



AKCIĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ



www.asyod.org • www.sbu.edu.tr

**AKCIĞER HASTALIKLARI ve YOĞUN BAKIM GÜNLERİ: 3
Tanı ve Tedavide Son Gelişmeler Sempozyumu**

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Temel Tedavi Yaklaşımları

Ülkü Yılmaz

Akciğer kanserinde *DÜN*

- 1850'lerden itibaren olgu sunuları
- 1912'de Dr Adler 374 olgu

Classics in Oncology

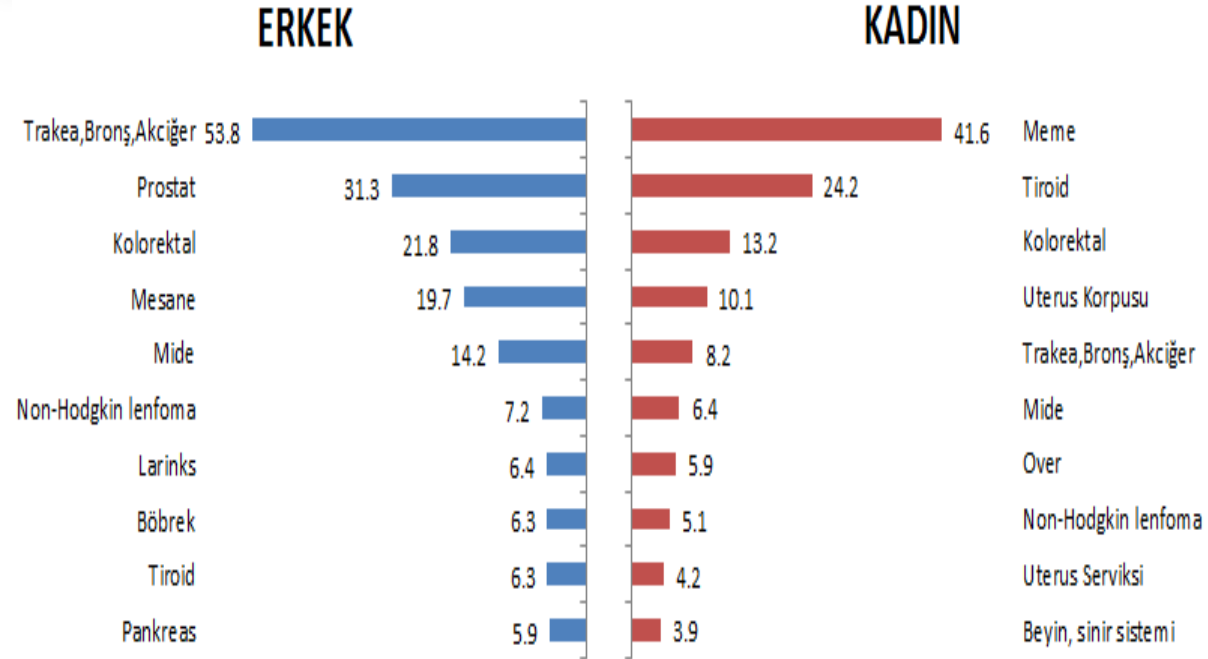
Primary Malignant Growth

Bugün: 1.8 milyon/yıl yeni olgu

Isaac A. Adler, A.M., M.D.

2025 yılında dünya genelindeki yeni tanı alan akciğer kanseri olgularının sayısının yaklaşık 2.5 milyon olacağı tahmin edilmektedir.

Türkiye’de durum...



TÜRKİYE’DE EN SIK GÖRÜLEN İLK 10 KANSER, 100.000 kişide, 2015

YENİ TANI: 24.274 (TÜM KANSERLİ OLGU SAYISI: 167.463:%14,4)



An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: The Role of the Pulmonologist in the Diagnosis and Management of Lung Cancer

Mina Gaga, Charles A. Powell, Dean E. Schraufnagel, Nicolas Schönfeld, Klaus Rabe, Nicholas S. Hill, and Jean-Paul Sculier; on behalf of the ATS/ERS Task Force on the Role of the Pulmonologist in the Management of Lung Cancer

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MARCH 2013, AND BY THE ERS STEERING COMMITTEE, NOVEMBER 2012

Akciğer kanserli hasta yönetiminde göğüs hastalıkları uzmanı

- Tanı
- Evreleme
- Endobronşiyal girişimsel işlemlerin uygulanması
- Komorbid hastalıkların sağaltımı
- Tedavi seçeneklerinin tartışılması
- Pulmoner rehabilitasyon planlanması ve uygulanması
- Kötü haberin hastaya verilmesi
- Tedavi ve takip
- Destek tedavinin planlanması
- Her aşamada sigaranın bırakılması...

Başlangıç değerlendirmede...

	Yapılmalı	Gerektiğinde yapılmalı
Genel değerlendirme	<ul style="list-style-type: none">- Hasta öyküsü- Fizik muayene- Ko morbiditelerin, paraneoplastik sendromların, hasta öncelikleri, fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi	
Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none">- Akciğer grafisi,- Toraks BT,- PET BT,- Kranial MR	<ul style="list-style-type: none">- Kemik sintigrafisi- BBT
Laboratuvar	<ul style="list-style-type: none">- Tam kan- Renal fonksiyonlar- Karaciğer enzimleri- Kemik parametreleri	
Kardiyopulmoner	<ul style="list-style-type: none">- FVC, FEV1, DLCO,- EKG- Gerekirse KPET	<ul style="list-style-type: none">- EKO: EF- KAG
Doku tanısı	<ul style="list-style-type: none">- Bronkoskopi- EBUS/EUS- BT eşliğinde biyopsi	<ul style="list-style-type: none">- Mediastinoskopi

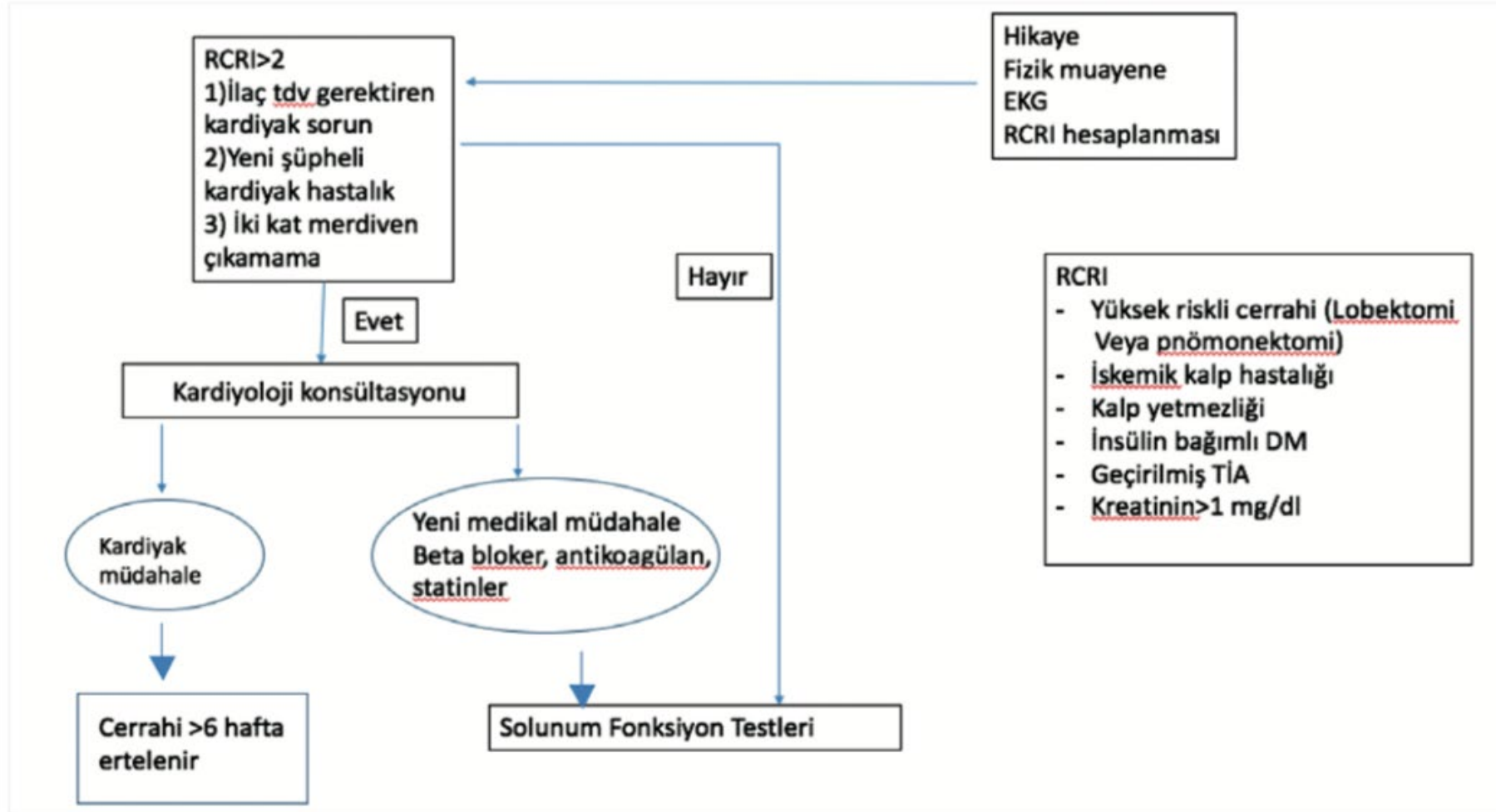
Başlangıç değerlendirme

- Bilgisayarlı tomografi
 - ✓ Toraks ve üst abdomen
- PET-BT
 - ✓ Radikal tedavi düşünülüyorsa
- Solunum fonksiyon testleri
- Kranial görüntüleme (MRG)
 - ✓ Hasta semptomatik ise
 - ✓ *Evre III ve IV hastalık söz konusu ise (ACCP)*

Başlangıç değerlendirmede...

