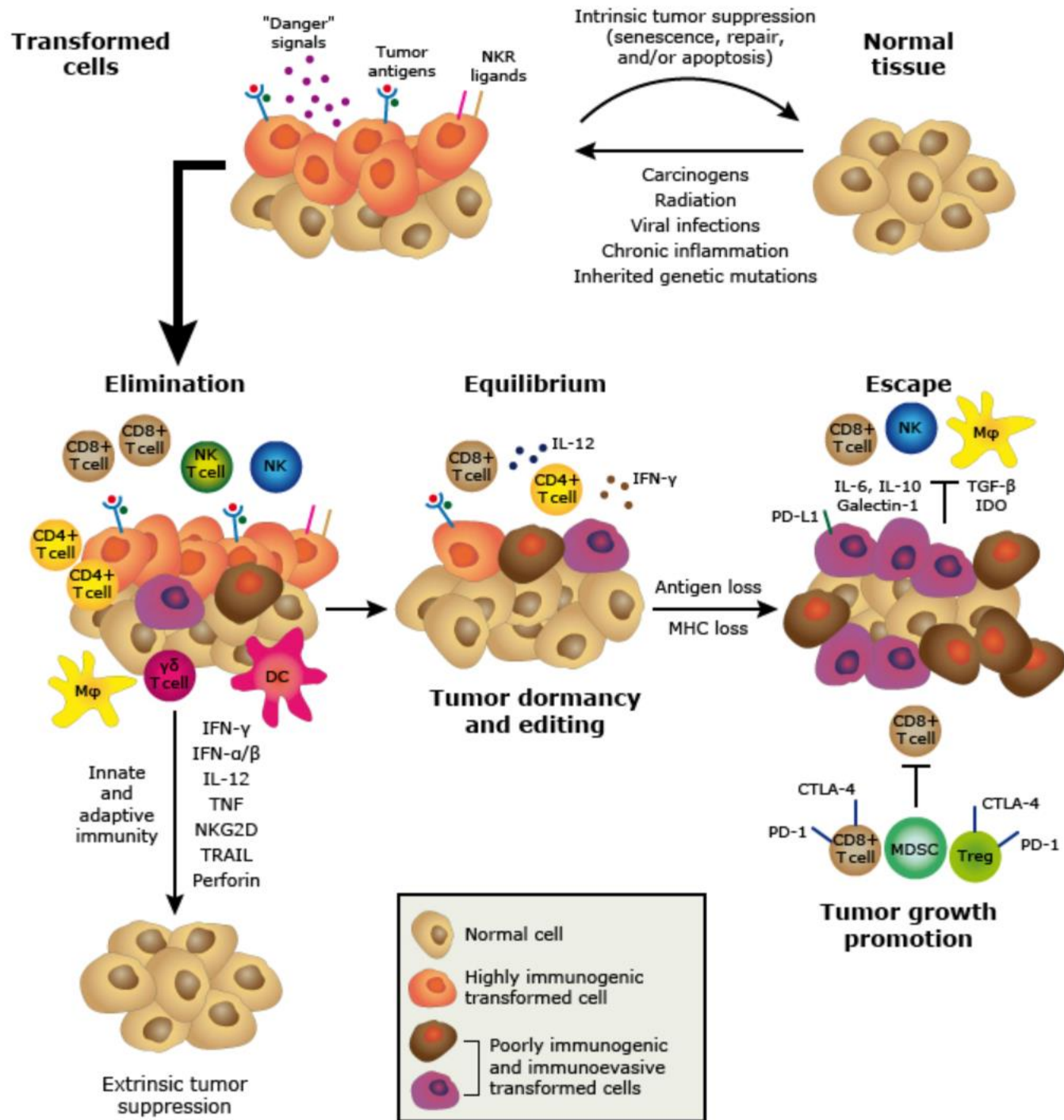
Th17 cells, subsets of
CD4+ T cells

Makrofalar (M1-M2)



