

AKCİĞER KANSERİNDE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM UZLAŞI RAPORU



TAKD
TÜRK AKCİĞER KANSERİ DERNEĞİ 2003

AstraZeneca 

AstraZeneca ile Türk Akciğer Kanseri Derneği işbirliğiyle hazırlanmıştır.

AstraZeneca ile TAKD işbirliği ile hazırlanmıştır.

TAKD
TÜRK AKCİĞER KANSERİ DERNEĞİ 2003

AstraZeneca 



Editör

Prof. Dr. ERDEM GÖKER

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir
Türk Akciğer Kanseri Derneği Yönetim Kurulu Başkanı*

Katkıda Bulunan Yazarlar (alfabetik sırayla)

Prof. Dr. BÜGE ÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. DENİZ NART

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir
Türk Akciğer Kanseri Derneği Yönetim Kurulu Üyesi*

Prof. Dr. İLKNUR AK SİVRİKOZ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. MERAL GÜLHAN

*Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum
Türk Akciğer Kanseri Derneği 2. Başkanı*

Prof. Dr. NALAN AKYÜREK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. ÖZGÜR SAMANCILAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir

Prof. Dr. RECEP SAVAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. TÜRKKAN EVRENSEL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. UĞUR SELEK

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. ÜLKÜ YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

“Raporun içeriği tamamen Türk Akciğer Kanseri Derneği tarafından oluşturulmuştur.”

ÖNSÖZ

Türk Akciğer Kanseri Derneği (TAKD) kuruluşu ve yapılanması, akciğer kanserinin tanı-tedavi ve izleminde, tıbbın değişik uzmanlık alanlarının birlikte çalışmasının hedeflenmesi üzerinedir. Bu çoklu uzmanlık alanları arasındaki ilişkinin, karşılıklı olmaya dayalı ve tamamlayıcı olması gerekmektedir.

Derneğimizin ilk kuruluş yıllarında, dört temel klinik uzmanlık alanı ve yan dalların katılımı ile oluşturulacak bir yönetim biçimi oluşturuldu. Aslında, bu yapılanma multidisipliner konseyin yapılanmasının bir yansımasıdır. Dernek politikaları da aynen günlük klinik pratiğimizde olduğu gibi multidisipliner konsey gibi oluşturulmaktadır.

Akciğer kanserinin tipi ne olursa olsun, son yıllarda farklı koruyucu, tanısal, tedavi edici ve izlem yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlere olan farkındalık ve kullanımlarının uyum içinde yapılabilmesi için multidisipliner yaklaşımın önemi çok artmıştır. İşte bu nedenle de, multidisipliner bileşenlerden herhangi bir uzmanlık alanına ulaşamamış hastanın tedavisi eksik kalmıştır diyoruz. Bu eksikliği tamamlamak için, elbirliği ile çalışmamız birinci önceliğimizdir.

AstraZeneca Türkiye'nin koşulsuz desteği ile oluşturulan bu kitap ile multidisipliner yaklaşım ve kuralları tekrar anımsatılmaktadır. TAKD olarak, doğrudan kuruluş felsefemizi oluşturan multidisipliner yaklaşımı anlatmaya çalışan ve tanı/tedavi/izlem algoritmalarını multidisipliner olarak özetleyen bu kitaptan yarar göreceğinizi umut ediyorum.

Dr. Erdem Göker

TAKD Yönetim Kurulu Başkanı (2019-2021)

ÖZET

Klinik uygulamada, hasta yolculuğunun birçok branşı ilgilendirdiği hastalıklarda, farklı uzmanlık alanlarının uzlaşısı ile aldığı kararlar, başta etkilenen hasta olmak üzere tüm paydaşlar için önemli yararlar sunar. Bu yararlar, toplumda etki alanı geniş ve sonuçları ciddi olan, bununla birlikte güncel bilgilerin baş döndürücü bir hızda artarak “ortak akıl”a daha fazla ihtiyaç duyulduğu onkolojik hastalıklarda daha da belirgin hale gelir. Akciğer kanseri, hasta ile ilgili kararların multidisipliner kurul oluşturularak bir uzlaşısı ile alınmasıyla sağkalımın artırdığı gösterildiği hastalıklardan biridir. Bu etkinlik avantajının yanı sıra, multidisipliner kurul yaklaşımı benimsenmesi, kuşkusuz hastalar için diğer tedavi yöntemlerinden daha güvenli, uygun ve ekonomik bir seçenek oluşturur.

Multidisipliner kurullar, tanı öncesinde, tanı esnasında ve tedavi sırasında çeşitli görevler üstlenir. Bu kurullar aracılığıyla ulusal veri tabanları veya kanser kayıt sistemleri için olguların belirlenmesi, sonuçların epidemiyolojik açıdan analiz edilmesi, tedaviye erişimdeki eşitsizliklerin ortaya çıkarılması ve hasta sonuçlarını etkileyebilecek olası organizasyonel faktörlerin belirlenmesi için imkan tanır. Tanı aşamasında her olgu, kişiselleştirilmiş bir tanı ve tedavi planının sağlaması için multidisipliner bir ekip içinde tartışılır. Tanı prosedürleri için standart algoritmalar, güncel rutin uygulamada tanımlanmalıdır. Multidisipliner ekiplerin tanı odaklı oturumlarının konusu, ilk değerlendirilenler, histolojik tanıya sahip olanlar, cerrahi sonrası geribildirimler vb. başlıklara ayrılmalıdır. COVID-19 pandemisi sırasında, tanı aşamasında ortaya çıkan gecikmeler, uygun düzenlemelerle ortadan kaldırılabilmektedir. Tedavi aşamasında ortaya çıkan riskler de, biraz daha fazla özenle azaltılmıştır. Daha fazla moleküler test ve hedefe yönelik tedavilerin daha yaygın kullanılması bu risklerin azaltılmasına katkıda bulunmuştur.

Akciğer kanseri tanısını alan her hastanın tedavi yöntemi, tedavinin herhangi bir aşamasında görev alacak dört ana klinik disiplin, yani göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji uzmanlarının mutlak uzlaşısı ile belirlenmelidir. Herhangi bir disiplindeki uzman eksikliği veya tedaviye erişimdeki zor koşullar, bu uzlaşmadan kaçınmanın nedeni olarak gösterilmemelidir. Bu açığın kapatılması için çaba gösterilmesi gerekmektedir. Bu çabalara yol göstermesi açısından, COVID-19 pandemisi sırasında, multidisipliner konseyler önce toplanamamış, ancak kısa zamanda, fiziksel toplanma elektronik ortamda toplanmaya dönüştürülerek konseyler yine düzenli hale getirilmiştir. Bu örnekten yola çıkılarak, pandemi sonrası dönemde de, ilgili dal uzman eksikliği konseylerin oluşturulması için engel oluşturmayacağı ortaya konmaktadır. Eksik veya yanlış tedaviye başlanması, etkin tedavinin daha da gecikmesine yol açacaktır. Hiçbir hastanın tedavisi, koşullar ne olursa olsun, ilgili uzman görüşü olmaksızın başlanmamalıdır. Hastaya ait değişkenlerin objektif tanımlamalara göre bildirilmesi ve tedavinin planlanması, söz edilen disiplinlerdeki uzmanların ortak kararı ile olması mutlak şarttır.

Multidisipliner kurul üyelerinin olgular üzerinde uzlaşmış bir karar almalarını sağlamak için en kritik bileşenlerden biri standardize formlar ile hazırlanmış yeterli klinik bilgidir. Bu nedenle kurul üyelerinin toplantılara hazırlanmaktan kaçınmaması gerekir. Multidisipliner ekibin zaman ayırması beklenen durumlardan biri de toplantıya katılımıdır; toplantılarda ilgili her bir branştan temsilci olması önemlidir. Bu katılım teknolojik imkanların elverdiği ölçüde bazen uzaktan bazen de “mini-kurul”lar ile gerçekleştirilebilir. Son olarak, ekip üyelerinin birbirleriyle uyumu, iletişimi ve moderatörlük gibi kavramların esaslarının belirlenmesi ekip çalışmasının ve kurulun verimini artıracaktır. Bu sayede objektif bulgulara dayanan farklı seçeneklerin hastaya tarafsız ve anlaşılır bir şekilde aktarılması da sağlanabilir.

