



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEMETREXED TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GÖSTEREN İLERİ  
EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda EYLEMER**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2018**



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEMETREXED TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GÖSTEREN İLERİ  
EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda EYLEMER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Özkan Kanat**

**BURSA – 2018**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER .....	1
MATERYAL VE METOD .....	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	31
KAYNAKLAR .....	36
TEŞEKKÜR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	43

## ÖZET

Akciğer kanseri dünyada kanserden ölümün en sık nedenidir. En sık küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (KHOAK) görülür. Tedavi planı; tümörün tipi, evrelemesi, KHOAK ise EGFR (Epidermal büyüme faktörü reseptörü), ALK (Anaplastik lenfoma kinaz), ROS1 gibi driver mutasyonların olup olmaması ve hastanın fonksiyonel kapasitesine göre yapılır. Dünyada standart tedavide birinci seçimde pemetrexed ve taksan bazlı tedaviler kullanılırken, ülkemizde bu kemoterapötik ajanlar ikinci seçimde kullanılmaktadır. Üçüncü seçimde optimal tedavi seçeneği belli değildir.

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın amacı, 17.10.2010 – 17.10.2017 tarihleri arasında merkezimizde takip ettiğimiz 96 adet KHOAK'li hastada ikinci seçim pemetreksed sonrası üçüncü seçimde verdiğimiz tedavileri ve bu tedavilerin progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım oranlarını güncel literatür bilgileri ile karşılaştırmaktır. Beraberinde hastalarımızda yaş, cinsiyet, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, metastaz varlığı bakılmış ve bu durumların da progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım etkileri incelenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun erkekler olduğu (%84,4) ve genel sağkalımın kadınlara göre daha yüksek olduğu görüldü (ortalama 53,4 hafta,  $p=0,04$ ). Kranial metastazı olan ve ECOG performans skoru düşük olan hastaların genel sağkalımı üzerine etkisi anlamlı saptandı ( $p=0,023$  ve  $p=0,003$ ).

Driver mutasyon taşımamasalar bile üçüncü seçimde en sık verilen grup tirozin kinaz inhibitörleriydi (TKIs) (52 hasta). 48 hastaya erlotinib verildi. Üçüncü seçim tedavinin sağkalımı ( $p=0,015$ ) ve progresyonsuz sağkalımı ( $p=0,022$ ) arttırdığı görüldü. Tedavilerin birbirlerine üstünlükleri saptanmadı. TKIs alan hastaların sağkalımları ortalama 37,2 hafta, progresyonsuz sağkalımları da ortalama 18,1 hafta olarak belirlendi ve genel literatür bilgisine benzer olarak sonuçlandı.

Sonuç olarak; alışmamızda Erlotinib, diğer TKIs'lara ve sitotoksik ajanlara göre üstün bulunmasa da literatürde, üçüncü seçimde hasta eğer daha önce almadıysa Erlotinib tedavisini önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, üçüncü seçim, pemetrexed, erlotinib.



## SUMMARY

### RETROSPECTIVE EVALUATION OF TREATMENT OPTIONS IN ADVANCED STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PROGRESSING UNDER TREATMENT WITH PEMETREXED

Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common of them. Treatment plan is based on factors as tumor type, stage, patient's functional capacity and whether there is a driving mutation such as EGFR (Epidermal growth factor receptor), ALK (Anaplastic lymphoma kinase), ROS1 if it is NSCLC. Pemetrexed and taksan based treatments are the first-line worldwide, whereas in our country these chemotherapeutic agents are used in second-line treatment. Optimal treatment is unclear in third-line.

In this retrospective study that enrolled 96 patients with NSCLC who received pemetrexed as second-line treatment between 17.10.2010 and 17.10.2017, we aimed to compare the third-line treatment options and total survival rates and progression-free survival rates with literature.

We studied patient's age, sex, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score, presence of metastasis and examined how these factors affecting total survival rates and progression-free survival rates.

In our study, majority of patients were males (%84.4) and in men total survival rate was higher than women (mean 53.4 weeks,  $p = 0.04$ ). There was a statistically significant effect of lower ECOG performance and presence of cranial metastasis ( $p = 0.023$  and  $p = 0.003$ ).

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the most common treatment option as third-line, even there was no driver mutation (52 patients). Erlotinib was received to 48 patients. Third-line treatment was found to increase total survival rates ( $p = 0.015$ ) and progression-free survival rates ( $p = 0.022$ ). No superiority was found between treatments. Survival was 37.2 weeks and

progression-free survival was 18.1 weeks in patients recieved TKIs and these results are consistent with literature.