	Yapılmalı	Gerektiğinde yapılmalı
Genel değerlendirme	<ul style="list-style-type: none">- Hasta öyküsü- Fizik muayene- Ko morbiditelerin, paraneoplastik sendromların, hasta öncelikleri, fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi	
Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none">- Akciğer grafisi,- Toraks BT,- PET BT,- Kranial MR	<p>Kemik sintigrafisi BBT</p>
Laboratuvar	<ul style="list-style-type: none">- Tam kan- Renal fonksiyonlar- Karaciğer enzimleri- Kemik parametreleri	
Kardiyopulmoner	<ul style="list-style-type: none">- FVC, FEV1, DLCO,- EKG- Gerekirse KPET	<p>EKO: EF KAG</p>
Doku tanısı	<ul style="list-style-type: none">- Bronkoskopi- EBUS/EUS- BT eşliğinde biyopsi	<p>Mediastinoskopi</p>

Operasyon öncesi kardiyak fonksiyonel değerlendirme

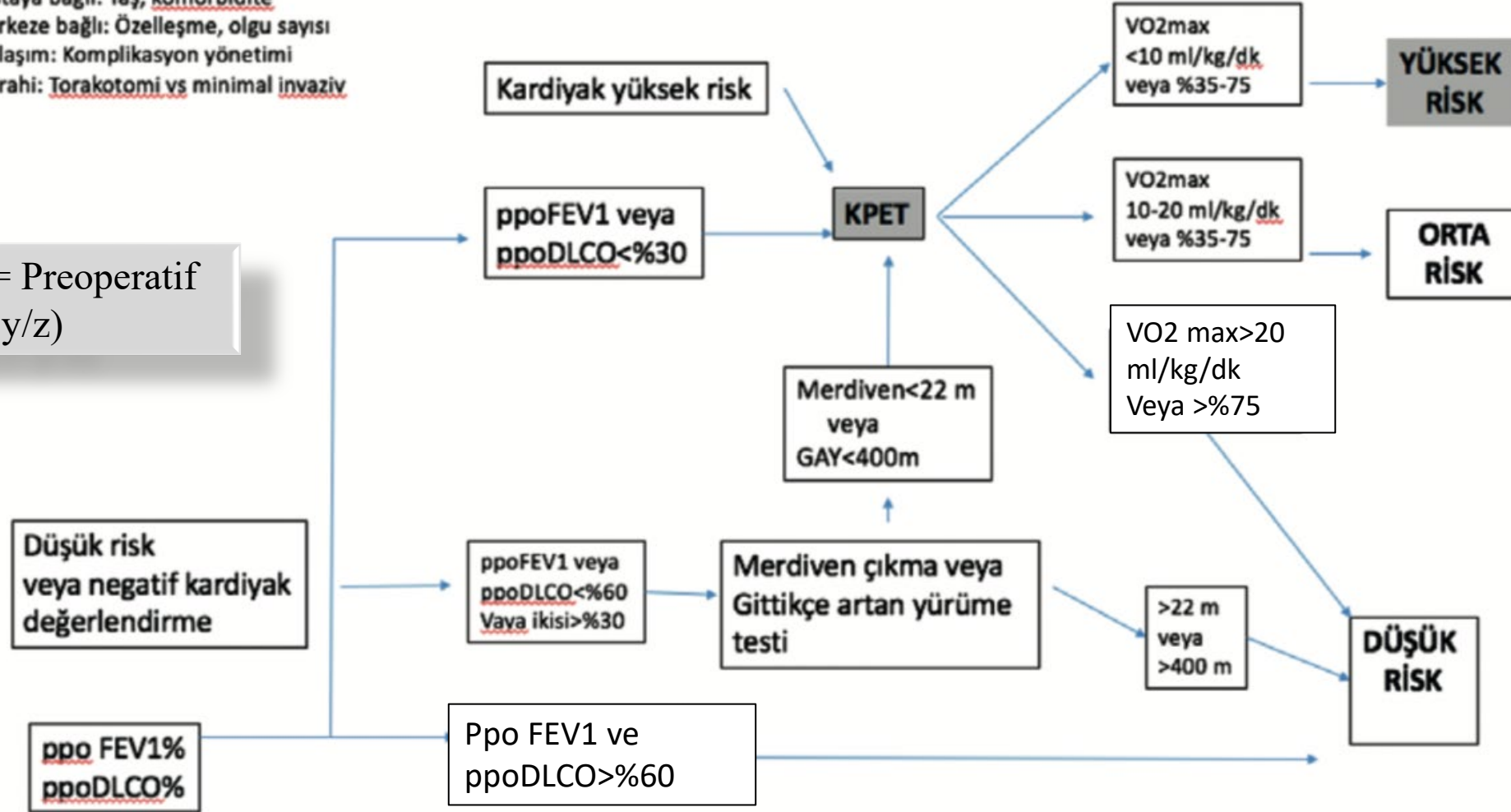


Fonksiyonel değerlendirme

Değerlendirme parametrelerini etkileyen riskler:

Hastaya bağlı: Yaş, komorbidite
Merkeze bağlı: Özelleşme, olgu sayısı
Yaklaşım: Komplikasyon yönetimi
Cerrahi: Torakotomi vs minimal invaziv

PPO FEV1= Preoperatif
FEV1 X (1-y/z)



Tanı ve moleküler değerlendirme için ne kadar örnek alınmalı?

Endobronşial/transbronşial örneklemede multipl biyopsi: **en az beş biyopsi** histopatolojik tanı; IHC ve moleküler analiz için gerekli

Kanıt düzeyi B

Transbronşial örneklemede multipl biyopsi: **en az dört biyopsi** histopatolojik tanı; IHC ve moleküler analiz için gerekli

Kanıt düzeyi 1B

Perkütan biyopsi için en az iki doku örneği alınmalıdır

Moleküler testlerin değerlendirilmesinde

- EBUS TBNA veya Konvansiyonel TBNA materyali >100 hücre mevcutsa uygundur
- - Kullanılan iğne kalınlığı, miniforseps kullanımı, aspirasyon, sedasyon türü, işlem sayısı, LN da harcanan süre ile moleküler test pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır. **Uygulama sayısı olarak 4 optimal rakamdır**
- Hücre bloğu hazırlamada değişik teknikler, kazınmış preparat, arşiv slaytları, fresh spesimen EGFR değerlendirmede eşit değerlidir.

CAP/IASLC/AMP Önerileri:

- **EGFR, ALK, ROS1** Tüm non skuamoz akciğer kanserli olgularda,
- **Rutin kullanımda önerilmeyen, EGFR, ALK, ROS1 negatif ise:** BRAF, RET, ERB B2 (HER2), KRAS, MET
- **Hasta adenokarsinom değilse:** Klinik özellikler sürücü gen mutasyonunu düşündürüyor ise klinisyen isteyebilir.
- **Hedeflenebilir mutasyonu bulunan olgularda relaps geliştirse:**
 - ✓ EGFR mutasyonu bulunan olguda T790 M,
 - ✓ ALK mutasyonu bulunan olguda direnç sonrası rutin test yoktur
- **Likid biyopsi:**
 - ✓ Dolaşımdaki serbest DNA değerlendirilmesi akciğer adenokarsinom tanısında, EGFR ve diğer mutasyonların tespitinde önerilmez