1. Akciğer Kanserinin Genel Görünümü

1.1 Epidemiyoloji ve Toplumsal Yük

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2018 yılı kanser istatistiklerine göre, akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür ve yıl içinde 2 milyondan fazla kişi (tüm kanserlerin %11,6'sı) akciğer kanseri tanısı almıştır. Erkeklerde %14,5 ile birinci, kadınlarda ise %8,4 ile meme kanseri ve kolorektal kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri içinde de tüm dünya nüfusuna bakıldığında ilk sıradadır (1,8 milyon kişi, %18,4). Erkeklerde %22,0 ile birinci, kadınlarda %12,8 ile meme kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Ülkelere göre epidemiyolojik farklılıklar mevcuttur. Sigara ile iyi mücadele eden gelişmiş ülkelerde, erkeklerde dünya ortalamasının altında, kadınlarda dünya ortalamasının üstünde sorun oluşturur. Örneğin ABD'de görülme sıklığında erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra 2. sıradadır. Ülkemizde ise DSÖ 2018 raporuna göre yılda 34.703 (%16,5) yeni akciğer kanseri tanısı konmuştur. Görülme sıklığı erkeklerde 29.405 (%24,7) yeni olgu ile 1., kadınlarda ise 5.298 (%5,8) yeni olgu ile 5. sıradadır. Türkiye'de insidans oranı yüz binde 36,9 ile dünya sıralamasında 9. iken, erkeklerde yüz binde 70,6 ile Macaristan ve Sırbistan'dan sonra dünya üçüncüsüdür.

Akciğer kanserinin moleküler epidemiyolojisi incelendiğinde ise bu konudaki bilgiler ABD ve Japonya'da yürütülen iki büyük genom çalışmasından (Kanser Genom Atlas Çalışması ve Japonya Akciğer Kanseri Moleküler Epidemiyolojisi Çalışması) elde edilmiştir. Bu verilere göre, adenokanserli olgularda EGFR mutasyonu oranı beyaz ırka kıyasla Asyalılarda daha yüksek, diğer mutasyonlar ise beyaz ırkta daha yüksek oranda bulunmuştur. Yassı hücreli kanserlerde ise tüm mutasyonların beyaz ırkta daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Akciğer kanseri, en sık görülen ve en çok öldüren kanser olması nedeniyle sosyoekonomik yükü de en fazla olan kanserdir. Avrupa Birliği'ne bağlı 27 ülkenin 126 milyar avro yıllık kanser harcaması içinde %15 (18,8 milyar avro) ile birinci sırayı akciğer kanseri almaktadır. ABD'de Medicare sistemi üzerinden değerlendirildiğinde ise bu oran %20'dir. Yine ABD'de yakın zamanda yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre kansere bağlı yılda yaklaşık 95 milyar dolarlık kazanç kaybının 21,3 milyar doları akciğer kanserine aittir. Kansere bağlı toplam yaşam yılı kaybı ise yaklaşık 8,8 milyon yıl olup bunun 2,2 milyonu akciğer kanseri nedeniyle.

1.2 Etiyolojisi/Risk Faktörleri ve Tarama

Akciğer kanseri %85-90 oranında sigara içenlerde görülür. Sigara dumanına maruziyet en önemli etiyolojik nedendir. Sigara içen kişilerde akciğer kanseri riski içmeyenlere göre ortalama 12-36 kat fazladır. Bu oran kişilerin sigaraya başlama yaşı, içme süresi ve miktarı ile ilişkili olarak değişiklik gösterir. Ortalama 20 paket-yıl sigara öyküsü olan kişilerde risk artışı önemli düzeydedir.

Sigara içmeyenlerde ise en sık neden, pasif sigara dumanı ve ev içi radon gazına maruziyettir. Pasif sigara dumanına maruziyet ile ortalama %25 risk artışı söz konusudur. Özellikle çocukluk döneminde maruziyet önemlidir. Uranyum parçalanma ürünü olan radon iyi tanımlanmış bir solunumsal karsinojendir. Bazı bölgelerde doğal ortamdan, toprak ve kayalardan ortama salınıp, havalandırması iyi olmayan mekanlarda birikebilir. Bunun dışında mesleki ortamda karsinojen madde maruziyeti (asbest, uranyum, arsenik, nikel, krom vb.) ve uzun süren yoğun dış ortam hava kirliliğine maruziyet de akciğer kanseri riskini artırır.

Solunum yolu karsinojenlerine maruziyet, akciğer kanseri gelişimi için herkeste aynı düzeyde risk oluşturmaz. Sigara içenlerin yaklaşık %15'i akciğer kanseri olmaktadır. Aile bireylerinden birisinde kanser tanısı öyküsü olan kişilerde daha çok akciğer kanseri gelişmesi ve bazı ailelerde birden fazla kişide akciğer kanseri geliştiğinin fark edilmesi ile dikkatler akciğer kanserinde genetik yatkınlığa çevrilmiştir. Karsinojen maddeleri metabolize eden gen sisteminde ya da tamir genlerinde mevcut bazı varyasyonlar akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Çok sayıda gen üzerinde çalışmalar sürmektedir. En iyi tanımlanmış olanlar karsinojenleri aktive eden CYP1A1 gen polimorfizmi ve karsinojenleri detoksifiye eden glutatyon-S-transferaz enzim eksikliğidir.

Akciğer kanseri taramasında bugün için etkinliği gösterilmiş tek yöntem düşük doz bilgisayarlı tomografi (BT) ile yıllık taramadır. Bu yöntemin akciğer kanseri mortalitesini %20 azalttığı ilk kez 2011 yılında yayımlanan ve ABD'de yapılan NLST çalışmasıyla gösterilmiştir. Daha sonra yapılan küçük çaplı Avrupa çalışmaları olumsuz bulgular ortaya koysa da, 2018 yılında yayımlanan büyük ölçekli NELSON çalışmasında ilk çalışmayı destekler nitelikte erkeklerde mortalitenin %26 oranında azaltıldığı bildirilmiştir. Bu gelişmeyle birlikte düşük doz BT kullanma eğilimi giderek artmış, ancak Türkiye dahil birçok ülkede henüz kitle tarama yöntemi olarak uygulamaya girmemiştir. Yaygınlaşmamasındaki nedenler arasında yüksek yalancı pozitiflik başta gelmektedir. Ayrıca, en uygun risk grubunun ve en uygun yöntemin belirsizliği, pozitif tarama saptanan olgunun yönetimindeki güçlükler, aşırı tanı, radyasyon riski gibi netlik kazanmamış sorunlar sıralanabilir. Yalancı pozitifliği azaltmak üzere düşük doz BT'nin biyobelirteçlerle kombine edilmesine yönelik çalışmalar sürmekte ve ümit vadetmektedir.

Epidemiyolojik ve Toplumsal Açıdan Multidisipliner Yaklaşımın Önemi

Multidisipliner kurulların oluşturulması, ulusal veri tabanları veya kanser kayıt sistemleri için olguların belirlenmesini kolaylaştırır. Bu tip kayıt sistemlerinde evre, performans durumu, histolojik tip, moleküler özellikler, tedavi ve sonlanım ile ilgili tüm veriler girilebilir. Bu da akciğer kanserindeki sonuçların epidemiyolojik açıdan analiz edilmesi, tedaviye erişimdeki eşitsizliklerin ortaya çıkarılması ve hasta sonuçlarını etkileyebilecek olası organizasyonel faktörlerin belirlenmesi için imkan tanır. Bu kurullar ayrıca klinik araştırmalar için uygun olan hastaların belirlenmesi ve çalışmalara alınmasına da aracılık edebilir.