In conclusion, although in our study results erlotinib is not superior than other TKIs and cytotoxic agents, erlotinib treatment is recommended as third-line if patient did not use it before.

**Keywords:** non small cell lung cancer, third line, pemetrexed, erlotinib.



# GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

## 1. Akciğer Kanseri Tanımı, Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akciğer kanseri veya bronkojenik karsinom terimi, solunum yollarında veya akciğer parankiminde ortaya çıkan maligniteleri ifade eder. Akciğer kanserlerinin %95'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) olarak, %5'i diğer hücre tipleri olarak sınıflandırılır. Bu ayırım, evreleme, tedavi ve prognoz için gereklidir (1).

Akciğer kanseri, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. 2012 yılında dünya çapında yaklaşık 1,8 milyon hastada meydana geldiği ve yaklaşık 1,6 milyon ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri yaklaşık 234.000 hastada görülür ve yılda 154.000'den fazla ölüme neden olur (2). Akciğer kanserinin hem mutlak hem de göreceli sıklığı çarpıcı bir şekilde artmıştır. 1953 yılında, akciğer kanserinin erkeklerde kanser ölümlerinin en yaygın nedeni haline geldiği belirtilmiştir ve 1985'de kadınlarda da kanser ölümlerinin önde gelen sebebi olmuştur (3). Günümüzde erkeklerde görülme sıklığında azalma başlarken, kadınlardaki artma eğilimi halen devam etmektedir.

## 2. Risk Faktörleri

- Sigara
- Radyoterapi (RT)
- Çevresel faktörler
- Pulmoner fibrozis
- Alkol
- Diyet
- Genetik faktörler
- HIV enfeksiyonu



### 3. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri olan hastaların çoğunda klinik prezentasyonda ilerlemiş hastalık vardır. Etkin bir tarama testi ile yüksek riskli birçok hastaya asemptomatikken tanı koyulabilir.

Belirtiler; tümörün lokal etkilerinden, bölgesel veya uzak yayılımdan veya metastazlara bağlı olmayan uzak etkilerden (paraneoplastik sendromlar) kaynaklanabilir. KHOAK olan ardışık 2293 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada yaş ortalamasının 64 olduğu ve en sık görülen semptomların da öksürük (%55), dispne (%45), ağrı (%38) ve kilo kaybı (%36) olduğu bulunmuştur (4).

Sık görülen semptom ve bulgular arasında yer alanlar;

- Öksürük
- Hemoptizi
- Göğüs ağrısı
- Dispne
- Ses kısıklığı
- Plevral tutulum
- Vena cava superior sendromu (VCSS)
- Pancoast sendromu

### 4. Ekstratorasik Metastazlar

**4.1.Karaciğer:** Semptomatik karaciğer metastazı hastalığın erken döneminde nadirdir. Akciğerde rezetabl kitlesi olan hastaların yaklaşık %3'ünde karaciğerde metastaz saptanmıştır (5). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemelerinde yaklaşık %4 hastada karaciğer ve adrenal bezlerde beklenmedik metastazlar saptanmaktadır (6,7). Otopsi serilerinde hem KHAK hem de KHOAK vakalarında %50'den fazla karaciğer metastazı gösterilmiştir (8,9).

**4.2.Kemik:** Kemiğe metastaz sıkça semptomatiktir. Ağrı olur ve serum alkalin fosfataz düzeyleri yükselir. KHOAK'li hastaların yaklaşık %20'sinde prezentasyonda kemik metastazı görülmektedir (10). Radyografide osteolitik görünüm, osteoblastik görüntüden daha siktir ve tutulumun en yaygın olduğu yer vertebradır. Kemik metastazları KHAK'de daha siktir ve hastaların %30-

40'ında bulunur (11). PET kemik dâhil birçok organa metastazı diğer görüntüleme yöntemlerinde göre daha yüksek sesitivite ile görüntüler (12).

**4.3.Adrenal:** Adrenal bezler sık görülen bir metastaz bölgesidir ancak bu metastazlar nadiren semptomatiktir. Operatif KHOAK'li 330 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada, 32 hastada izole adrenal kitlenin bulunduğu belirlenmiştir ve 8 hastada kitlenin malign olduğu saptanmıştır (13). Başka bir çalışmada da normal bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına rağmen adrenal biyopsilerin %17'sinde metastatik tutulum saptanmıştır (14). BT ile adrenalde kitle saptanan hastalarda, kitlenin malign ya da benign olduğunun netleşmesi için PET ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) çekilebilir (15). Otopsi serilerinde adrenal bez metastazları akciğer kanserli hastaların yaklaşık yüzde 40'ında tespit edilmiştir (8).