İMMÜN SİNAPS





İLERLEMİŞ KHDAK'LARDA İMMÜNÖTERAPİ

- KHDAK yönetimi için rutin olarak klinik yaklaşımın bir parçası haline gelmiştir
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri
 - Programlanmış hücre ölümü proteini 1'i (PD-1)
 - Programlanmış hücre ölümü ligandı 1'i (PD-L1)
- KHDAK'de tedavi seçimini etkileyen faktörler arasında PD-L1 ekspresyonunun seviyesi, hastalığın yaygınlığı ve histoloji yer alır
 - PD-L1>50
 - PD-L1<50



KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRÜ İMMÜNOTERAPİ

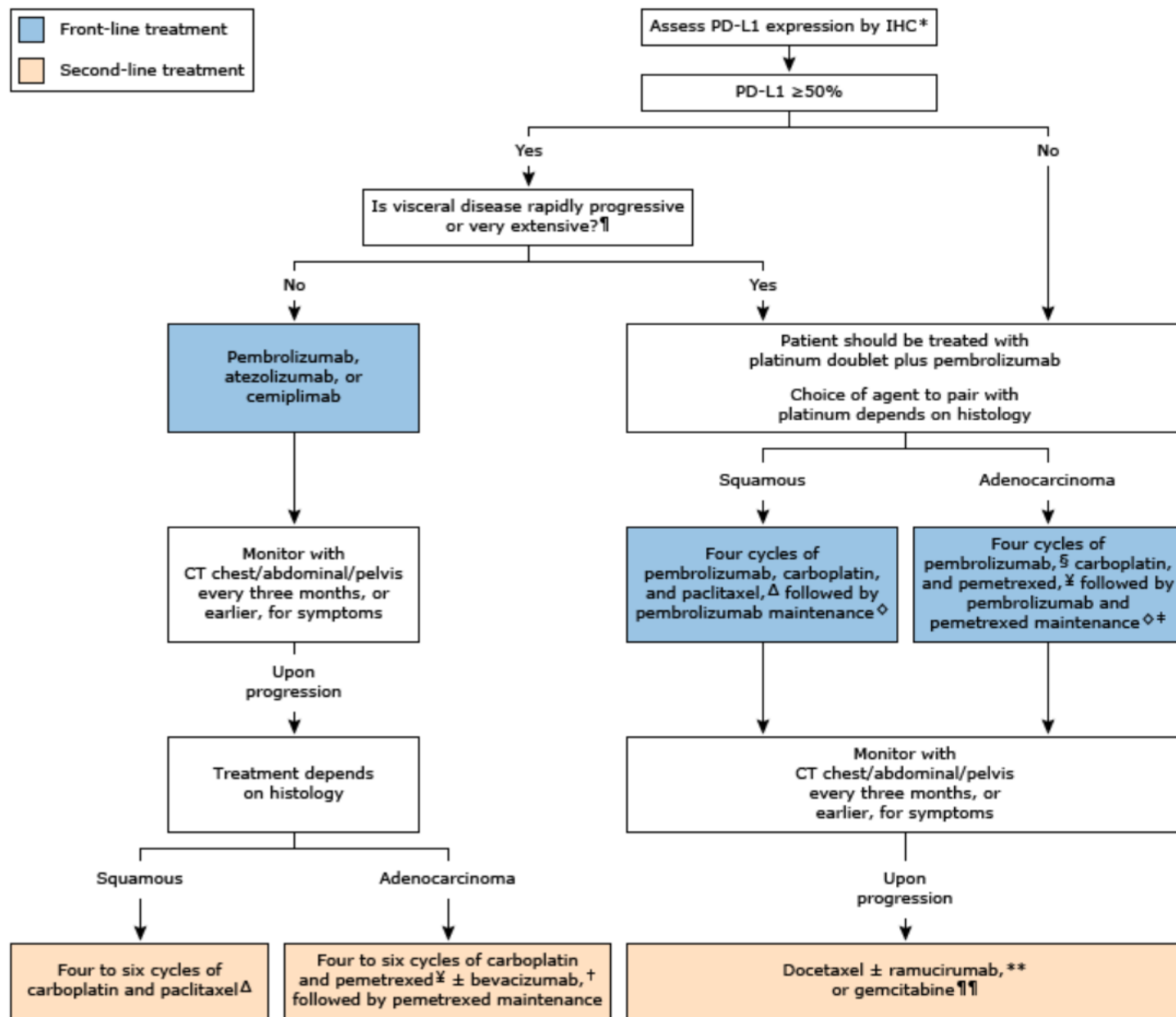
- T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteinidir
- Programlanmış hücre ölümü ligandı 1'e (PD-L1) ve PD-L2'ye bağlanan inhibitör bir moleküldür
- PD-L1, birçok tümör hücrelerinin yanı sıra hematopoietik hücreler de dahil olmak üzere birçok doku tipinin yüzeyinde eksprese edilir
- PD-L2, hematopoietik hücrelerle daha sınırlıdır.
- PD-1:PD-L1/2 etkileşimi, tümör hücrelerinin apoptozunu doğrudan inhibe eder, periferik T efektör hücre tükenmesini destekler



KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRÜ İMMÜNOTERAPİ

- Faz III denemelerinde uzun süreli genel sağkalım ve faz I ve II çalışmalarda kalıcı yanıtlara dayalı olarak
 - PD-1'i
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
 - Dostarlimab
 - PD-L1'i
 - Atezolizumab
 - Avelumab
 - Durvalumab
- inhibe eden antikorlar bir dizi klinik için onaylanmıştır



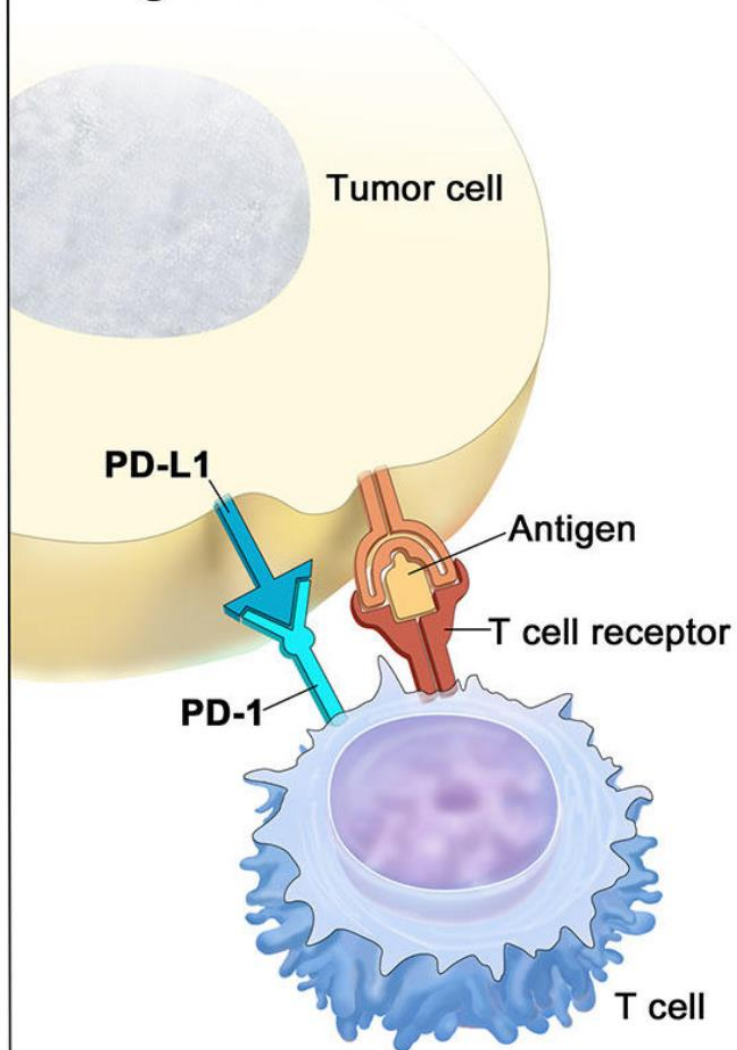


PD-L1 $\geq$ %50 EKSPRESYON

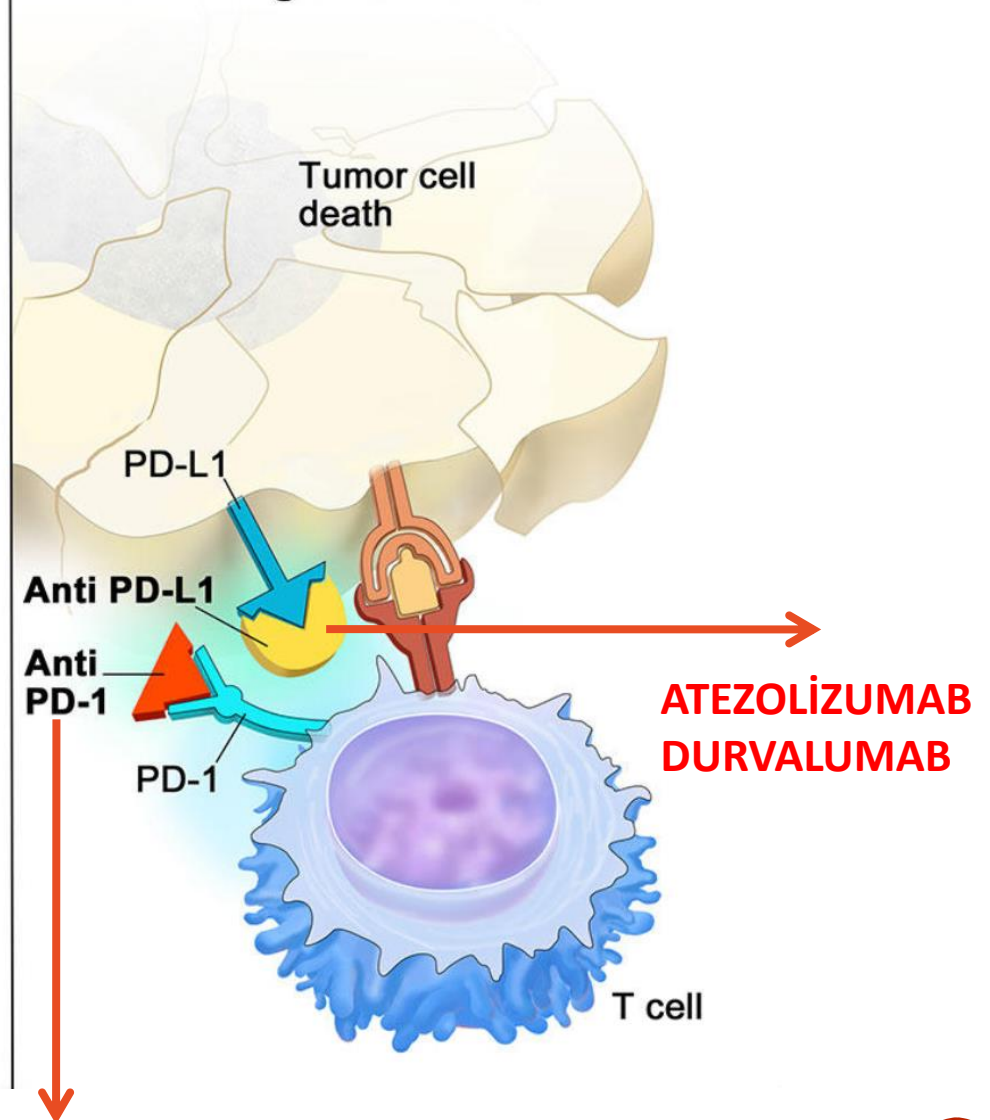
- Randomize denemeler, yüksek düzeyde programlanmış hücre ölümü ligand 1 (PD-L1) ekspresyonunun pembrolizumab ve atezolizumab'a yanıtı öngördüğünü göstermiştir .
- PD-L1 ekspresyonu seviyesi, gelişmiş KHDAK'lerin yaklaşık yüzde 30'unda görülebilir