2. Akciğer Kanserinde Tanı

Akciğer kanserinin histopatolojik tanısı için seçkin örnek, rezeksiyon materyalidir. Bununla birlikte olguların ancak %20 kadarı primer cerrahi ile tedaviye uygun olduğundan, geri kalan %80'lik bölümünde tanının küçük biyopsi örneği ile konması gereklidir. Patolojik tanıda birinci öncelik, hastalık küçük hücreli mi, yoksa küçük hücreli dışı bir tip mi ayrımının yapılmasıdır. Bu ayırmadan sonra, alınan örnekte gerekli immünohistokimyasal ve moleküler testlerin yapılması aşamasına geçilebilir. Küçük biyopsi örneği; hastalığın tanı ve evrelemesi için minimum işlem ile alınan, immünohistokimya ve moleküler çalışma için yeterli, en az 1 mm³ dokudur. Genetik konusunda gelişmeler, her geçen gün yeni moleküler testleri gündeme getirmekte, evre IIIB ve IV hastalarda tedavi gruplarının belirlenmesi için gerekli olan 'yeterli doku' daha fazla önem kazanmaktadır. Alınan doku morfolojik değerlendirme, immünohistokimya ve genetik belirteçlerin değerlendirilmesi için yeterli olmalıdır. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubunda değerlendirilmesi gereken belirteçler; tüm non skuamöz akciğer kanserli olgularda EGFR, ALK ve ROS 1; bu belirteçlerin negatif bulunması durumunda, BRAF, MET, RET, ERB B2 (HER2), KRAS mutasyonlarıdır. Skuamöz hücreli karsinom varlığında, genetik değerlendirme klinisyen kararına bırakılmıştır. Sürücü mutasyonu olan hastada relaps gelişmesi durumunda EGFR mutant hastada T790M mutasyonu bakılması önerilmektedir. Tüm bu testlerin ötesinde, NGS (Next Generation Sequencing) yöntemleri ile çok daha fazla gen mutasyonuna da bakılması uygun koşullarda önerilmektedir.

Taniya gitmek için seçilecek olan uygun yöntem; primer tümörün boyut ve lokalizasyonuna, mediastinal invazyonun radyolojik bulgularının olup olmamasına, klinik olarak şüphe edilen hücre alt tipine göre belirlenir. Söz konusu lezyon küçük hücreli dışı akciğer kanserini (KHKDAK) düşündürüyorsa yaklaşım olası evre doğrultusunda belirlenir. Şüpheli lezyonun Evre I (T1a-cN0M0) olduğu olgularda uzak metastaz şüphesi düşük olması nedeniyle cerrahi yaklaşım önerilirken, santral tümörlerde, N2 ve N3 tutulum riski orta veya yüksek olan hastalarda mediastinal evreleme yapılır. Supraklaviküler veya skalen, aynı ya da karşı tarafta N3 düzeyinde tutulum varsa, biyopsi için mediasten yerine bu lenf bezleri tercih edilmelidir.

Akciğer kanserli hastada sağkalımın başlıca göstergesi hastalığın tanı sırasındaki evresidir, bu nedenle doğru evreleme hasta yaklaşımının en önemli bileşenidir. Tümörün yaygınlığı tedavi kararını belirleyen en önemli faktörlerin başında gelir. Akciğer kanserli hastalarda temel yaklaşım; mediastenin evrelenmesini ve toraks dışı evreleme için evreleme yöntemlerini, öykü ve fizik muayene, görüntüleme, minimal invaziv teknikler ve invaziv cerrahi tekniklerini içermektedir.

2.1 Santral Yerleşimli Lezyonlara Tanısal Yaklaşım

Son yıllarda endoskopik teknikler akciğer kanserinin tanı ve evrelemede en seçkin yöntemler olmuştur. Mediastinoskopiye göre mortalite, morbidite ve maliyet etkin olan bu yöntemler yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Fiberoptik Bronkoskopi

Nodal evreleme tedavi kararı ve seyrini etkilemeyecek ise santral lezyonu olan tüm hastaların fiberoptik bronkoskopi ile değerlendirilmesi gereklidir. Bronkoskopinin tanısal verimliliğini artırmak, tümörün histopatolojik tanısını koymak ve genotipik değerlendirme için yeterli doku elde etmek için en az 5 adet biyopsi alınması önerilmektedir. İşlem sırasında kriyobiyopsi planlanıyorsa tanı ve genetik değerlendirme için 2 adet biyopsi alınması yeterlidir. Bronkoskopik yaklaşımda, görüntüleme yöntemleri ile patolojik olarak görüntülenen; sağ ve sol üst paratrakeal, subkarinal lenf bezi varsa konvansiyonel transbronşiyal ince iğne aspirasyon (TBİA) biyopsisi denenebilir.

Endobronşiyal Ultrasonografi Eşliğinde Transbronşiyal İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Bu yöntem mediastinal evrelemede BT ve pozitron emisyon tomografisine (PET) göre üstün bir yöntemdir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi için cerrahi dışı yöntemler ile ulaşılabilen lenf bezi istasyonu sayısını artırma olanağı sağlayan etkin bir yöntemdir. Hızlı hasta başı değerlendirme olanağı yok ise, EBUS-TBİA ile tanı için üç, genetik değerlendirme de planlanacaksa dört biyopsi alınması önerilmektedir.

2.2 Periferik Yerleşimli Lezyonlara Tanısal Yaklaşım

Periferik akciğer lezyonları için yapılan konvansiyonel bronkoskopide, bronkoskopun distale ilerletilememesi, bronkoskop ve biyopsi gereçlerinin yönlendirilmesindeki zorluklar ve biyopsi gereçlerinin lezyona ulaşip ulaşmadığının doğrulanamaması gibi sorunlar daha invaziv girişimleri kaçınılmaz kılmaktadır. Periferik akciğer lezyonlarında floroskopi kılavuzluğunda bronkoskopi, ultrathin bronkoskopi, radyal endobronşiyal ultrasonografi ve navigasyonel bronkoskopi veya bu yöntemlerin kombinasyonu gibi yeni teknikler geliştirilmiştir.

Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi:

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi görüntüleme yöntemleri eşliğinde (sıklıkla tomografi, göğüs duvarına bitişik lezyonlarda ise ultrasonografi) hedef dokudan aspirasyon veya biyopsi yapılması esasına dayanır. Bu yöntem sıklıkla periferik yerleşimli lezyonların tanı için, lezyona fiberoptik bronkoskopi ve EBUS ile ulaşılmadığında kullanılır. İşlemin tanısal verimliliğini artırmak, tümörün histopatolojik tanısını koymak ve genotipik değerlendirme için yeterli doku elde etmek için en az iki adet biyopsi alınması önerilmektedir.

Primer tümöre yönelik biyopsi prosedürleri tanısal olmadığında tanı ve evreleme için ek cerrahi girişimler gerekebilir. Bu yöntemler; servikal mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), anterior mediastinotomi, video yardımcı mediastinal lenfadenektomi ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomidir. Bu yöntemler içerisinde VATS, lezyonun göğüs duvarı ve mediasten invazyonu (T), ipsilateral mediastinal lenf bezleri (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 14 nolu istasyonlar), plevral nodül veya efüzyonun değerlendirilmesine (M1a) yönelik bilgiler sağlar.

Akciğer kanserinin plevral tutulumu; plevral metastaz ve efüzyon, çok sayıda plevral ve/veya pleura tabanlı nodüller, primer tümörün plevraya ve göğüs duvarına yayılımı şeklinde olur. Primer tümörün visseral veya parietal plevraya yayılımı, plevral boşluğa metastatik yayımdan ayırt edilmelidir çünkü direk yayım potansiyel olarak rezeksiyona uygundur. Plevral sıvıda malign hücrelerin gösterildiği plevral tutulum M1a olarak evrelenir ve cerrahi yaklaşıma uygun değildir. Bu nedenle akciğer kanseri şüphesi bulunan olgularda plevral sıvı sitolojisi ve/veya plevral biyopsi gereklidir. Akciğer kanseri şüpheli ve plevral efüzyonu olan hastalarda torasentez endikasyonu vardır. Torasentez mümkünse ultrasonografi rehberliğinde, 20-50 ml plevral sıvı alınmak üzere önerilmektedir. İlk incelemede sitoloji negatif ise biyopsi işleminden önce bir örnekleme daha yapılmalıdır. Torasentezler tanısal değilse doku tanısı için biyopsi gereklidir.

2.3 Tanıda Nükleer Tıp Tetkikleri

Akciğer kanseri şüphesi olan veya akciğer kanseri tanısı alan hastalarda FDG PET/BT görüntüleme yüksek tanısal doğruluğa sahip bir görüntüleme yöntemidir. Küçük boyutlu ve solid olmayan akciğer nodülleri dışında, düşük FDG tutulumu gösteren veya FDG tutulumu olmayan akciğer nodülleri yüksek olasılıkla benign olarak değerlendirilip izleme alınabilir. Yeni tanı akciğer kanserine FDG PET/BT ile evreleme yapılmadan ve uzak metastaz varlığı dışlanmadan küratif amaçlı tedavilere başlanmamalıdır. Mediastendeki lenf nodularının değerlendirilmesinde ise genellikle PET bulgularına bakılmaksızın girişimsel evreleme yöntemlerine başvurmak gerekir. FDG PET/BT verisinin sayısal analizi akciğer kanserinde hasta prognozunun öngörülmesine katkıda bulunabilir. Yeni PET detektör teknolojileri (Time-of-flight) ve rezolüsyon kazancı sağlayan yeni rekonstrüksiyon teknikleri (Point spread function) sayesinde küçük boyutlu lezyonların ayırt edilebilirliği artmaktadır.