8.TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

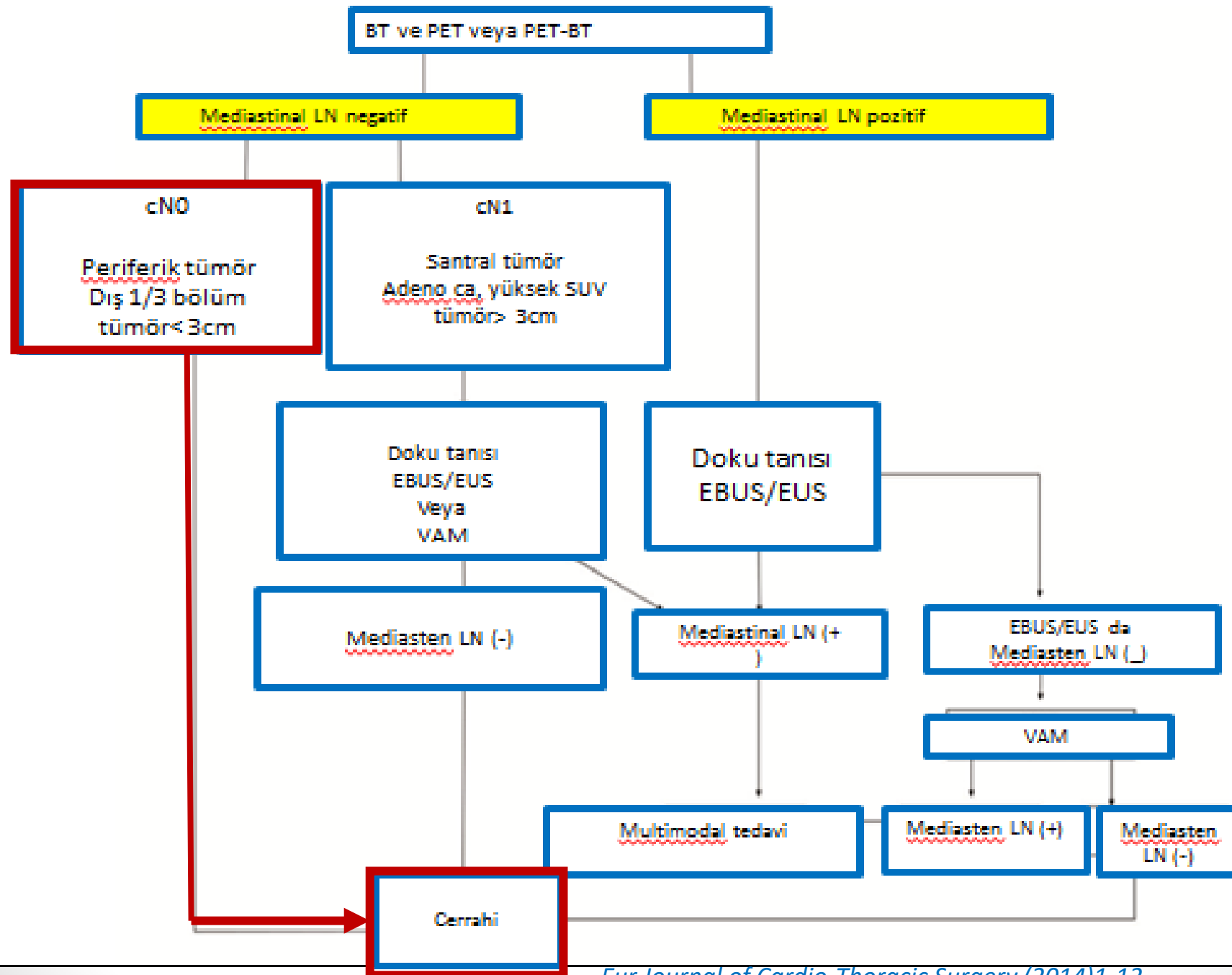
8.TNM

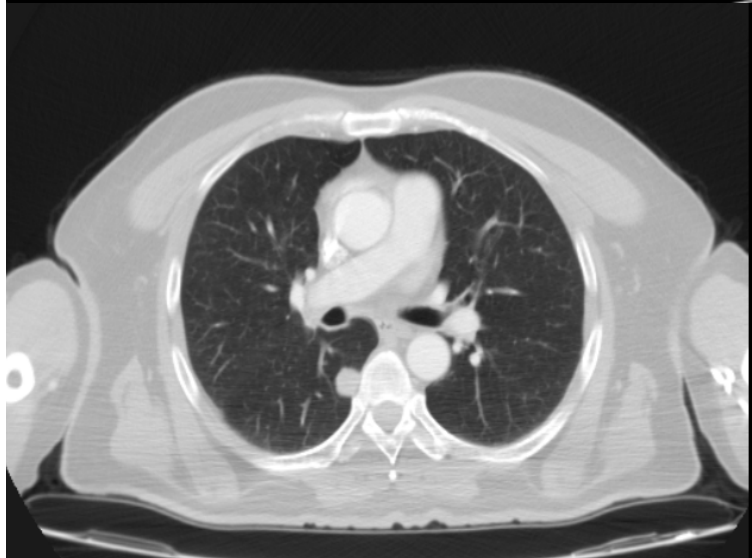
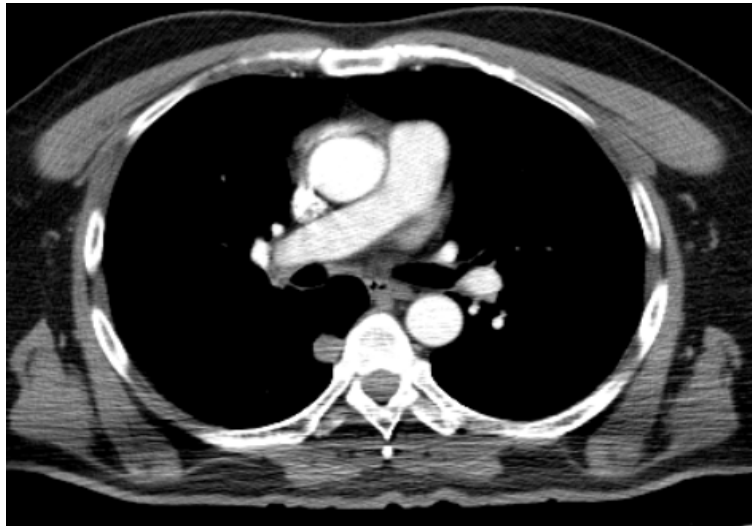
	N0	N1
T1a	IA1	IIB
T1b	IA2	IIB
T1c	IA3	IIB
T2a	IB	IIB
T2b	IIA	IIB
T3	IIB	
T4		

Cerrahi, Evre I ve II KHDAK'de, prosedür ile ilişkili riskleri kabul eden hastada seçkin yaklaşımdır (III, A)

Periferik yerleşimli, rezeksiyona uygun, CT ve PET görüntüleme yöntemlerine göre nodal metastazı olmayan hastada cerrahi rezeksiyon önerilir (I, A)

Lobektomi, >2 cm, solid görünümlü tümörde standart yaklaşımdır (II, B)





Calculator: Solitary pulmonary nodule malignancy risk in adults (Brock University cancer prediction equation)

$$\text{Logodds} = (0.0287 * (\text{Age} - 62)) + \text{Sex} + \text{FamilyHistoryLungCa} + \text{Emphysema} - (5.3854 * ((\text{NoduleSize}/10)^{-0.5} - 1.58413883)) + \text{NoduleType} + \text{NoduleUpperLung} - (0.0824 * (\text{NoduleCount} - 4)) + \text{Spiculation} - 6.7892$$
$$\text{Cancerprobability} = 100 * (e^{\text{Logodds}} / (1 + e^{\text{Logodds}}))$$

Input:

Age years

Sex Female (0.6011)
 Male (0)

Family history of lung cancer (0.2961)

Emphysema (0.2953)

Nodule size mm

Nodule type Nonsolid or ground-glass (-0.1276)
 Partially solid (0.377)
 Solid (0)

Nodule in upper lung (0.6581)

Nodule count #

Spiculation (0.7729)

Results:

Log odds

Cancer probability %

Decimal precision



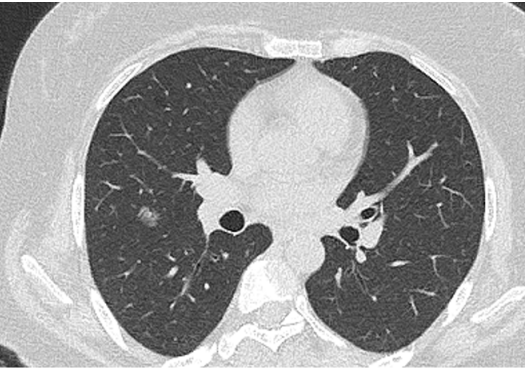
PET-BT



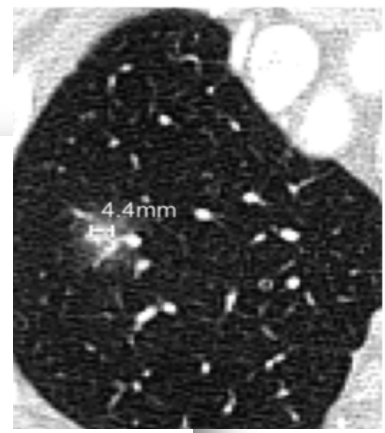
Adenokarsinom
T2aN0M0 pIB

Akciğer Adenokarsinom klinik ve patolojik evre önerileri

cT	BT Görünümü						
	Solid bölüm	0 cm	0 cm	≤ 0,5 cm	0,6-1 cm	1,1-2 cm	2,1-3 cm
	Buzlu cam içeren total tümör boyutu	≤ 0,5 cm	0,6-3 cm	≤ 3 cm	0,6-3 cm	1,1-3 cm	2,1-3 cm
	Patolojik ayırıcı tanı	AAHi, AiS, MiA	AiS, MiA, LPA	AiS; MiA; LPA	LPA, İnvaziv AD, MiA	İnvaziv AD, LPA	İnvaziv AD
	Klinik evre		cTis	cT1mi	cT1a	cT1b	cT1c
pT	İnvaziv bölüm	0 cm	0 cm	≤ 0,5 cm	0,6-1 cm	1,1-2 cm	2,1-3 cm
	Lepidik patern içeren tümör boyutu	Genellikle ≤ 0,5 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm	0,6- 3 cm	1,1- 3 cm	2,1- 3 cm
	Patoloji	AAH	AiS	MiA	Lepidik komponent i olan invaziv AD	Lepidik komponent i olan invaziv AD	Lepidik komponent i olan invaziv AD
	Patolojik evre		pTis	pT1mi	pT1a	pT1b	pT1c

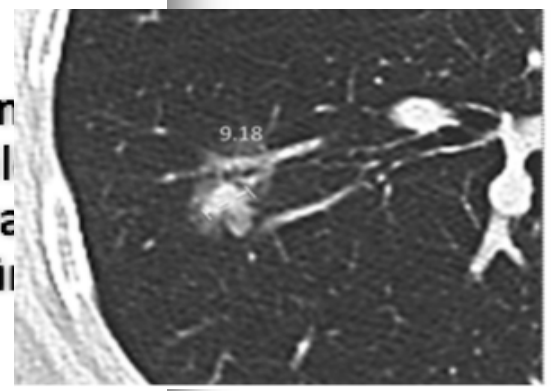


Multifokal adenokarsinom-Tanımlar

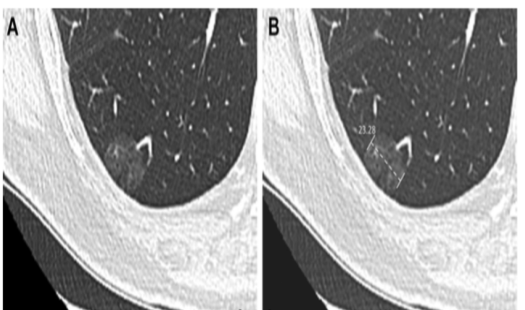


- **Atipik adenomatoz hiperplazi(AAH):** Sıklıkla **beş mm** altında lokalize, çeşitli derecelerde **atipik özellik taşıyan, alveoler duvar ile sınırlı hücre proliferasyonu**
- **Adenokarsinoma in situ:** Küçük ($\leq 3\text{cm}$) **alveoler yapılar ile sınırlı büyüme paterni gösteren, alveoler, plevral, stromal büyüme gösteren**

- **Minimal İnvaziv Adenokarsinoma :** Küçük, ($\leq 3\text{cm}$) başlıca **lepidik paternde adenokarsinom, invaziv komponenti 5mm nin altında**
- **Lepidik Paternde Adenokarsinoma :** Beş mm üzerinde **invaziv komponent** ile

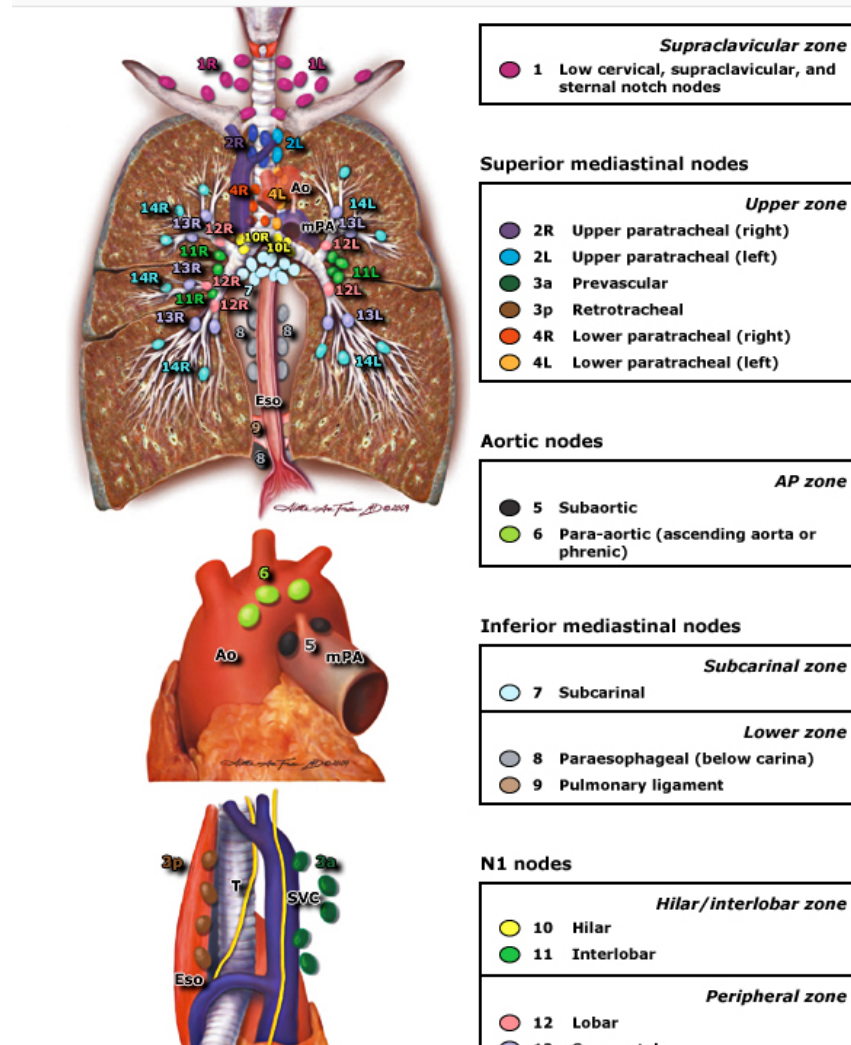


Anatomik segmentektomi AIS veya MIA lezyonlarında genel kabul gören yaklaşımdır (III, B)