PD-L1/PD-1 binding inhibits T cell killing of tumor cell



Blocking PD-L1 or PD-1 allows T cell killing of tumor cell



PEMBROLİZUMAB

**ATEZOLİZUMAB
DURVALUMAB**



ATEZOLİZUMAB VE DURVALUMAB

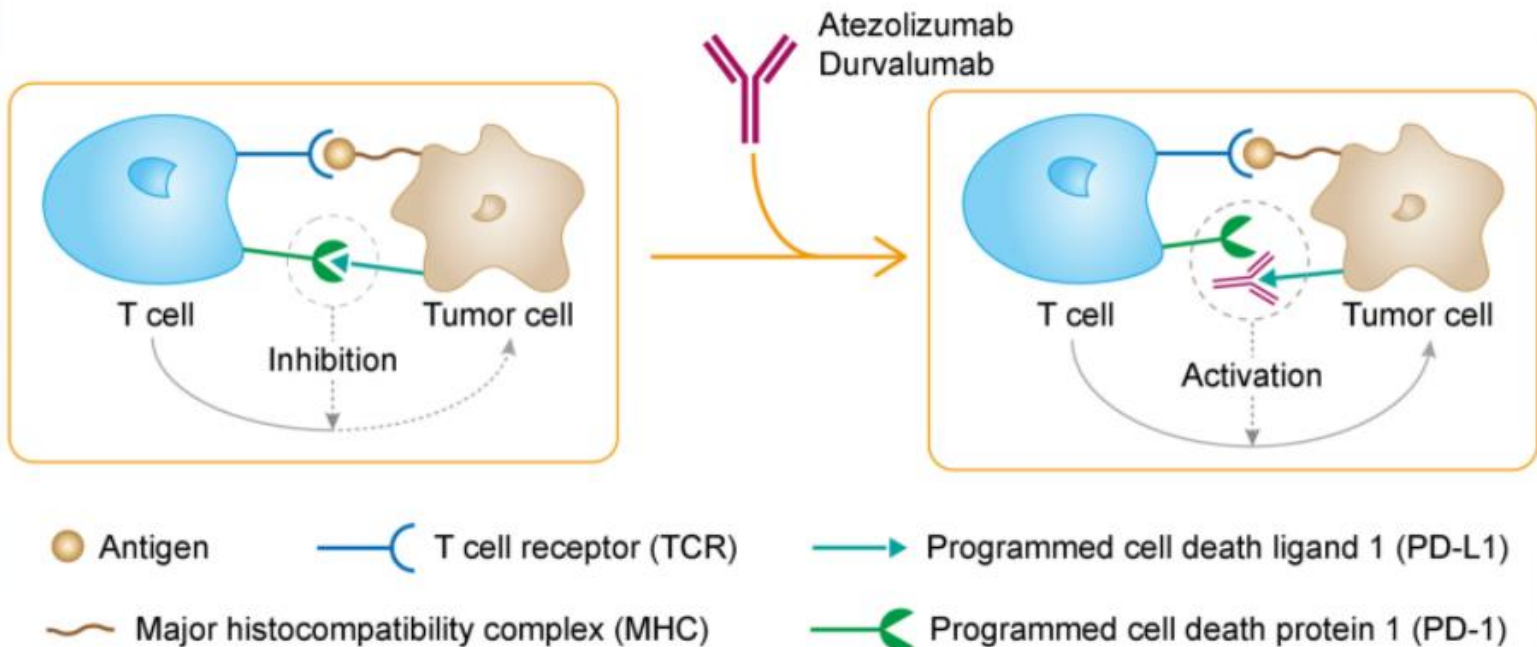


Fig.1 Mechanism of Action of Durvalumab



KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

- Tanı anında çoğu hastada ilerlemiş evrededir
- Kemoterapiye çok duyarlıdır.
 - sistemik kemoterapi, başlangıç tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır
- Sınırlı evre hastalığı olan hastalar, tek başına kemoterapi tedavisine kıyasla RT eklenmesinin sağkalımı uzattığı gösterildiğinden, öncelikle kemoterapi ve radyasyon tedavisinin (RT) bir kombinasyonu ile tedavi edilir
- Uzak metastaz veya bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan soliter pulmoner nodül ile başvuran nadir hasta dışında cerrahi kullanılmaz
- Profilaktik kraniyal ışınlama, başlangıç tedavisine yanıt veren sınırlı evreli KHAK hastalarında beyin metastazlarının insidansını azaltır ve sağkalımı uzatır.