2.4 Tanıda Karşılaşılan Sorunlar

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %70'i tanı anında ileri evrede olup, ileri evre veya metastatik akciğer kanseri tanılarının çoğu sitoloji örnekleri ve küçük biyopsilerde yapılmaktadır. Histopatolojik değerlendirme ile, küçük hücreli tipi ayırdıktan sonra, KHDAK alt tiplerini

belirlemek ve “Sınıflandırılmayan” kategorisini en aza indirmek için immünohistokimya ve müsin histokimyasal boyalar gibi yardımcı tekniklerin kullanılması önerilmektedir. Küçük biyopsiler, moleküler test sonuçlarının doğruluğunu etkileyebilen sınırlı miktarda tümör hücresi ve değişken oranda neoplastik olmayan hücreler içerebilir. Hastaların bir kısmında, moleküler testler için yeterli tümör dokusu bulunmayabilir. Dokunun moleküler testler için korunması ana hedefdir. Bu nedenle sınırlı tanısal immünohistokimya paneli uygulanmalı ve moleküler testler için materyalin yeterliliği sağlanmalıdır. Patoloji raporlarının, küçük hücreli dışı karsinom alt tipi ile immünohistokimya ve moleküler testler için tümör hücresi yeterliliği hakkında bilgi içermemesi tedavi kararlarını da olumsuz etkileyebilecektir. DNA uygun fiksasyonla amplifiye edilebilir. Korunması ve kalitesi, örneklerdeki tümör hücresi miktarından daha önemli olabilmektedir. Yanlış negatif sonuçlar, moleküler test için yalnızca küçük örneklerin varlığında saptama hassasiyeti daha da azalabileceğinden sorun olabilir.

Multidisipliner yaklaşımla her hastaya en iyi kişisel tedaviyi gerçekleştirmek için, doğru histolojik tanı, tümörün moleküler özellikleri ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonu gibi tümör hakkında daha fazla bilgi sağlanmalıdır.

2.5 Tanısal Araçlarda Standardizasyon

Akciğer kanseri kuşkusu olan hastalarda tanıyı doğrulamak için doku biyopsisi gereklidir. Histopatolojik olarak tümör alt-tip ve genotiplemenin optimizasyonu için en az 5 endobronşiyal/transbronşiyal biyopsi örneği alınmalıdır (alternatif olarak 2 kriyobiopsi örneği olabilir). Eğer sitolojik materyal gönderilecekse, hedef lezyondan en az 4 EBUS / EUS iğne aspirasyonu önerilir. 18-20 G iğne kullanarak en az 2 perkütan kor iğne biyopsisi alınmalıdır. Histolojik alt-tip ve genotipleme için ideali 3-6 kor biyopsidir.

Patoloğun cerrahi örnek ve biyopsilere işlem yapmadan önce, örneğin kalitesini etkileyen preanalitik değişkenlere dikkat etmesi gerekir. Tanı yöntemleri için standart algoritmalar mevcut rutin uygulamada tanımlanmalıdır. Ayrıca histolojik tanı ve moleküler testlerin güvenilirliği ve kalitesinin yüksek olması için standart ilkeler benimsenmelidir.

Moleküler Tanı Prosedüründe Standardizasyon

Tüm ileri evre/ rekürren non-skuamoz KHDAK hastalar ve seçilmiş skuamoz hücreli karsinom hastalarına (genç, hiç sigara içmemiş/ az içmiş, bırakmış) hedefe yönelik tedavi için mutasyon analizinin doğru bir şekilde yapılması esastır. Günümüzde EGFR, ALK, ROS1 mutasyon analizi eş zamanlı yapılmaktadır. Bu mutasyonları araştırmak için gerçek zamanlı PCR, immünohistokimya, floresan in situ hibridizasyon ve bazen doku biyopsisi yerine likit biyopsisi gibi yöntemler kullanılsa da tercih edilen yöntem yeni nesil sekanslamadır (NGS). Bu yöntem multipleks genetik sekans panelleri, EGFR, ALK ve ROS1 dışındaki diğer genlere yönelik tedavi seçeneklerini tanımlayabilmek için çoklu tek gen testlerine tercih edilir. NGS, akciğer kanserinde mutlaka test edilmesi gereken bu üç genin ve daha büyük panellere dahil edilmesi için önerilen genlerin (BRAF, RET, ERBB2 (HER2) KRAS, MET, NTRK — ve kanser gelişiminde potansiyel rolleri olabilecek başka genler) eş zamanlı değerlendirmesini sağlar.

İmmünomodülatör tedavi için hasta seçiminde kullanılan test, anti-programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) tedavisinin, seçilen hastalarda standart bir birinci basamak tedavisi olarak onaylanması, PD-L1 immünohistokimyasını, ileri evre KHDAK'lı tüm hastalarda zorunlu bir test haline getirmiştir. PD-L1 immünohistokimya, KHDAK'da immünoterapötikler için onaylanmış bir biyobelirteç testidir, ancak mükemmel bir biyobelirteç değildir. Biyobelirteçle seçilmiş hastaların yarısından azı tedaviden fayda görür ve 'biyobelirteç-negatif' olgularda tedaviye yanıt ile karşılaşılabilir. Tümör mutasyon yükü saptanması, bu tedavilerin uygulanması için önemli bir belirleyicidir. Tümör mutasyon yükü hem doku hem de kan örneklerinde çalışılabilir ancak henüz bir standart oluşmuş değildir.

Tanıya Multidisipliner Yaklaşım

Hastaların büyük bir kısmı, hedefe yönelik tedavi için mutasyon testinin artık standart haline geldiği ileri evrede tanı almaktadır. Her olgu, kişiselleştirilmiş bir tanı ve tedavi planının sağlanması için multidisipliner bir ekip içinde tartışılmalıdır. Tanı prosedürleri (klinik örnekleme, doku takip, moleküler test, raporlama, rapor zamanı ve kalite kontrol) için standart algoritmalar, güncel rutin uygulamada tanımlanmalıdır. Multidisipliner ekiplerin tanı odaklı oturumlarının konusu şu başlıklar altında özetlenebilir:

- Merkeze yönlendirilen tüm hastalara dair ilk değerlendirme
- Histolojik tanısı olan hastalar
- Bir sonraki tanınal basamağın net olmadığı hastalar
- Bir histolojik tanının izinin sürülmesinin uygun olmadığı hastalar
- Cerrahi rezeksiyon materyalleri ile ilgili geribildirimler

3. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

3.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHDAK tedavisi için verilecek kararı etkileyen birden çok değişken vardır:

Hastaya ait değişkenler

- Yaş ve performans
- Sigara içme durumu
- Eşlik eden tıbbi sorunlar

Hastalığa ait değişkenler

- Evre
- Histopatolojik tip (Adeno, skuamoz, büyük hücreli vb.)
- Moleküler hedeflerin varlığı
- İmmünoterapiye duyarlılık

Hastalığın lokal veya sistemik yaklaşımla tedavi edilme kararı, temel olarak hastalığın evresine göre verilmekle birlikte, hastanın durumu ve hastalığın biyolojik ve moleküler parametreleri bu kararı doğrudan etkileyebilmektedir.

Evre I ve Evre II'de ana tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon, tam bir patolojik evrelemenin yapılmasına olanak verecek kadar olmalıdır. Standart yaklaşım lobektomi veya pnömonektomidir. Solunum fonksiyonları sınırlı hastalarda sublober rezeksiyonlar, tercihen de segmentektomi yapılmalıdır. Evre I'de minimal invaziv cerrahi tercih edilir. Evre II'de özellikle santral tümörler ve klinik N1 hastalık saptanan durumlarda operasyon öncesinde EBUS ve/veya mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu metastazı değerlendirilmelidir. Patolojik evre I veya II hastalıkta hastaya adjuvan tedavi önerilebilir.