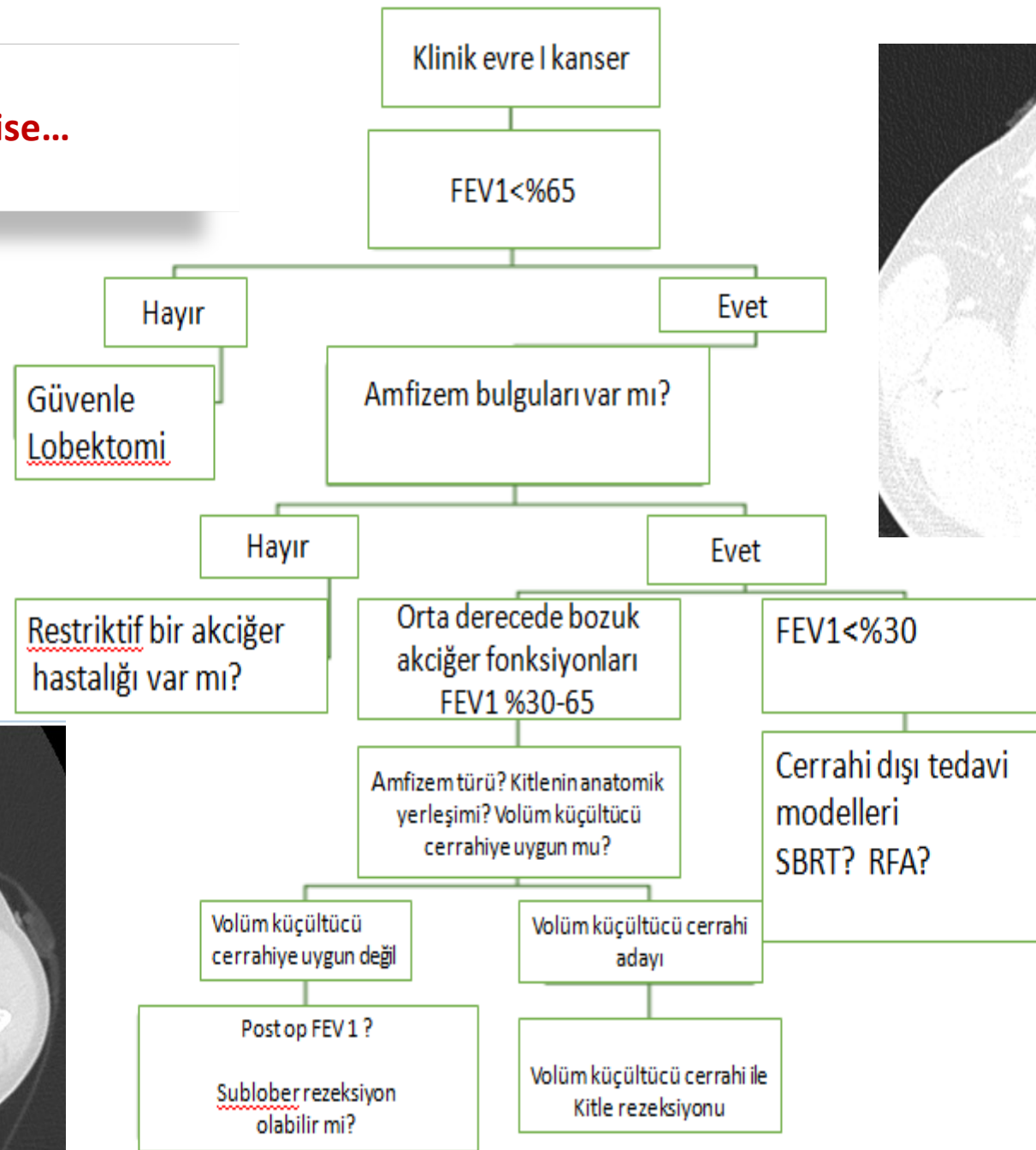


Mediastinal lenf bezi örneklemesi

- ✓ Tüm olgularda sistemik nodal diseksiyon önerilmektedir
- ✓ Sağ: 4,7, 10 Sol 5, 6, 7
- ✓ **Lob spesifik sistemik nodal diseksiyon;** periferik yerleşimli T1 tümörde hiler ve interlober LN negatif ise önerilir.



**Erken evre hasta,
solunum fonksiyonları kısıtlı ise...**



Adjuvan kemoterapi: Rehberler ne diyor?

- Rezeksiyon yapılmış evre II ve III KHDAK de adjuvan tedavi önerilmektedir (I, A)
- Evre IB, rutin olarak önerilmez. *Yüksek riskli hastalara:*
>4 cm, visseral plevra invazyonu, bilinmeyen lenf bezi tutulumu, kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon, sınırlı rezeksiyon planlanabilir(II,B)
- Sisplatin içeren iki ilaç kombinasyonu önerilmektedir (I,A),
- Adjuvan tedavi planında moleküler testler önerilmemektedir (IV, B)
- Hedefe yönelik tedaviler bu amaçla uygulanmamaktadır.

The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

Frank C. Dettterbeck, MD,^{1,2*} Vanessa Bolejack, MPH,³ Douglas A. Arenberg, MD,⁴ John Crowley, PhD,⁵ Jessica S. Donington, MD,⁶ Nicolas Girard, MD,⁷ Edith M. Marom, MD,⁸ Andrew G. Nicholson, MD,⁹ Valerie W. Rusch, William D. Travis, MD,¹ Hisao Asamura, MD,¹⁰ the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Pulmonary Sites Workgroup, and Participants

¹Department of Surgery, Yale University, New Haven, Conn
²Cancer Research and Biostatistics, Seattle, Washington
³Department of Internal Medicine, University of Michigan
⁴Department of Thoracic Surgery, New York University, New York
⁵Department of Pathology, University of Colorado, Denver
⁶Respiratory Medicine Service, Hôpital Louis Prud'homme
⁷Department of Diagnostic Imaging, Tel-Aviv University, Ramat Hashikma
⁸Department of Internal Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland
⁹Department of Histopathology, Royal Brompton and Harefield Hospital, London, United Kingdom
¹⁰Thoracic Surgery Service, Sloan-Kettering Cancer Center, New York
¹¹Department of Internal Medicine, Yale University, New Haven
¹²Department of Pathology, Sloan-Kettering Cancer Center, New York
¹³Division of Thoracic Surgery, Kyoto University, School of Medicine
¹⁴Thoracic Surgery Service, Hospital U de Barcelona
¹⁵Centros de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neoplásicas, Madrid, Spain

Received 24 September 2015; revised 10 February 2016; accepted 29 February 2016

ABSTRACT

Introduction: Separate tumor nodules with different histologic appearance occur in the lungs in patients with primary lung cancer. These nodules can be classified to inform anatomic classification of lung cancer. Such nodules should be distinguished from second multifocal ground glass/lepidic tumor lung cancer, which are addressed in another article.

Methods: Survival of patients with such nodules in the International Association for the Study of Lung Cancer database were analyzed. This is a systematic literature review.

Results: Survival of clinically stage according to the location of the second

ORIGINAL

The Data Prim with Editi

Frank C. Dettterbeck, MD,^{1,2*} Vanessa Bolejack, MPH,³ Douglas A. Arenberg, MD,⁴ John Crowley, PhD,⁵ Jessica S. Donington, MD,⁶ Nicolas Girard, MD,⁷ Edith M. Marom, MD,⁸ Andrew G. Nicholson, MD,⁹ Valerie W. Rusch, William D. Travis, MD,¹ Hisao Asamura, MD,¹⁰ the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Pulmonary Sites Workgroup, and Participants

¹Department of Surgery, Yale University, New Haven, Conn
²Cancer Research and Biostatistics, Seattle, Washington
³Department of Internal Medicine, University of Michigan
⁴Department of Thoracic Surgery, New York University, New York
⁵Department of Pathology, University of Colorado, Denver
⁶Respiratory Medicine Service, Hôpital Louis Prud'homme
⁷Department of Diagnostic Imaging, Tel-Aviv University, Ramat Hashikma
⁸Department of Internal Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland
⁹Department of Histopathology, Royal Brompton and Harefield Hospital, London, United Kingdom
¹⁰Thoracic Surgery Service, Sloan-Kettering Cancer Center, New York
¹¹Department of Internal Medicine, Yale University, New Haven
¹²Department of Pathology, Sloan-Kettering Cancer Center, New York
¹³Division of Thoracic Surgery, Kyoto University, School of Medicine
¹⁴Thoracic Surgery Service, Hospital U de Barcelona
¹⁵Centros de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neoplásicas, Madrid, Spain

Received 24 September 2015; revised 10 February 2016; accepted 29 February 2016

ABSTRACT

Introduction: It can be difficult to distinguish between a second primary and a metastasis in patients with lung cancer who have more than one pulmonary site of cancer.

Methods: A systematic review of the literature was conducted by a subcommittee of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee to develop recommendations to identify second primary lung cancers. The process entailed review of knowledge relating to the mechanism of metastasis, determination of clinicality, and outcomes of patients with resected tumors.

Results: It is easier to determine that two tumors are different than that they are the same; finding similarities does not establish that they are the same. For example, few second primary lung cancers are of the same histotype. Few criteria are reliable by themselves; these include different

The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification

Frank C. Dettterbeck, MD,^{1,2*} Andrew G. Nicholson, MD,³ Wilbur A. Franklin, MD,⁴ John Crowley, PhD,⁵ Jessica S. Donington, MD,⁶ Nicolas Girard, MD,⁷ Edith M. Marom, MD,⁸ Valerie W. Rusch, William D. Travis, MD,¹ Hisao Asamura, MD,¹⁰ the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Pulmonary Sites Workgroup, and Participants

Multipl tümör nodül

- İkinci primer akciğer kanseri
Senkron veya metakron primer akciğer kanseri
- Ayrı tümör nodülleri
T3, T4, M1a
- Multipl buzlu cam yada lepidik nodüller
Multifokal pulmoner adenokarsinom
- Difüz pnömonik tip akciğer adenokarsinomu

J Thorac Oncol 2016; 11(5): 639-50.

sequencing and a comprehensive histologic assessment of resected specimens. Characteristics that are suggestive of a second primary are:

*Corresponding author.
*See Appendix for the members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board, and the Multiple Pulmonary Sites Workgroup.