Limited stage
(See [ST-1](#) for TNM
Classification)

- If pleural effusion is present, thoracentesis is recommended; if thoracentesis inconclusive, consider thoracoscopy^g
- Pulmonary function tests (PFTs) during evaluation for surgery or definitive radiation therapy (RT)
- Bone imaging (radiographs or MRI) as appropriate if PET/CT equivocal (consider biopsy if bone imaging is equivocal)
- Unilateral marrow aspiration/biopsy in select patients^h

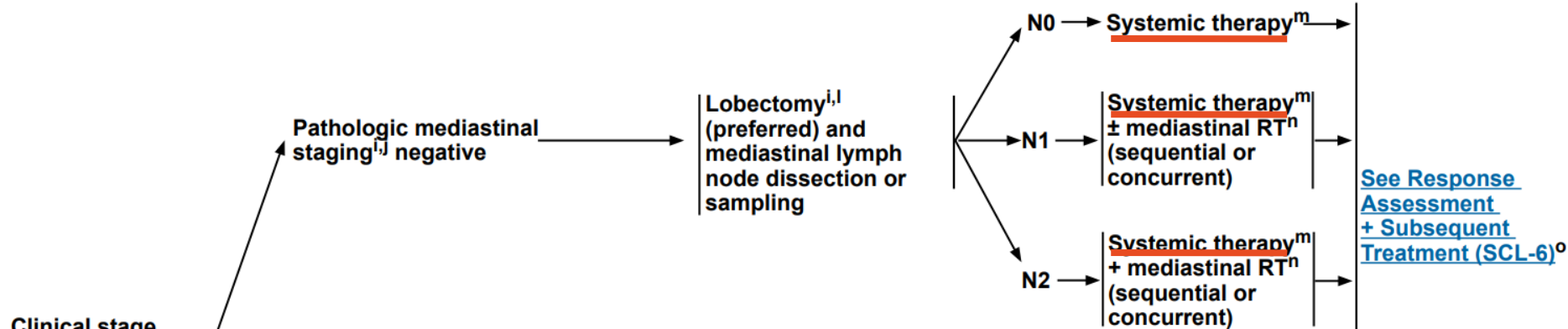
Clinical stage
I–IIA (T1–2,N0,M0)

Pathologic mediastinal
staging^{i,j,k}

Limited stage
IIB–IIIC (T3–4,N0,M0;
T1–4,N1–3,M0)

Bone marrow biopsy,
thoracentesis, or bone studies
consistent with malignancy





Clinical stage

PRIMARY OR ADJUVANT THERAPY FOR LIMITED-STAGE SCLC:	
Four cycles of systemic therapy are recommended. Planned cycle length should be every 21–28 days during concurrent RT. During systemic therapy + RT, cisplatin/etoposide is recommended (category 1). The use of myeloid growth factors is not recommended during concurrent systemic therapy plus RT (category 1 for not using GM-CSF).¹	
Preferred Regimens	
• Cisplatin 75 mg/m ² day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ²	
• Cisplatin 60 mg/m ² day 1 and etoposide 120 mg/m ² days 1, 2, 3 ³	
Other Recommended Regimens	
• Cisplatin 25 mg/m ² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ²	
• Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ^{a,4}	