Adjuvan tedavi olarak standart yaklaşım platin bazlı ikili kombinasyon kemoterapisi olmakla birlikte, moleküler tipe göre anti-EGFR ve anti-ALK tirozin kinaz inhibitörü tedavileri ve immünoterapi ile ilgili klinik çalışmalar mevcut olup, hastanın bu çalışmalar için ilgili merkezlere yönlendirilmesi uygun olacaktır. Belli koşullarda hastalara adjuvan radyoterapi de önerilebilir. Eğer cerrahi girişimde kontrendikasyon varsa veya hasta tarafından reddediliyorsa, Evre I-IIA'da hedeflenmiş etkili yüksek doz radyoterapinin 3-10 seansta uygulanabildiği stereotaktik ablatif beden radyoterapi ya da stereotaktik beden radyoterapi küratif bir yaklaşım olarak mutlaka akla gelmeli, Evre IIB'de ise kemoradyoterapi ilk seçenek olarak ön plana çıkmaktadır. Bu tedavilerin de uygun olmadığı durumlarda radikal radyoterapi düşünülmelidir.

Evre III hastalıkta seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi yapılabilir, ancak standart tedavi yaklaşımı kemoradyoterapidir. Bu modaliteye immünoterapinin eklenmesinin, sağkalımı uzattığı da gösterilmiştir. Bu grup hastada moleküler profileme tedavinin değişimine yol

açabilmektedir. İndüksiyon radyoterapisi başlanan hastanın uygun zaman ve dozda, cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmesi önerilir. Performansı uygun Evre IIIA (T1–T2, N2, M0) ve Evre IIIB (invaziv olmayan T3, N2, M0) olgularda kemoradyoterapi ± immünoterapi, kemoterapi + cerrahi + radyoterapi, kemoradyoterapi ± cerrahi (R0 ve lobektomi olmak kaydıyla) önemli seçenekler olarak öne çıkmaktadır; cerrahi için kontrendikasyon bulunuyorsa kemoradyoterapi ± immünoterapi seçeneği gözden geçirilmelidir.

Multidisipliner konsey kararı ile cerrahiye uygun görülen Evre IIIA hastalarda lobektomi veya pnömonektomi uygulanmakla birlikte genişletilmiş rezeksiyonlar da söz konusu olabilmektedir. Operasyon öncesinde EBUS ve/veya mediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu metastazı değerlendirilmelidir. Preoperatif N2 saptanan T1-T2 hastalardan, neoadjuvan tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılan ve multidisipliner konsey kararı ile cerrahi tedavi uygun görülenlerde uygulanacak rezeksiyonun lobektomi olması ideal yaklaşımdır ve mümkünse pnömonektomiden kaçınılmalıdır. Klinik N2 şüphesi olmayan ancak intraoperatif saptanan N2'de ise rezeksiyonun planlanan şekilde yapılması önerilmektedir.

Operasyon ardından özellikle yineleme riski yüksek olgularda adjuvan postoperatif radyoterapi uygulanması standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Cerrahi sınır yakın/pozitif ve N2 durumunda postoperatif radyoterapi uygulanması konusunda genel bir konsensüs bulunmakla birlikte; N1 tutulumu durumunda, seçilmiş hasta bazında kişiselleştirilmiş postoperatif radyoterapi endikasyonu ancak multidisipliner değerlendirmeyle belirlenmelidir. Rezektabilite şüphesi olan T4 olgularda da neoadjuvan tedavi ve sonrasında operasyon kararında multidisipliner onkoloji konseyi değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır. Evre IIIB (invaziv T3, N2, M0) KHDAK olgularında kemoradyoterapi ilk seçenek olarak öne çıkmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılan Evre IIIB hastalarda da ideal yaklaşım olarak lobektomi uygulanır, mümkünse pnömonektomiden kaçınılmalıdır.

Evre IV hastalarda ise, hastalık sistemik kabul edilerek tedavi yine ilgili uzmanlık alanlarındaki hekimlerin uzlaşısı ile kararlaştırılmalıdır. Sistemik tedavilerin seçiminde uzlaşının sağlanması için hastanın ve tümörün tam olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirme, hem patolojik, hem moleküler biyolojik hem de klinik branşlardaki uzmanların bire bir olgu üzerinde tartışıp uzlaşısı ile yapılmalıdır. Doku tanısının konma aşamasında, örnekleme yapılması kararı ve yönteminin saptanması dahil olmak üzere, patolojik olarak kanser tanısı sonrasında istenecek ek testler ve bunların zamanlama ve yorumlanmaları multidisipliner olarak yapılmalıdır. Tedavi seçeneklerinin eksiksiz değerlendirilmesi ve en uygun model veya model kombinasyonlarının hastaya önerilmesi aşamasında, tek dayanak multidisipliner uzlaşısı olmalıdır. Bu evrede tanı konan hastalarda, moleküler testler ısrarla istenmeli, eldeki imkanlar tam anlamıyla kullanılmalıdır. Gerek anti EGFR TKI, gerek anti ALK TKI tedavilerinin uygun hastalarda seçkin tedavi yöntemi olduğunu ve hem sağ kalımı hem de yaşam kalitesini belirgin olarak uzattığını akıldan çıkarmamak gerekir. Bu tür TKİ kullanım ilkeleri iyi öğrenilmelidir. Yine aynı şekilde, bilinen EGFR/ALK/ROS mutasyonu saptanamayan tümörü olan hastalarda immünoterapi kullanım ilkeleri de akılda tutulmalı ve

uygun hastalarda kemoterapiyle veya tek başlarına kullanımı önerilmelidir. İmmünoterapi için henüz tartışmasız kabul edilen bir biyobelirteç, hedef mutasyonların saptanmasında olduğu gibi bulunmamaktadır. Dolayısıyla, immünoterapi kullanımı için en önemli belirteç, hasta tümöründe EGFR/ALK/ROS mutasyonlarının bulunmaması olarak söylenebilir. Çünkü, bu mutasyonlardan herhangi birinin varlığında, bunlara karşı kullanılan hedefe yönelik ilaçlarla elde edilen başarı, bu grup hastada kullanılan immünoterapiden çok daha yüksek olmaktadır. Ayrıca, çoğu immünoterapi klinik çalışmalarında, hasta kabulü, EGFR ve ALK mutasyonu olmaması koşuluna bağlanmıştır.

Yine bu hastalar içinde de, kontralateral nodülü olan ve solunum fonksiyonları uygun olanlarda ya da oligometastazı olanlarda mediastinal lenf nodlarının EBUS ve/veya mediastinoskopi ile değerlendirilmesi sonrası aşamalı cerrahi girişimler yapılabilmektedir. Oligometastazlara definitif radyoterapi, özellikle stereotaktik ablatif beden radyoterapi ya da cerrahi önerilmesinin idame sistemik tedavi/izlem seçeneğine göre progresyonsuz sağ kalımı artırdığı bilinmektedir. Sistemik tedavi altında oligoprogresif hastalık tablosunda lokal ablatif tedaviler, aynı sistemik tedavi altında progresyonsuz sağ kalımı uzatabilmektedir, bu nedenle metastatik olguların tedavilerinde SABR veya cerrahi girişim akılda tutulmalıdır.

3.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), KHDAK'den klinik olarak hızlı ikilenme zamanı, erken metastaz oluşumu ile ayrılır. KHAK genellikle yaygın hastalık tablosu ile kendini gösterir ve tedavi seçenekleri sistemik tedaviler üzerine kurulmuştur. Birçok tekli ve çoklu kemoterapi rejimlerinin KHAK'de etkili olduğu gösterilmiştir. KHAK kemoterapi ve radyoterapiye yüksek oranda cevap vermekle birlikte çoğunlukla aylar içerisinde nüks eder. KHAK'li hastalar sınırlı evre ya da yaygın evre hastalık olarak ikiye ayrılır. Cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik ablatif beden radyoterapi yapılmış erken evre hastalık için adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Eğer cerrahi sırasında patolojik lenf nodu tutulumu saptanırsa torasik radyoterapi eş zamanlı ya da ardışık olarak kemoterapiye eklenir. Sınırlı evre IIB-IIIC (T3-4, N0, M0; T1-4, N1-3, M0) ve iyi performans skorlu (0-2) hastalar için önerilen tedavi torasik RT ile eş zamanlı kemoterapidir. Performansı eş zamanlı kemoradyoterapi için uygun olmayan olgularda, kemoterapi ile tedavisine başlanan olgularda progresyon izlenmiyorsa, ardışık radyoterapi planlanması uygun olacaktır. Ayrıca sınırlı evre ve performansı uygun tüm olgular eğer ilk basamak tedavide progresyon göstermemişse, tüm beyin profilaktik radyoterapi önerilmelidir.