Disclosure: Dr. Nicholson reports personal fees from Bristol-Myers Squibb, Roche, AstraZeneca, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Lilly, and Novartis outside the submitted work. Dr. Donington reports personal fees from the National Cancer Institute, the American Thoracic Society, Elsevier, and Amgen outside the submitted work. Dr. Rusch reports personal fees from Johnson and Johnson and Carilion Japan and advisory fees from Carilion Japan. The remaining authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: Frank C. Dettterbeck, MD, Yale University, 333 Cedar St, New Haven, CT 06510-3003. E-mail: frankc.dettterbeck@yale.edu

© 2016 International Association for the Study of Lung Cancer. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

ISSN: 1559-8344

http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.025

The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging Rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification

Frank C. Dettterbeck, MD,^{1,2*} Edith M. Marom, MD,³ Douglas A. Arenberg, MD,⁴ William D. Travis, MD,¹ Nicolas Girard, MD,⁵ Valerie W. Rusch, MD,⁶ Andrew G. Nicholson, MD,⁷ John Crowley, PhD,⁸ Jessica S. Donington, MD,⁹ Hisao Asamura, MD,¹⁰ the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Pulmonary Sites Workgroup, and Participants

on

th Service Foundation Trust and Imperial

rk

yon, France

rk

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

IASLC

er Group, Tennessee,

on

ABSTRACT

This article proposes codes for the primary tumor categorization of adenocarcinoma in situ (AIS) and minimally invasive adenocarcinoma (MIA) and a uniform way to measure tumor size in part-solid tumors for the eighth edition of the tumor, node, and metastasis classification of lung cancer. In 2011, new entities of AIS, MIA, and lepidic predominant adenocarcinoma were defined, and they were later incorporated into the 2015 World Health Organization classification of lung cancer. To fit these entities into the T component of the

*Corresponding author.

*See Appendix for the members of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members.

Disclosure: Dr. Dettterbeck reports consultancy fees from Genentech and personal fees from Novartis Medical Science, the American Thoracic Society, Elsevier, and Amgen outside the submitted work. Dr. Nicholson reports personal fees from Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca outside the submitted work. Dr. Rusch reports personal fees from Johnson and Johnson and Carilion Japan and advisory fees from Carilion Japan. The remaining authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: Frank C. Dettterbeck, MD, Yale University, 333 Cedar St, New Haven, CT 06510-3003. E-mail: frankc.dettterbeck@yale.edu

© 2016 International Association for the Study of Lung Cancer. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

ISSN: 1559-8344

http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.025

node, and metastasis classification of lung cancer. In 2011, new entities of AIS, MIA, and lepidic predominant adenocarcinoma were defined, and they were later incorporated into the 2015 World Health Organization classification of lung cancer. To fit these entities into the T component of the

*Corresponding author.
*See Appendix for the members of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members.

Disclosure: Dr. Dettterbeck reports consultancy fees from Genentech and personal fees from Novartis Medical Science, the American Thoracic Society, Elsevier, and Amgen outside the submitted work. Dr. Nicholson reports personal fees from Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca outside the submitted work. Dr. Rusch reports personal fees from Johnson and Johnson and Carilion Japan and advisory fees from Carilion Japan. The remaining authors declare no conflict of interest.

Address for correspondence: Frank C. Dettterbeck, MD, Yale University, 333 Cedar St, New Haven, CT 06510-3003. E-mail: frankc.dettterbeck@yale.edu

© 2016 International Association for the Study of Lung Cancer. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

ISSN: 1559-8344

http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.025



İkinci primer akciğer kanserine yaklaşım

Hasta nasıl değerlendirilmeli?

- Ayrıntılı klinik değerlendirme...
- PET
- Kranial MRG (veya BBT)
- İnvaziv mediastinal evreleme (Tercih; mediastinoskopi ile)

- Her bir tümör ayrı evrelenmeli
- Her ikisinde de c Evre, p Evre belirtilmeli

8.TNM - Lokal ileri hastalık

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

Rezeksiyona uygun

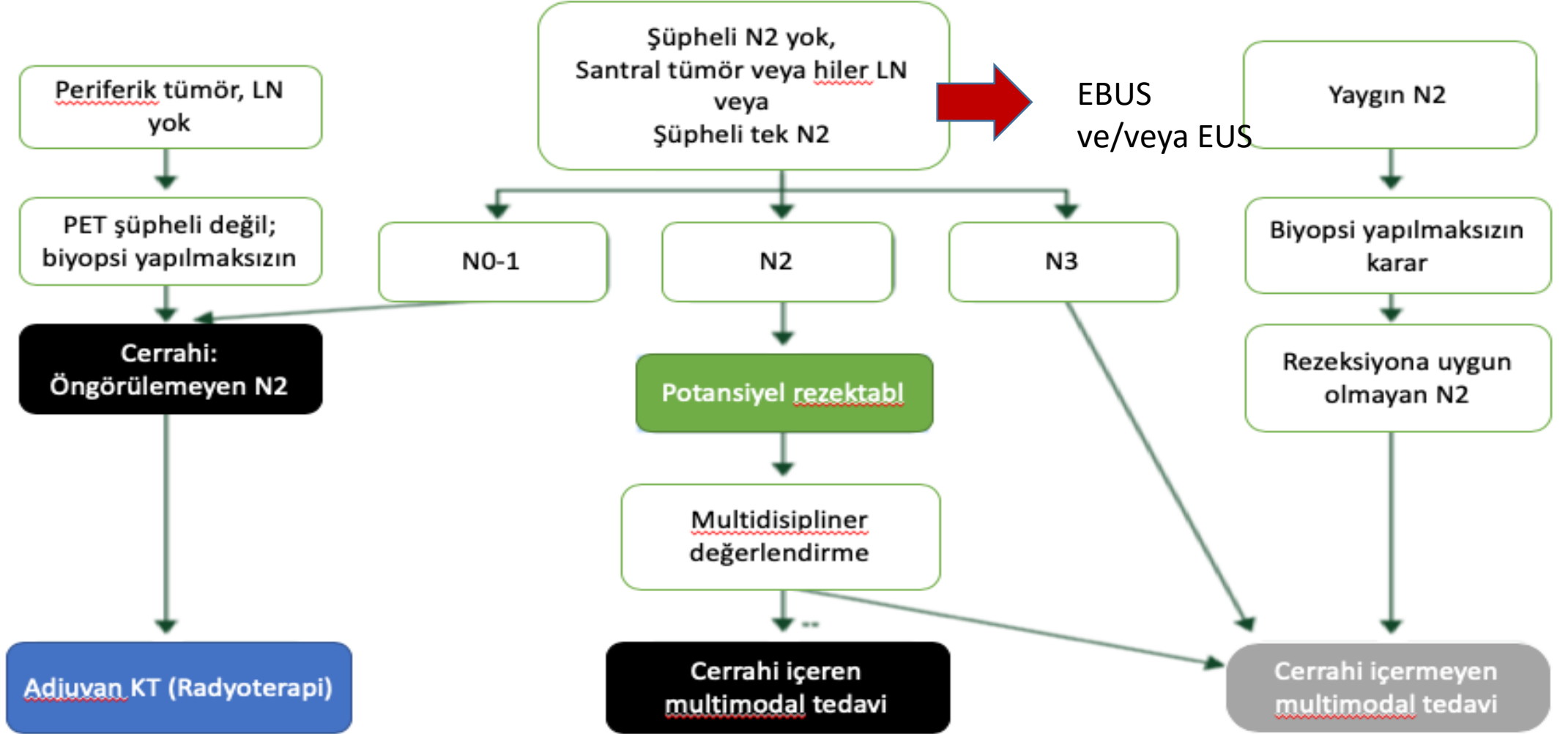
- T3N1 olgular
- Tek istasyon N2
- T4N0 R0 rezeksiyona olduğu düşünölen olgular
- İndüksiyon KT sonrası evresi gerilemiş, pnömonektomi adayı olmayan hasta

Rezeksiyona uygun N2 lerde optimal yaklaşımlar?

- Avrupa Göğüs Cerrahisi Derneğine göre rezektable N2: *Kısa aksı 25 mm den küçük, konglomere olmayan, komşu yapılara invaziv olmayan N2 istasyonu (NCCN'e göre 30mm)*
- İndüksiyon KRT sonrası cerrahi ile PFS anlamlı yüksek ama pnömonektomi olgularından mortalite yüksek!
- İndüksiyon tedavisinden sonra mediasten tutulumu olmayan olgularda prognoz daha iyi
- KT+RT+Cerrahi yaklaşımı ile KT+Cerrahi arasında fark yok
- Mevcut N2 çalışmaları IASCL de belirtilen multiple N1 ile tek istasyon N2 olgularda sağkalım benzerliğini destekleyemeyecek ölçüde heterojen

Evison M, Clive A, Castle L, Helen Powell, Thomas R, Buttery R et al. Resectable Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer; What Is the Optimal Treatment Strategy? An Update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group. doi.org/10.1016/j.jtho.2017.05.023

Lokal ileri KHDK tedavi öneri algoritması



Potansiyel Opere Edilebilir N2 Tümör

Trimodality yaklaşım (Intergroup 0139 trial):

İndüksiyon KRT+Cerrahi vs. KT+RT±Cerrahi

- 396 tane T1-3 cN2 olgu alınmış
- Etoposit+sisplatin+45Gc RT ardından radyolojik yanıt alınan 202 olgu cerrahi, 194 olgu ise tedaviye radyoterapi ile devam etmiş (61Gy)
- Opere olan olguların %76 sında tek-istasyon N2 saptanmış

	KRT+Cerrahi	KRT	P değeri
Toplam sağkalım (ay)	23.6	22	> 0.05
5. yılda progresyonsuz hasta oranı (ay)	%22	%11	0.017
Progresyonsuz sağkalım	12.8	10.5	0.017

Post-hoc analizde lobektomi olan 90 olgunun, benzer demografik özellikteki KRT alan hastalara göre anlamlı sağkalım avantajına sahip olduğu görülmüş (33.6 vs 21.7 ay, p < 0.002)

Potansiyel Opere Edilebilir N2 Tümör

Faz 3 ESPATUE çalışması: İndüksiyon KRT ardından opere olanlar ile definitif KRT ye tamamlanan hastalar karşılaştırılmış

- %32 hasta T4N1, %37 hasta T4N2 ya da evre IIIB olacak şekilde N3 e sahip
- Trimodal tedavide 5 yıllık sağ kalım %44, diğer grupta %40, p=0.34
- Ancak çalışmadaki grup ve sub gruplarda heterojenite oranı yüksek

(ESPATUE). J Clin Oncol. 2015;33(35):4194–4201.

