

## Bölüm 7

# EVRE-III KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPİ/KEMORADYOTERAPİ TEDAVİSİ

Elanur KARAMAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Akciğer kanseri kadınlar ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Hastaların yaklaşık %80'i küçük hücreli dışı histolojide olup, üçte biri bölgesel hastalık evresinde yakalanmaktadır. Erken evrede cerrahi ve lokal tedaviler, metastatik aşamada ise sistemik tedaviler ön plan çıkmaktadır. Evre-III hastalığın tedavisi ise karmaşık olup, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kemoradyoterapi ve immünoterapiyi içeren, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir süreci kapsamaktadır<sup>1,2,3</sup>.

Tanı ve tedavi yöntemlerinde gelişmelere karşın akciğer kanserinde sağkalım henüz istenilen seviyelere ulaşamamıştır. Operasyona uygun olmayan, lokal ileri hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %10-15'tir<sup>4</sup>.

### EVRE-III AKCİĞER KANSERİ NEDİR?

Akciğer kanseri evrelemesinde 2017'de yeniden düzenlenmiş 8. TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Evre-III hastalık; Evre-IIIA ( $T_{3-4}N_1M_0$ ,  $T_{1-2}N_2M_0$ ), Evre-IIIB ( $T_{3-4}N_2M_0$ ,  $T_{1-2}N_3M_0$ ) ve Evre-IIIC ( $T_{3-4}N_3M_0$ )'e ayrılmaktadır. Lokal ileri hastalık  $T_3N_1M_0$  dışı tüm Evre-IIIA, Evre-IIIB ve Evre-IIIC hastalığı kapsamaktadır.

### 2.REZEKTABLE EVRE-III HASTALIK TEDAVİSİ;

Evre-III hastalıkta standart cerrahi tedavi yapılabilecek hasta grubu Evre-IIIA  $T_3N_1M_0$ 'dir. Evre-IIIA'da özellikle bulky  $N_2$  hastalık dışındaki vakalarda ilk planda definitif tedavi olarak cerrahi gündeme gelebilirken bulky  $N_2$  ve  $N_3$  hastalıkta öncelikle neoadjuvan tedaviler ile tümör küçültüldükten sonra cerrahi düşünülmelidir. Cerrahiye uygun olan ancak yüksek sigara içimi ve komorbiditeleri

<sup>1</sup> Tıbbi Onkoloji ve İç Hastalıkları Uzmanı, drelanurkaraman@gmail.com  
T.C. Sağlık Bakanlığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Rize

uygun olan hastalara cerrahi şansı tanınmalıdır. Rezektable lokal ileri Evre-III hastalarda, 2-4 siklus indüksiyon kemoterapisi yalnızca cerrahiye göre sağkalımı arttırmakta ve ölüm oranını azaltmaktadır. Neoadjuvan tedaviler sonrası sağkalımı arttırdığı için lobektomi uygulanmalı, pnömonektomiden kaçınılmalıdır.

Bulky veya N<sub>3</sub> hastalığı ve santral kitlesi olanlarda rezektabilite şansı düşük olması nedeniyle cerrahi dışı küratif tedavi programına alınmalıdır. Performans statüsü iyi, kilo kaybı az olan lokal ileri hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi (2-4 kür platin bazlı doublet kemoterapi 60-66Gy) tercih edilmelidir.

Evre-III hastalarda hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Definitif tedaviler sonrası küçük rezidü kitlesi kalanlarda konsolidasyon kemoterapisinin etkinliği gösterilememiş olup, immünoterapötik ajanlar (anti-PD-1; durvalumab) etkin bulunmuştur. İmmünoterapilerin metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin önüne geçtiği bu günlerde, Evre-III hastalar için de çalışmalar yapılmaktadır.

#### KAYNAKLAR:

- Martini N., Bains M.S., Burt M.E., et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Jan; 109(1):120-9
- Abeloff M., Armitage J., Niederhuber J., Kastan M., McKenna W. (4th edition). Abeloff's Clinical Oncology. 2008
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara 2017. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014>
- Higgins K., Chino J.P., Marks L.B., et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Dec 1; 75(5):1462-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.069
- Thomas M., Rube C., Hoffknecht P., et al. German Lung Cancer Cooperative Group. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Jul; 9(7):636-48. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70156-6
- Albain, K.S., Swann, R.S., Rusch, V.W., et al. (2009). Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*, 374(9687), 379–386. doi:10.1016/s0140-6736(09)60737-6
- Robinson L.A., Wagner H.Jr, Ruckdeschel J.C.; American College of Chest Physicians. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 123:202S
- Robinson L.A., Ruckdeschel J.C., Wagner H.Jr, Stevens C.W.; American College of Chest Physicians. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) *Chest.* 2007; 132:243S
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2019-January 18, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
- Mountain C.F. Expanded possibilities for surgical treatment of lung cancer: survival in stage IIIA disease. *Chest.* 1990; 97(5), 1045-51. doi:10.1378/chest.97.5.1045

- Perez C.A., Pajak T.F., Rubin P., et. al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group, *Cancer*. 1987, vol. 59 (11):1874-1881
- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995, vol. 311 (7010):899-909
- Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, et. al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):473-83
- Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E., et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 1994 Mar;10 Suppl 1:S239-44
- Sause W., Kolesar P., Taylor S. IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*. 2000 Feb;117(2):358-64
- Song W.A., Zhou N.K., Wang W., et. al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomised control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):510-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181cd3345
- Albain K.S., Rusch V.W., Crowley J.J., et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus estradiol radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1880-92
- Aupérin, A., Le Péchoux, C., Rolland, E., et. al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 2010; 28(13), 2181–2190. doi:10.1200/jco.2009.26.2543
- Fournel P. RTOG 94-10: Keenly Awaited Results Validating the Best Therapeutic Strategy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 103, Issue 19, 5 October 2011, Pages 1425–1427. doi: 10.1093/jnci/djr348
- O'Rourke N., Roqué I., Figuls M., et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3
- Vokes E.E., Herndon J.E. 2nd, Kelley M.J., et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1698-704
- Rusch V.W., Giroux D.J., Kraut M.J., et. al. (2007). Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *Journal of Clinical Oncology*, 25(3), 313–318. doi:10.1200/jco.2006.08.2826
- Schaake E.E., Kappers I., Codrington H.E., et. al. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2731-8. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4882

- Rizvi N.A., Rusch V., Pao W., et. al. Molecular Characteristics Predict Clinical Outcomes: Prospective trial correlating response to the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib with the presence of sensitizing mutations in the tyrosine binding domain of the *EGFR* gene. *Clin Cancer Res.* 2011 May 15;17(10):3500-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2102
- Bradley J.D., Hu C., Komaki R.U., et. al. Long-Term Results of RTOG 0617: A Randomized Phase 3 Comparison of Standard Dose Versus High Dose Conformal Chemoradiation Therapy +/Cetuximab for Stage III NSCLC. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 99(2), S105.
- Spigel D.R., Hainsworth J.D., Joseph M.J., et. al. Randomized phase 2 trial of pemetrexed, pemetrexed/bevacizumab, and pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *Cancer.* 2018 May 1;124(9):1982-1991. doi: 10.1002/cncr.30986
- Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., et. al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):187-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0
- Senan S., Brade A., Wang L.H., et. al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):953-62. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8824
- Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., et. al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoal709937