Yaygın evre hastalık için sistemik tedavi önerilen seçenek olsa da seçilmiş hastalarda palyasyon amaçlı radyoterapi kullanılabilir. Yaygın evre hastalıkta günümüzde tercih edilmesi gereken tedavi rejimi olarak kemoimmünoterapi önerilmektedir. Standart kemoterapi rejimine immünoterapi eklenmesi ile, KHAK tedavisinde, uzun yıllar sonrasında ilk kez, randomize çalışmalarda tek başına kemoterapiye göre bir üstünlük gösterilmiştir. Yaygın evre hastalığı ve beyin metastazı olan hastalar nörolojik semptomlarının olup olmamasına göre değerlendirilir. Asemptomatik hastalarda eğer sistemik tedavi önce

verilmişse tüm beyin radyoterapisi sistemik tedavinin tamamlanmasından sonra verilebilir. Beyin metastazı varlığında ise hipokampal koruyucu tüm beyin radyoterapi, stereotaktik radyoterapi ve stereotaktik kraniyal radyocerrahi gibi yaklaşımlar uygulanabilir.

İleri kronolojik yaş tedavi uyumunu olumsuz olarak etkileyebilmekle birlikte klinik karar verme sürecinde her hastanın yaştan ziyade performans durumu açısından değerlendirilmesi faydalı olur. Günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilen yaşlı hastalar kombine sistemik kemoterapi ve gerekirse radyoterapi ile tedavi edilmelidirler. Yalnızca bu hastalar artmış yan etki riskinden kaçınmak için tedavi süresince yakından takip edilmelidir. Genel olarak, yaşlı hastalar eş evreli genç hastalarla benzer prognoza sahiplerdir. Profilaktik kraniyal ışınlama yaşlı hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. 60 yaş ve üstü yaşlı hastalar kraniyal ışınlama sonrası kognitif fonksiyonlarda azalma açısından artmış risk altındadırlar. Bu nedenle risk ve faydası göz önüne alınarak profilaktik kraniyal ışınlama ya da yakın takip seçeneğine yaşlı hastalarla birebir görüşülerek karar verilmesi gerekir.

KHAK başlangıç tedavisine çok duyarlı olmak birlikte çoğu hasta dirençli bir hastalık şeklinde nükseder. Bu hastalar daha ileri sistemik tedavi ile yalnızca 4 ile 5 ay yaşamaktadır. Daha sonraki sistemik tedavi, çoğu hastaya belirgin palyasyon sağlar ancak cevap olasılığı büyük ölçüde ilk tedavi ile nüks arasındaki süreye bağlıdır. Bu süre üç aydan kısa ise refrakter ya da dirençli hastalık olarak değerlendirilir ve çoğu tedavi rejimine cevap zayıftır (≤ 10). Başlangıç ile nüks arasındaki süre üç aydan uzun ise sensitif hastalık olarak kabul edilir ve tahmini cevap oranları yaklaşık %25 civarındadır.

İkinci sıra sistemik tedavinin optimal süresi tam olarak ortaya konmamıştır. Sitotoksik tedaviler için genellikle süre kısa olup, cevap alınsa dahi sıklıkla kümülatif toksisite tedaviye devam edilmesini engellemektedir. Bu nedenlerle, ikinci sıra kemoterapi alanlarda en iyi cevap sonrasında iki kür daha, progresyona ya da tolere edilemeyen yan etki gelişinceye kadar devam etmelidir. Eğer hastanın performans skoru hala 0-2 ise üçüncü sıra sistemik tedavi de düşünülebilir.

3.3 Palyatif Bakım

Palyatif bakım, hayatı tehdit eden bir hastalık ile yüz yüze olan hasta ve hasta yakınlarının karşı karşıya olduğu problemleri önleyerek ve geçirerek yaşam kalitesini artırmaya yönelik disiplinler arası medikal uzmanlık alanıdır. Primer ilkesi semptom yönetimidir. Hastanın tercih ve değerlerini göz önünde bulundurarak bakım hedefleri oluşturmak, hasta ve bakımı ile ilgili tüm muhataplar arasında tutarlı ve sürekli iletişim kurmak ve koordinasyonu sağlamak başlıca hedefleridir. Palyatif bakım sadece yaşamın sonunda değil, hastalığın tüm evrelerinde semptom yönetimini sağlamak hedefler geleneksel tıbbi bakım modeli ile sunulan küratif veya semptom giderici tedavi kimi zaman yeterli olmamaktadır. Akciğer kanserli hastalarda palyatif bakımın, semptom palyasyonu ve yaşam kalitesinde artış sağladığı, hastalık ile başa çıkma yetisi kazandırdığı, hastane yatışlarını azalttığı, evde

yeterli kaliteli zaman geçirmeye olanak sağladığı ayrıca erken başlanan palyatif bakımın sağkalım katkısı sağladığı gösterilmiştir.

Palyatif bakımın onkolojik bakıma entegrasyonu ile hasta merkezli sonuçların iyileştiğini gösteren giderek artan sayıda kanıt ortaya çıkmıştır. Bu kanıtlar ışığında, akciğer kanseri yönetiminde rol alan uluslararası dernekler tarafından çeşitli rehberler oluşturulmuştur.

Verilen palyatif bakım hizmetleri; hastane temelli, evde ve toplum temelli özelliklerde sunulabilir. Hastane temelli palyatif bakım; konsültasyon hizmetleri ile, palyatif bakım yatan hasta servislerinde ya da birleşik yapılanma ile verilebilir. Toplum temelli palyatif bakım başlığı altında ise destek evleri ve huzur evleri vardır.

3.4 Takip

Akciğer kanserli hastalarda uygun takip, nüksü erken saptayıp tedavi etmenin yanı sıra gelişebilecek ikinci primer tümörleri saptamak için de büyük önem taşımaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde takip önerileri küratif amaçlı tedavi uygulanmış hastalar içindir. Evre I-II (Cerrahi ± kemoterapi uygulanmış) hastalara; ilk 2-3 yıl her 6 ayda bir öykü, fizik muayene ve toraks BT (± kontrast), sonrasında yılda bir öykü, fizik muayene ve kontrastsız düşük doz toraks BT ile takip önerilir. Evre I-II (radyoterapi uygulanmış) & evre III & evre IV (oligometastatik ve definitif tedavi almış) hastalara; ilk 3 yıl her 3-6 ayda bir öykü, fizik muayene ve toraks BT(± kontrast), sonrasında 2 yıl her 6 ayda bir öykü, fizik muayene ve toraks BT (± kontrast), daha sonra yılda bir öykü, fizik muayene ve kontrastsız düşük doz toraks BT ile takip önerilir. PET-BT ve kraniyal MR tetkiki klinik şüphe dışında, rutinde önerilmez.

Küçük hücreli akciğer kanserinde takip önerileri hastalık evresine göre farklılık göstermektedir. Sınırlı evrede, başlangıç tedavisini tamamlamış hastalara; ilk 1-2 yıl her 3 ayda bir kontrol, 3 yıla kadar 6 ayda bir kontrol, sonrasında yıllık kontrol önerilir. Yaygın hastalık evresinde, başlangıç ve sonrası tedavisini tamamlamış hastalara; ilk yıl her 2 ayda bir, 2-3. yıllarda her 3-4 ayda bir, 4-5. yıllarda her 6 ayda bir, sonrasında yılda bir kontrol önerilir. Her kontrolde yapılması gerekenler; öykü, fizik muayene, toraks ve batin BT ve klinik endikasyon var ise kan testleridir. Ayrıca ilk yıl her 3-4 ayda bir, ikinci yıl her 6 ayda bir beyin MR (tercihen) veya BT tetkiki yapılmalıdır. PET-BT ile takip rutinde önerilmez.