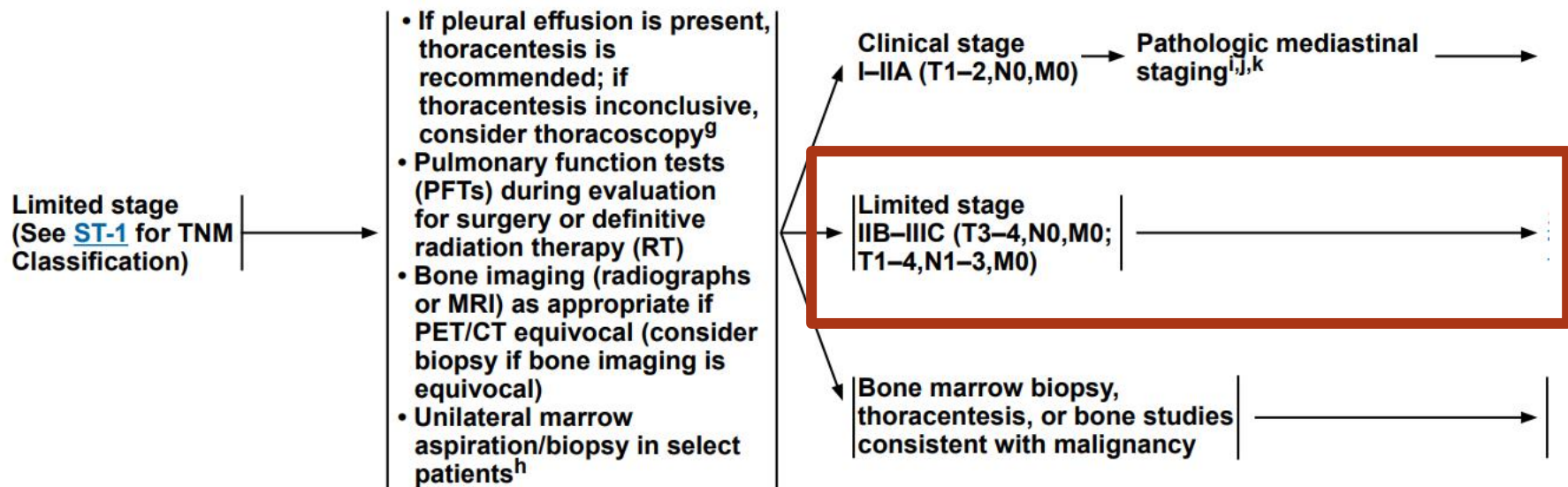
L-6)^p

PRIMARY THERAPY FOR EXTENSIVE-STAGE SCLC:	
Four cycles of therapy are recommended, but some patients may receive up to 6 cycles based on response and tolerability after 4 cycles.	
Preferred Regimens	
• Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1,200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1,200 mg day 1, every 21 days (category 1 for all) ^{b,5}	
• Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1,200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1,680 mg day 1, every 28 days ^b	
• Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 80–100 mg/m ² days 1, 2, 3 and durvalumab 1,500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1,500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all) ^{b,6}	
• Cisplatin 75–80 mg/m ² day 1 and etoposide 80–100 mg/m ² days 1, 2, 3 and durvalumab 1,500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1,500 mg day 1 every 28 days (category 1 for all) ^{b,6}	
Other Recommended Regimens	
• Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ⁷	
• Cisplatin 75 mg/m ² day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ⁸	
• Cisplatin 80 mg/m ² day 1 and etoposide 80 mg/m ² days 1, 2, 3 ⁹	
• Cisplatin 25 mg/m ² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m ² days 1, 2, 3 ¹⁰	
Useful In Certain Circumstances	
• Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m ² days 1, 8, 15 ¹¹	
• Cisplatin 60 mg/m ² day 1 and irinotecan 60 mg/m ² days 1, 8, 15 ¹²	
• Cisplatin 30 mg/m ² days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m ² days 1, 8 ¹³	