Operable olmayan lokal-ileri KHDAK

- İndüksiyon kemoterapisi verilse bile R0 rezeksiyonun mümkün olmadığı hasta grubunu tanımlar
- Uygun performanstaki hastalarda ilk tercih eş zamanlı KRT
- Multidisipliner konseyde tedavi planı yapılmalı
- Akselere RT programlarıyla günde 2.6-3 Gy dozlar ile başlanan tedavi, tek dozda 60-66 Gy programına göre 5 yıllık sürede %2.5 oranında sağkalım avantajına sahip

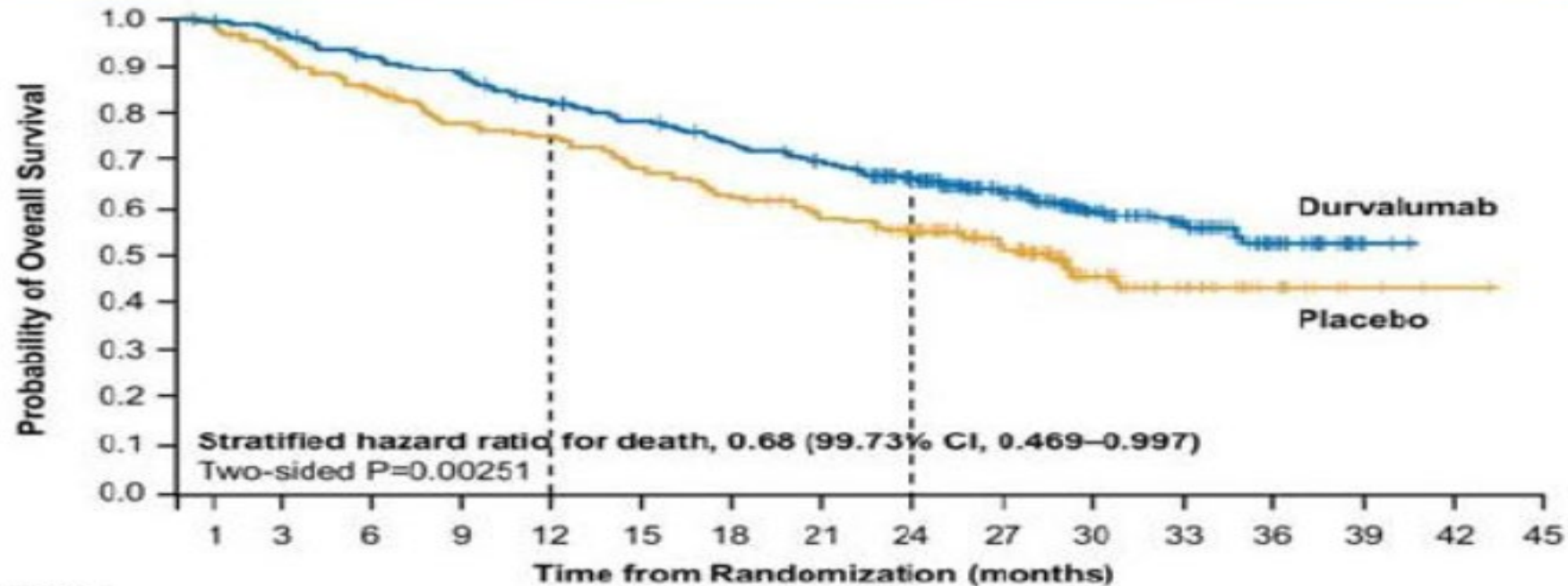
Eş zamanlı ? Ardışık KRT?

- Eş zamanlı kemoradyoterapi, ardışık tedaviden sağkalım olarak daha üstün. (3 yıllık sağkalımda %5.7, 5 yıllık sağkalımda %4.5 avantaj)
- Lokal progresyon açısından eş zamanlı daha üstün iken, uzak metastaz kontrolünde farklılıkları yok
- Grade 3-4 özofagus toksisitesi riski eş zamanlı tedavide daha yüksek. (Relative risk of 4.9 (95% CI, 3.1 to 7.8; P < .001)).
- Eş zamanlı tedavide toplam süre 7 haftayı geçmemeli

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2181-90.

Pasifik çalışması-Sağ kalım

	No. of events/ No. of patients	Median OS (95% CI) months	12-mo OS (95% CI) %	24-mo OS (95% CI) %
Durvalumab	183/476	NR (34.7–NR)	83.1 (79.4–86.2)	66.3 (61.7–70.4)
Placebo	116/237	28.7 (22.9–NR)	75.3 (69.2–80.4)	55.6 (48.9–61.8)



No. at Risk	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Durvalumab	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

*Median duration of follow-up for CS was 25.2 months (range 0.2–43.1)

Reprinted with permission from *The New England Journal of Medicine* ©2018.

CLINICAL ASSESSMENT

PRETREATMENT EVALUATION

INITIAL TREATMENT

Stage IIIB
(T4, N2)
Stage IIIC
(T4, N3)

- FDG PET/CT scan^j (if not previously done)
- Brain MRI with contrast^k
- Pathologic confirmation of N2–3 disease by either:
 - ▶ Mediastinoscopy
 - ▶ Supraclavicular lymph node biopsy
 - ▶ Thoracoscopy
 - ▶ Needle biopsy
 - ▶ Mediastinotomy
 - ▶ EUS biopsy
 - ▶ EBUS biopsy

Contralateral
mediastinal
node negative

Contralateral
mediastinal
node positive
(T4, N3)

Metastatic disease

Ipsilateral
mediastinal
node negative
(T4, N0-1)

Ipsilateral
mediastinal
node positive
(T4, N2)

Definitive concurrent
chemoradiation^{m,r}
(category 1)

[See Treatment for Stage IIIA \(NSCL-6\)](#)

Definitive
concurrent
chemoradiation^{m,r}
(category 1)

Durvalumab^r
(category 1)

Durvalumab^r
category 1

[Surveillance
\(NSCL-15\)](#)

[See Treatment for Metastasis
limited sites \(NSCL-13\) or
distant disease \(NSCL-16\)](#)

Stage IVA,
M1a: pleural
or pericardial
effusion

Thoracentesis or
pericardiocentesis ±
thoracoscopy if
thoracentesis indeterminate

Negative^{aa}

Positive^{aa}

See Treatment according to
TNM stage

Local therapy if necessary (eg,
pleurodesis, ambulatory small catheter
drainage, pericardial window) +
treatment for stage IV disease solitary
site or distant disease [\(NSCL-17\)](#)

^jPET/CT performed skull base to knees or whole body. Positive PET/CT scan findings for distant disease need pathologic or other radiologic confirmation. If PET/CT scan is positive in the mediastinum, lymph node status needs pathologic confirmation.

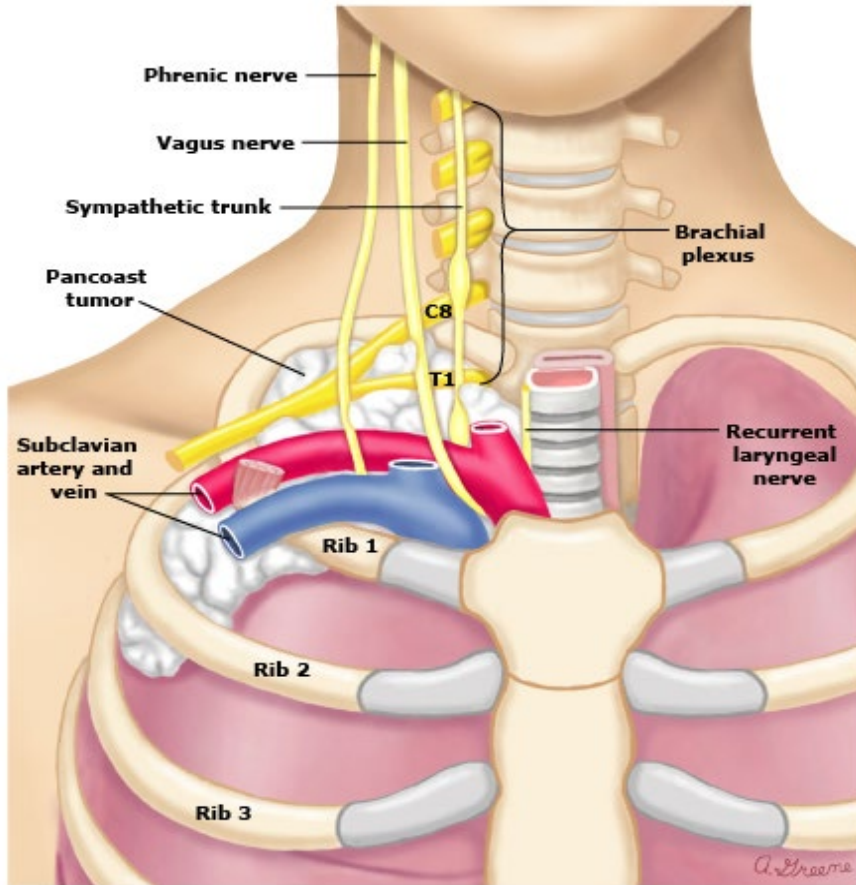
^kIf MRI is not possible, CT of head with contrast.

^mSee [Principles of Radiation Therapy \(NSCL-C\)](#).

^rSee [Chemotherapy Regimens Used with Radiation Therapy \(NSCL-E\)](#).