Hücre tipine bakılmaksızın tüm akciğer kanserli hastalara sigarayı bırakması söylenmeli bunun için gerekli tedavi desteğinde bulunulmalıdır. Yeni pulmoner nodül saptanırsa 2. primer olasılığı yönünden incelenmelidir. Uzun dönem hayatta kalan hastalara; immünizasyon (yıllık influenza aşısı, pnömokok aşısı, herpes zoster aşısı), ideal kilonun kontrolü, aktif egzersiz içeren yaşam, sağlıklı beslenme, gerekli sağlık kontrollerinin yapılması (kan basıncı, kolesterol, kan şekeri takibi, diş muayenesi, kemik dansitometresi ölçümü), güneşten korunma ve diğer kanserlere yönelik gerekli taramaların yapılması önerilmektedir.

Tedaviye Multidisipliner Yaklaşım

Akciğer kanseri tanısını alan her hastanın tedavi yöntemi, tedavinin herhangi bir aşamasında görev alacak dört ana klinik disiplin, yani göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji uzmanlarının mutlak uzlaşısı ile belirlenmelidir. Bu uzlaşa sağlanmadan herhangi bir tedavi yöntemine başlanılmasının, hastada geri dönülmez kayıplara yol açabileceği, hem akademik hem de halka açık sosyal medyada ısrarla vurgulanmalıdır. Herhangi bir disiplindeki uzman eksikliği veya tedaviye erişimdeki zor koşullar, bu uzlaşmadan kaçınmanın nedeni olarak gösterilmemeli ve bu açığın kapatılması için çaba gösterilmesi gerekmektedir. Eksik veya yanlış tedaviye başlanması, etkin tedavinin daha da gecikmesine yol açacaktır. Günümüzde, akciğer kanserinin tedavisi, tanı ve evrenmesindeki gibi, uzmanlar kurulunda belirlenmelidir. Hiçbir hastanın tedavisi, koşullar ne olursa olsun, ilgili uzman görüşü olmaksızın başlanmamalıdır.

Hastaya ait değişkenlerin objektif tanımlamalara göre bildirilmesi ve tedavinin planlanması, söz edilen disiplinlerdeki uzmanların ortak kararı ile olması mutlak şarttır. Hastada saptanan akciğer kanserine yönelik tedavi verilir verilmemesi veya daha ileri tetkiklerin yapılıp yapılmaması kararı ortak uzlaşının sonucu olmalıdır. Tek uzmanlık alanının herhangi bir yöndeki kararı, her iki halde de yetersiz kalacaktır. Bu yetersizlik, hasta ve hasta ailesiyle varılan uzlaşuya rağmen olacaktır. Dolayısıyla hastaya ilişkin karar, söz edilen multidisipliner uzlaşa olmaksızın bildirilmemelidir.

Multidisipliner Kurul İşleyişini Etkileyen Faktörler

Multidisipliner kurul üyelerinin olgular üzerinde uzlaşmış bir karar almalarını sağlamak için en kritik bileşenlerden biri yeterli klinik bilgidir. Hastayı kimsenin görmediği ve tercihlerinin, komorbiditelerinin ve hastalık progresyonuna dair bilginin sınırlı/eksik olduğu tartışmalar tedavi planlarının yetersiz olmasına, tedavinin gecikmesine ve ilgili olgunun tartışmasının ötelenmesine yol açabilir. Bu nedenle kurul üyelerinin toplantılara hazırlanmaktan kaçınmaması gerekir. Bu hazırlığın hastaların klinik bilgilerini içeren standardize bir form üzerinden gerçekleştirilmesi tüm üyeler için işleyişi ve karar alma sürecini olumlu anlamda etkileyecektir.

Multidisipliner ekibin zaman ayırması beklenen durumlardan biri de toplantıya katılımdır; toplantılarda ilgili her bir branştan temsilci olması önemlidir. Bu katılım teknolojik imkanların elverdiği ölçüde bazen uzaktan da gerçekleştirilebilir. Zaman kısıtlılığına ilişkin çözümlerden biri toplantı sırasında tartışılacak olgular için kriterlerin belirlenmesi ve belirli olgulara daha fazla süre ayrılırken, diğerlerinin daha küçük "mini-kurul"lar ile tartışılması olabilir.

Kurulun işleyişini etkileyen önemli faktörlerden bir diğeri de ekip çalışmasıdır. Bu bakımdan ekip üyelerinin birbirleriyle uyumu, iletişimi ve moderatörlük gibi kavramlar ön plana çıkar. Üzerinden fikir birliğine varılan tanı/tedavi kılavuzlarının genel bir çerçeve oluşturması ve her bir olguya dair özgün tedavi planı sunmaması nedeniyle zaman zaman görüş farklılıklarının bulunması beklenebilir. Bununla birlikte bu tip durumlarda moderatör öncülüğünde objektif bulgulara dayanan farklı seçeneklerin hastaya tarafsız ve anlaşılır bir şekilde aktarılmasına dikkat edilmelidir.

REFERANSLAR

- Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systemic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009;60(11):949-55.
- Ak I, Sivrikoz MC, Entok E, Vardareli E. Discordant findings in patients with non-small-cell lung cancer: absolutely normal bone scans versus disseminated bone metastases on positron-emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):792-6.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379-386.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1919-1929.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2342-2350.
- Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol*. 2002;13(5):748-754.
- Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(5):346-355.
- Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(7):476-484.
- Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1049-54.
- Balboni TA, Hui KP, Kamal AH. Supportive care in lung cancer: Improving value in the era of modern therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:716-25.
- Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROC 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):494-503.
- Bauman K, Arenberg D. Multidisciplinary evaluation of patients with suspected lung cancer. *Clin Pulm Med* 2010;17(1):35-41.
- Benzaquen J, Boutros J, Marquette C, et al. Lung Cancer Screening, towards a Multidimensional Approach: Why and How?. *Cancers (Basel)* 2019;11(2):212.
- Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):3-8.
- Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):460-468.
- Brahmer J, Rodríguez-Abreu D, Robinson A et al. OA 17.06 updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS 50%. *J Thorac Oncol* 2017;12:S1793-S1794.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
- Brown N, Aisner DL, Oxnard GR. Precision Medicine in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Standards in Pathology and Biomarker Interpretation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 23;38:708-15.
- Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncology*. 2013;15(10):1429-1437.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, Eloubeidi M. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(4):1207-13.
- Chang JY, Bezjak A, Mornex F. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-

- cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol.* 2015;10(4):577-585.
- Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630-637.
- Choi NC, Herndon JE, 2nd, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3528-3536.
- Çiledağ A, Karnak D. Navigasyon bronkoskopileri. In: Dalar L, Yılmaz A., editors. Tanısal ve terapötik bronkoskopi uzlaşısı raporu. İstanbul: TÜSAD, CB Matbaacılık; 2017.p.89-97.
- Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-1460.
- Darling G, Dickie J, Malthaner R, Kennedy E, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small cell lung cancer. <http://www.cancer-care.on.ca/toolbox/qualityguidelines/clin-program/surgery-eb5/>
- Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. Cancer.* 1999;86(2):265-273.
- de Koning HJ, et al. WCLC 2018. Abstract PL02.05. *TrialRegister.nl.* ISRCTN63545820.
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):787-98.
- Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(suppl):e455S-e497S.
- Denton E, Conron M. Improving outcomes in lung cancer: the value of the multidisciplinary health care team. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:137-144.
- Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDGPET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: A meta-analysis. *JAMA.* 2014;312:1227-36.
- Dickhoff C, Dahele M. The multidisciplinary lung cancer team meeting: increasing evidence that it should be considered a medical intervention in its own right. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 3):S311-S314.
- Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* 2016;71(2):177-84.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurlteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):695-701.
- El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2400-2405.
- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:255-64.
- Favre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(8):1116-1125.
- Feng QF, Wang M, Wang LJ, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):925-929.
- Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35:96-112.
- Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4837-4845.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2692-2699.
- GLOBOCAN Turkey. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>

November 2019.

Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682.

Gomez DR, Komaki R. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer and thymic malignancies. *Cancers.* 2012;4(1):307-322.

Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-1565.

Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(34):3810-3816.

Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:E93-E120.

Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:879-92.

Harris S, Chan MD, Lovato JF, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):e53-59.

Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2093-104.

Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 Dec;2(12):979-87.

Hofman V, Rouquette I, Mira EL, et al. Multicenter

evaluation of a novel ROS1 immunohistochemistry assay (SP384) for detection of ROS1 rearrangements in a large cohort of lung adenocarcinoma patients. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7);1204-12.