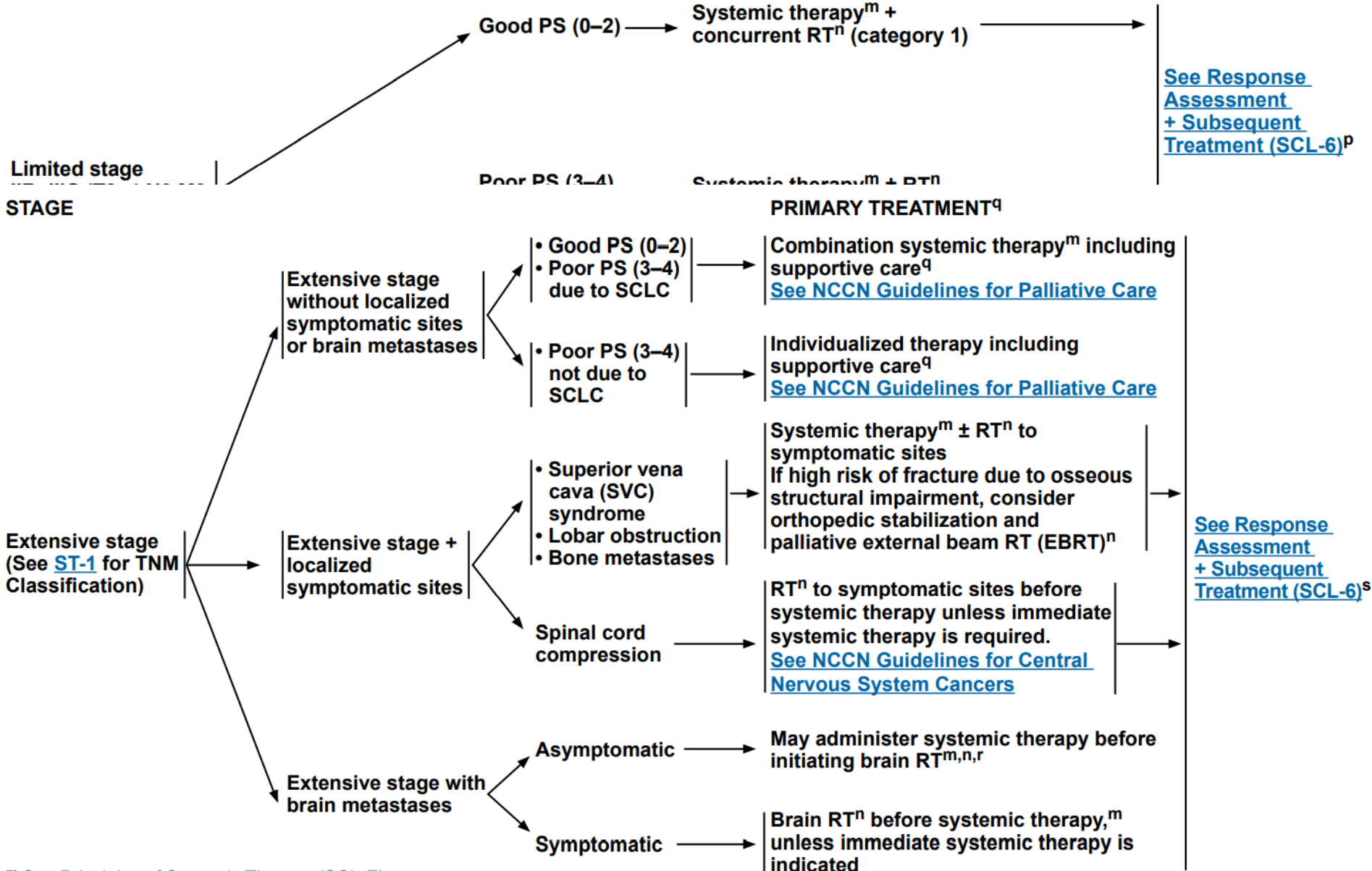
Subsequent Systemic Therapy (SCL-E 2 of 5)
Response Assessment (SCL-E 3 of 5)
References (SCL-E 4 of 5)

^a Cisplatin contraindicated or not tolerated.

^b Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or concurrent use of immunosuppressive agents.



PRIMARY TREATMENT





TEŞEKKÜRLER

**WORLD
CANCER DAY**

4 FEBRUARY