^{aa}Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are a result of the tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and fluid is non-bloody and not an exudate. If these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

Pancoast tümör: süperior sulkus tümörü: süperior pulmoner sulkus tümörü



Rezeksiyona uygun olmayan olgular

- Ekstratorasik metastaz
- Mediasten lenf bezi varlığı
- T1 üzeri brakial pleksus tutulumu
- Spinal kanal invazyonu ile birlikte vertebral cisim invazyonu
- *Subklavien damar invazyonu*

Süperior sulkus tümörlerinde yaklaşım-ACCP

1. Pancoast tümürlü hastalarda herhangi bir tedaviye başlamadan önce mutlaka doku tanısı konulmalıdır (Seviye 1C).	2. Küratif cerrahi rezeksiyon düşünülen hastalarda MR ile tümörün muhtemel vasküler yapılar veya ekstradural alana invazyonu açısından torasik inlet ve brakial pleksus değerlendirilmelidir (Seviye 1C).
3. Küratif cerrahi rezeksiyon düşünülen hastalarda invaziv mediastinal evreleme ve ekstratorasik görüntülemeler (Kranial BT/MR ve ya tüm vücut PET ya da batın BT ve buna ek olarak kemik sintigrafisi) önerilir. Mediastinal lenf nodu invazyonu ve/veya metastatik hastalık varlığı rezeksiyon için kontrendikasyondur (Seviye 1C).	4. Potansiyel olarak rezektable olan ve iyi performansı olan Pancoast tümürlü hastalarda rezeksiyondan önce preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesi önerilir (Seviye 2B).
5. Rezeksiyon uygulanacak hastalarda tüm çaba komplet rezeksiyon sağlanması üzerine olmalıdır (Seviye 1B).	6. Rezeksiyon uygulanacak hastalarda rezeksiyon genişliğinin etkilenmiş olan göğüs duvarı yapıları ile beraber lobektomi olması (non-anatomik wedge rezeksiyon yerine) önerilir (Seviye 2C).
7. Unrezektable ama non-metastatik iyi performansla sahip hastalarda definitif eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi önerilir (Seviye 2C).	8. Küratif tedavi adayı olmayan hastalarda palyatif olarak radyoterapi önerilir (Seviye 2B).

Detterbeck FC, Jones DR, Rosenman JG. Pancoast tumors. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA et al, eds. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer:an Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 94– 110.

Çıtak N, Metin M Süperior sulkus tümörlerinde güncel yaklaşım Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013; 1 (3): 70-84

8.TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	<p>M1a: Plevral, perikardiyal, karşı akciğer metastazı</p> <p>M1b: Uzak-tek metastaz</p> <p>M1c: Çok sayıda uzak metastaz</p>				IVA	IVA	IVB
T1b					IVA	IVA	IVB
T1c					IVA	IVA	IVB
T2a					IVA	IVA	IVB
T2b					IVA	IVA	IVB
T3					IVA	IVA	IVB
T4					IVA	IVA	IVB

Evre IV hastalık yaklaşımı

- Hastalığın yaygınlığı, **metastaz sayı ve bölgesi**, metastaz ile ilişkili semptom varlığı,
- Skuamoz, nonskuamoz 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 ekspresyonu doğrultusunda tedavi planlanır.



Oligometastatik hastalık (Soliter <3, <5 metastaz)

- Tanı sırasında sınırlı sayıda metastazı olan hastalar
- Tedavi sonrası yanıt- tedaviye dirençli az sayıda metastatik alan
- Oligo-rekürrens: Küratif tedavi sonrası yeni gelişen metastatik alan
- Oligoprogresyon: Sistemik tedavi ile primer ve çoğu metastaz kontrol altındayken belli alan-alanlarda progresyon

CLINICAL PRESENTATION

Advanced
or
metastatic
Disease

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

HISTOLOGIC
SUBTYPE^a

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

Squamous cell
carcinomaTESTING^{hh}

- Molecular testing
 - EGFR mutation testing (category 1)
 - ALK testing (category 1)
 - ROS1 testing
 - BRAF testing
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁱⁱ
- PD-L1 testing (category 1)

- Molecular testing
 - Consider EGFR mutation and ALK testing^{jj} in never smokers or small biopsy specimens, or mixed histology^{kk}
 - Consider ROS1 and BRAF testing in small biopsy specimens or mixed histology
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁱⁱ
- PD-L1 testing (category 1)

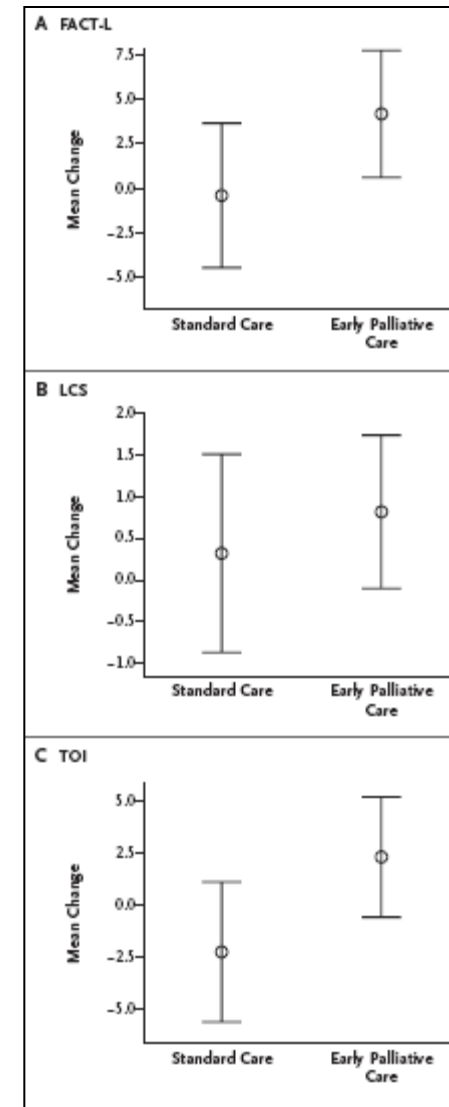
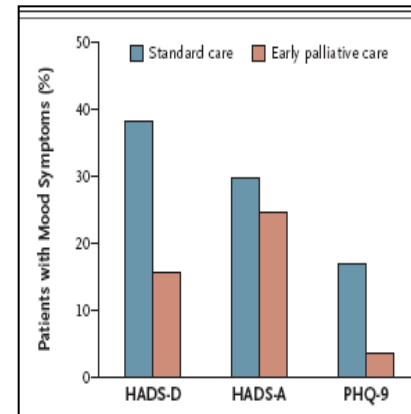
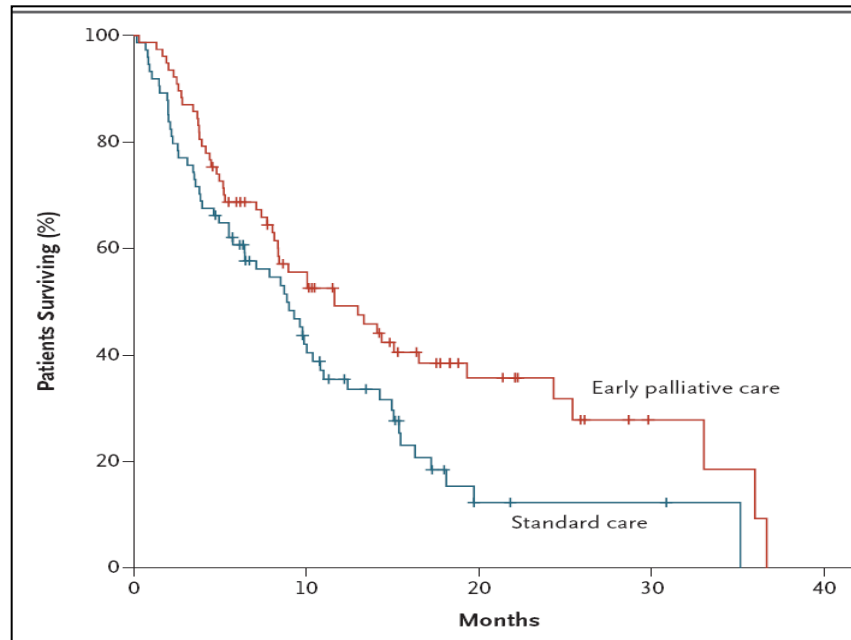
TESTING RESULTS^{hh}

- Sensitizing EGFR mutation positive (see [NSCL-18](#))
- ALK positive (see [NSCL-21](#))
- ROS1 positive (see [NSCL-24](#))
- BRAF V600E positive (see [NSCL-25](#))
- PD-L1 ≥50% and EGFR, ALK negative or unknown (see [NSCL-26](#))
- EGFR, ALK, ROS1, BRAF negative or unknown, PD-L1 <50% or unknown (see [NSCL-27](#))
- Sensitizing EGFR mutation positive (see [NSCL-18](#))
- ALK positive (see [NSCL-21](#))
- ROS1 positive (see [NSCL-24](#))
- BRAF V600E positive (see [NSCL-25](#))
- PD-L1 ≥50% and EGFR, ALK negative or unknown (see [NSCL-26](#))
- EGFR, ALK, ROS1, BRAF, negative or unknown, PD-L1 <50% or unknown (see [NSCL-28](#))

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A., Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H., Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N., Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H., J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.



Palyatif tedavi tanı ile birlikte başlamalı

CLINICAL PRESENTATION

Advanced
or
metastatic
Disease

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

HISTOLOGIC
SUBTYPE^a

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

Squamous cell
carcinomaTESTING^{hh}

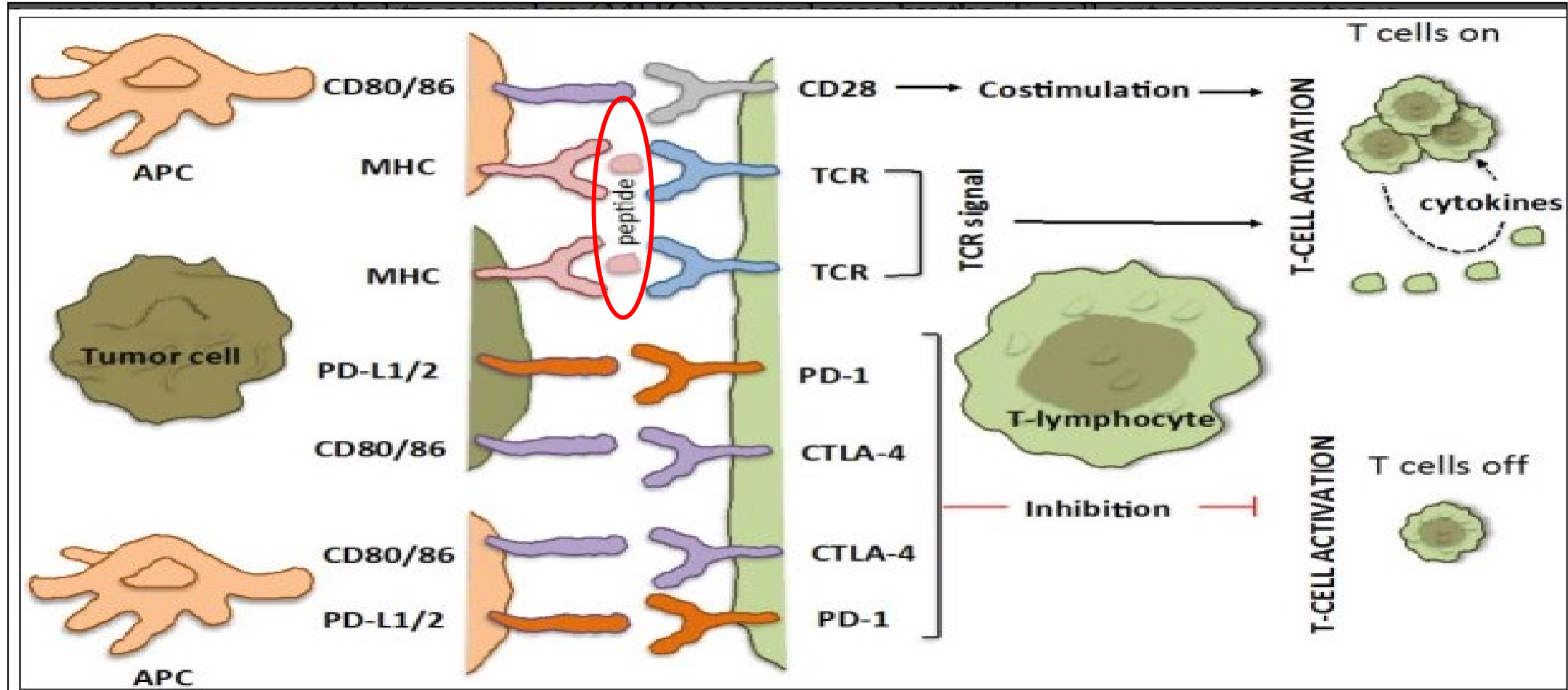
- Molecular testing
 - *EGFR* mutation testing (category 1)
 - *ALK* testing (category 1)
 - *ROS1* testing
 - *BRAF* testing
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁱⁱ
- PD-L1 testing (category 1)