Im HJ, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:241-51.

Islami F, Miller KD, Segel RL, et al. National and State Estimates of Lost Earnings From Cancer Deaths in the United States. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):e191460. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1460

Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology.* 2018;4(1):e173501.

Izumi M, Suzumura T, Ogawa K, et al. Differences in molecular epidemiology of lung cancer among ethnicities (Asian vs. Caucasian). *J Thorac Dis.* 2019; <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.08.61>.

Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer.* 2008;61:186-94.

Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2092-2099.

Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25:1681-90.

Khan N, Islam MM, Mahmood S, Hossain GA, Chakraborty RK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in tumor. *Mymensingh Med J.* 2011;20(2):332-42.

Kissel M, Martel-Lafay I, Lequesne J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy and systemic treatments for extracerebral oligometastases, oligorecurrence, oligopersistence and oligoprogression from lung cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1237.

Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1203-11.

Koshy M, Fedewa SA, Malik R, et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):915-922.

- Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787-92.
- Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):467-474.
- Lee JH, Machtay M, Kaiser LR, et al. Non-small cell lung cancer: prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Radiology*. 1999;213(3):845-852.
- Lee SW, Choi EK, Chung WK, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy for stage II and III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2002;37(1):65-71.
- Li JK, Xu W, Kong FJ, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol*. 2013;22:151-5.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46.
- Lopez Guerra JL, Gomez DR, Lin SH, et al. Risk factors for local and regional recurrence in patients with resected N0-N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol*. 2013;24(1):67-74.
- Lu YY, Chen JH, Liang JA, Chu S, Lin WY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2014;35:697-703.
- Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1165-74.
- Lung cancer: diagnosis and management. Nice Guideline. March 2019.nice.org.uk/guidance/ng122
- Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Høilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2084- 97.
- Matutino A, Mak MP, Takahashi TK, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-7.
- Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest*. 1997;112(4):954-959.
- Metintaş M. Tanıda invaziv işlemler. In: Metintaş M Gögüs hastalıkları uzmanları için plevra hastalıkları tanı ve tedavî rehberi. TTD, TÜSAD Yayını Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2016: 10-12.
- Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):462-471.
- Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *American journal of clinical oncology*. 2010;33(2):157-163.
- Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(2):355-359.
- Mitchell KG, Farooqi A, Ludmir EB, et al. Improved Overall Survival With Comprehensive Local Consolidative Therapy in Synchronous Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(1):37-46 e37.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584-94.
- NCCN Guidelines 2019
- NCCN Guidelines Palliative care V2.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
- Osarogiagbon RU. Making the evidentiary case for universal multidisciplinary thoracic oncologic care. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):294-300.
- Pak K, Park S, Cheon GJ, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2015;29:409-19.
- Palliative Care. World Health Organisation; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.

Erişim tarihi 24 Aralık 2019).

Pembroke CA, Fortin B, Kopek N. Comparison of survival and prognostic factors in patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligometastases or oligoprogression. *Radiother Oncol*. 2018;127(3):493-500.

Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol* 2010;5:1706-13.

Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.

Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:1-21.

Powell HA, Baldwin DR. Multidisciplinary team management in thoracic oncology: more than just a concept?. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1776-1786.

Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions. The IASCL Lung Cancer Staging Project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1618-24.

Rimm DL, Han G, Taube JM et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:1051-8.

Rivera P, Mehta A, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-165S.

RL Siegel, KD Miller, A Jemal. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34

Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):870-876.

Rodrigus P. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation for different stages of non-small cell lung cancer: the experience from a single institution. *Lung Cancer*.

1999;23(1):11-17.

Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, Ancukiewicz M, Choi NC. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;57(3):701-708.

Ryska A, Buiga R, Fakirova A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer in Countries of Central and Southeastern Europe: Diagnostic Procedures and Treatment Reimbursement Surveyed by the Central European Cooperative Oncology Group. *Oncologist*. 2018;23(12):e152-e158.

Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain irradiation for brain metastases—single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(7):532-538.

Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(16):5255-5259.

Sawabata N, Maeda H, Matsumura A, Ohta M, Okumura M. Clinical implications of the margin cytology findings and margin/tumor size ratio in patients who underwent pulmonary excision for peripheral non-small cell lung cancer. *Surgery today*. 2012;42(3):238-244.

Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):943-951.

Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD009519.

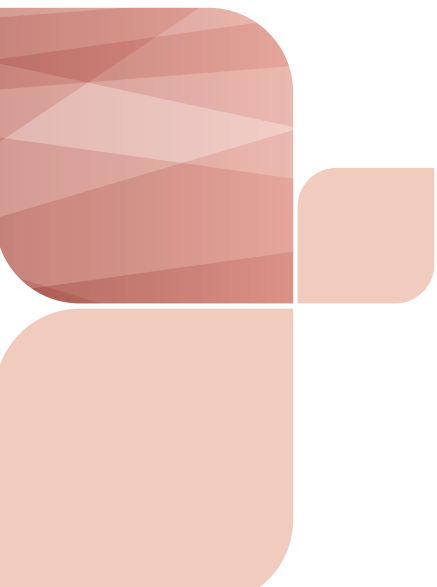
Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818783904.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-250S.

Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom

- management in Patients with Lung Cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(suppl):e420S-e436S.
- Sivriköz CM, Ak I, Simsek FS, Döner E, Dündar E. Is mediastinoscopy still the gold standard to evaluate mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar;60(2):116-21.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;357(7):664-672.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015;385(9975):1292-1293.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36-42.
- Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol*. 2012;30:880-7.
- Son CH, Jimenez R, Niemierko A, Loeffler JS, Oh KS, Shih HA. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):e167-172.
- Soukup T, Lamb BW, Arora S, et al. Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:49-61.
- Stone E, Rankin N, Kerr S, et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. *Lung Cancer*. 2018;124:199-204.
- Tafe LJ, Gorlov IP, de Abreu FB, et al. Implementation of a molecular tumor board: the impact on treatment decisions for 35 patients evaluated at Dartmouth-Hitchcock Medical Center. *Oncologist*. 2015;20(9):1011-1018.
- Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):663-671.
- Takeshita J, Masago K, Kato R, Hata A et al .CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(1):29-34.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu. COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi. 2020 (son erişim tarihi: 01.09.2020)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 2020 (son erişim tarihi: 01.09.2020)
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J Palliat Med*. 2011;14(1):17-21.
- The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med*. 1986;315(22):1377-1381.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- Tomaszek SC, Kim Y, Cassivi SD, et al. Bronchial resection margin length and clinical outcome in non-small cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(5):1151-1156.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-60.
- Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol*. 2002;62(1):11-19.
- Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England journal of medicine*. 1999;340(4):265-271.
- van der Heijden E.H.F.M, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known

- or Suspected Lung Cancer. *Respiration* 2014;88:500-17.
- Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):362-371.
- Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):675-681 e671.
- Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2357-62.
- Vyfhuis MAL, Bhooshan N, Burrows WM, et al. Oncological outcomes from trimodality therapy receiving definitive doses of neoadjuvant chemoradiation (≥ 60 Gy) and factors influencing consideration for surgery in stage III non-small cell lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(3):259-269.
- Wang D, Koh ES, Descallar J, Pramana A, Vinod SK, Ho Shon I. Application of novel quantitative techniques for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12:349-58.
- Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, Niranjana A, Lundsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):e21-27.
- Weissman DE, Meier DE: Identifying patients in need of a palliative care assessment in the hospital setting: A consensus report from the Center to Advance Palliative Care. *J Palliat Med* 2011;14:17-23.
- Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, et al. A comprehensive definition for integrative oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;52:lgx012.
- Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(1):77-84.
- Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1166-73.
- Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2016;130(3):710-8.
- Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2012;102(2):234-238.
- Yıldırım F, Yurdakul AS, Özkaya S, Akdemir ÜÖ, Öztürk C. Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is independent prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Respir J* 2017;11:602-11.
- Zer A, Domachevsky L, Rapson Y, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT on Staging and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol* 2016;26:3155-61.
- Zhao Y, Wang W, Liang H, et al. The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *The Annals of thoracic surgery.* 2019;107(6):1866-1875.



TAKD

TÜRK AKCİĞER KANSERİ DERNEĞİ 2003

AstraZeneca 

AstraZeneca ile TAKD işbirliği ile hazırlanmıştır.
Raporun içeriği tamamen TAKD tarafından oluşturulmuştur.