- Molecular testing
 - Consider *EGFR* mutation and *ALK* testing^{jj} in never smokers or small biopsy specimens, or mixed histology^{kk}
 - Consider *ROS1* and *BRAF* testing in small biopsy specimens or mixed histology
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁱⁱ
- PD-L1 testing (category 1)

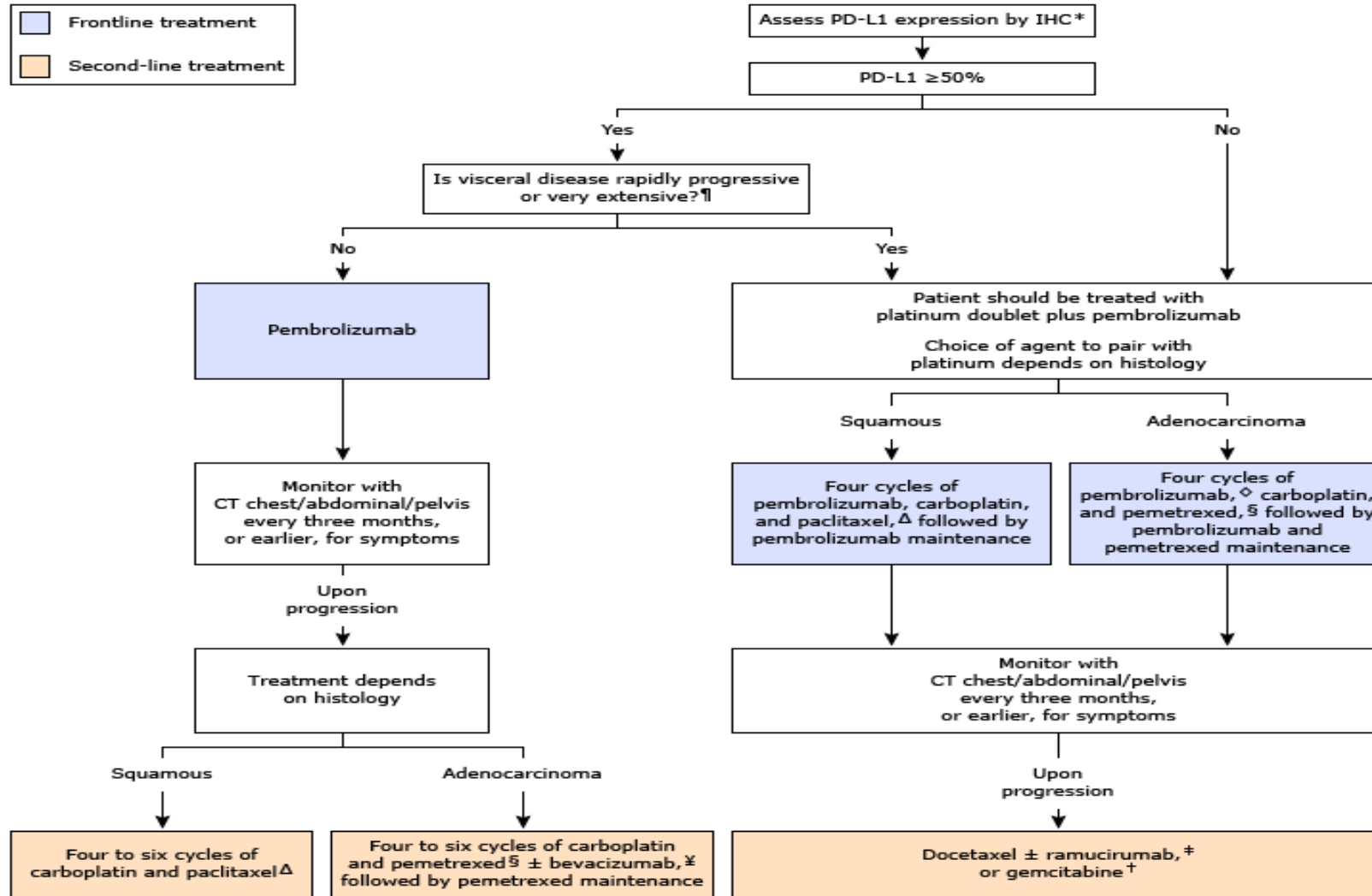
TESTING RESULTS^{hh}

- Sensitizing *EGFR* mutation positive ([see NSCL-18](#))
- *ALK* positive ([see NSCL-21](#))
- *ROS1* positive ([see NSCL-24](#))
- *BRAF* V600E positive ([see NSCL-25](#))
- PD-L1 ≥50% and *EGFR*, *ALK* negative or unknown ([see NSCL-26](#))
- *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* negative or unknown, PD-L1 <50% or unknown ([see NSCL-27](#))
- Sensitizing *EGFR* mutation positive ([see NSCL-18](#))
- *ALK* positive ([see NSCL-21](#))
- *ROS1* positive ([see NSCL-24](#))
- *BRAF* V600E positive ([see NSCL-25](#))
- PD-L1 ≥50% and *EGFR*, *ALK* negative or unknown ([see NSCL-26](#))
- *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, negative or unknown, PD-L1 <50% or unknown ([see NSCL-28](#))

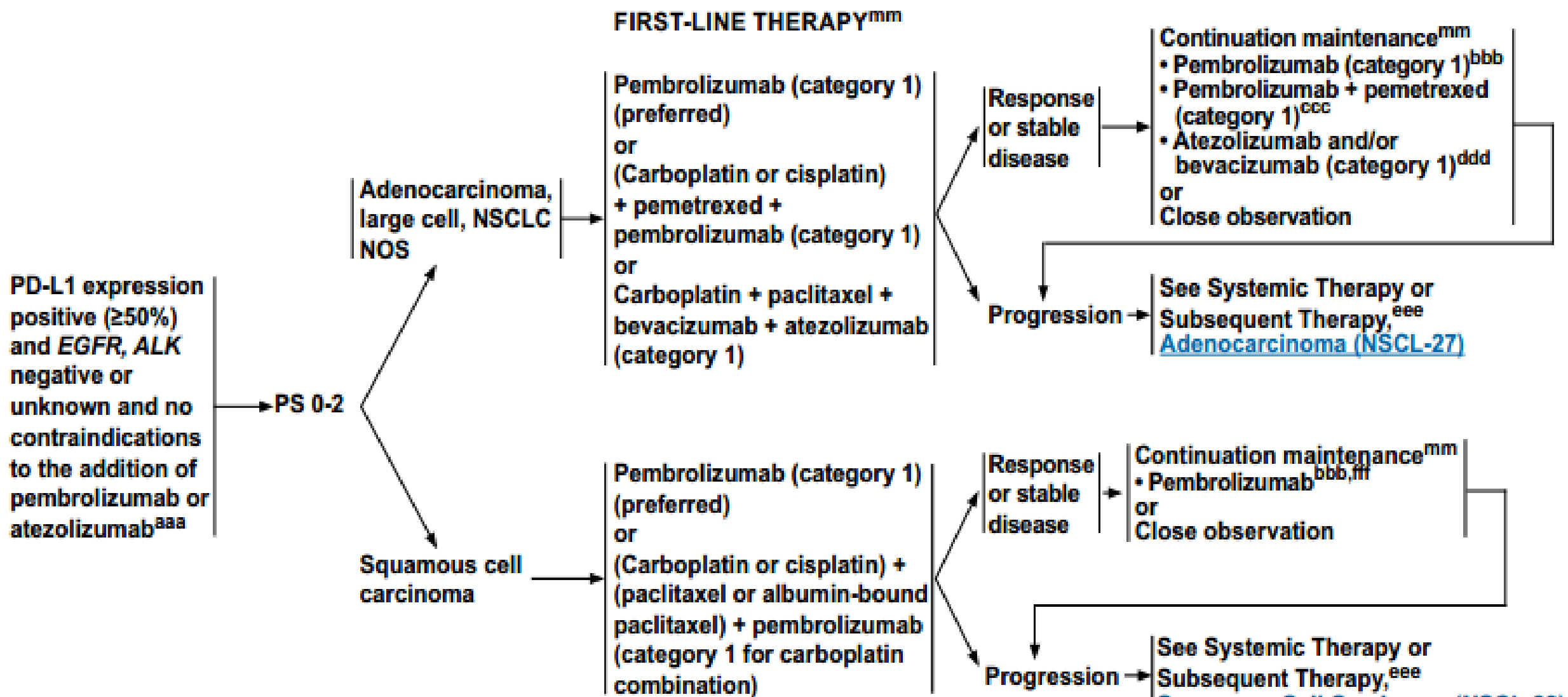
T-hücre, antijen sunan hücre ve tümör hücre ilişkisi



Hedeflenebilir mutasyonu olmayan hastada yaklaşım



PD-L1 EXPRESSION POSITIVE (≥50%)^{hh}



Özetle

- Akciğer kanserli hasta yönetimi uzmanlık alanımızın en önemli konularından biridir
- Hastanın tanısından itibaren göğüs hastalıkları uzmanının tüm süreçte ve tüm evrelerde takım lideri olarak yetkinliği tam olmalıdır.

Teşekkür ederim

ulku.yilmaz@sbu.edu.tr

Ne zaman cerrahi ?

- >15 mm pür buzlu cam nodül
- C/T >0.25
- Solid predominant nodül