**4.4.Beyin:** KHOAK'li hastalarda beyin metastaz sıklığı adenokarsinomda en fazla, skuamöz hücreli karsinomda ise en azdır. Beyin metastazı riski, büyük primer tümör boyutu ve bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığı ile artar (16). Seçilmiş hastalarda, primer kitle rezeksiyonu ile beyinde soliter metastatik kitle rezeksiyonu ardışık olarak yapılabilir. KHOAK'li hastalarda, hastaların yaklaşık %20-30'unda beyin metastazı görülür (17). Hastaların yaklaşık yarısında profilaktik RT olmadan iki yılda beyinde relaps görülür. Randomize çalışmalar, profilaktik kraniyal radyasyon ile beyin metastazlarının sıklığının önemli ölçüde azaltılacağını göstermiştir.

Metastaz tayininde hastanın fizik muayene bulguları, semptomları ve bazı laboratuvar değerleri önemlidir. Tablo-1'de hastalarda gelişebilecek semptomlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar özetlenmiştir:

## 5. Tanı

Kesin bir patoloji olmadan akciğer kanseri tanısı koyulmamalıdır. İmmünohistokimyasal ve genetik analiz için de yeterince büyük bir örnek elde etmek gerekir.

**Tablo – 1: Metastatik hastalık olduğunu gösteren klinik durumlar (18)**

***Hastalık ilerledikçe gelişen semptomlar***

- Konstitüsyonel – %10'dan fazla kilo kaybı
- Muskuloskeletal – fokal kemik ağrısı
- Nörolojik – baş ağrısı, senkop, nöbet, ekstremitte zayıflığı, son zamanda gelişen mental değişiklik

***Fizik muayene bulguları***

- Lenfadenopati (>1 cm)
- Ses kısıklığı, VCSS
- Kemik hassasiyeti
- Hepatomegali
- Fokal nörolojik bulgular, papilödem
- Yumuşak doku kitlesi

***Rutin laboratuvar testleri***

- Hematokrit erkeklerde <%40; kadınlarda <%35
- ALP, GGT, AST artışları

ALP: Alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, AST: aspartat aminotransferaz, VCSS: Vena cava superior sendromu

**5.1. Radyoloji:**

Asemptomatik hastalar tesadüfen yapılan görüntülemelerle tanı alabilirler. Şüphelenilen durumlarda akciğer grafisi ile ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır. Toraks BT'de solid görülen ancak en az iki yıl boyunca stabil olan lezyonların akciğer karsinomunu temsil etme olasılığı düşüktür (19). Malign olmayan katı ve yarı katı nodüller sıklıkla daha yavaş büyür. Aşağıdaki özellikler, semptomlara bakılmaksızın, akciğer kanseri için ileri değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir:

- Yeni gelişen veya büyüyen fokal bir lezyon, bir plevral efüzyon, plevral nodülerlik, büyümüş hiler veya paratrakeal nodlar, endobronşiyal lezyon, postobstrüktif pnömoni, segmental veya lobar atelektazi gösteren göğüs grafisi,

- Soliter pulmoner nodülü olan bir hastada maligniteyi düşündüren BT bulguları arasında büyük lezyon boyutu (>15 mm), düzensiz veya spiküle sınırlar, üst lob yerleşimi, kalın duvarlı kavitasyon, kitle içinde katı bir bileşenin varlığı veya gelişimi.

Bilinen veya şüphelenilen ekstratorasik maligniteli bir hastada çoklu nodüllerin bulunması, pulmoner metastazın kuvvetli olduğunu düşündürmektedir.

### **5.2.Doku biyopsisi:**

Akciğer kanseri şüphesi olan hastaların tanı ve evrelemede mikroskopik inceleme için doku elde etmek gereklidir. Mutlak olmamakla birlikte, ileri evreli hastalarda, başlangıçtaki biyopsi için daha invaziv modaliteler (örneğin, video-yardımlı toraks cerrahisi veya mediastinoskopi) yerine minimal invaziv modaliteler (örneğin endoskopik prosedürler) tipik olarak tercih edilir. Tersine, periferik erken evre hastalığı olan hastalar için bazen cerrahi biyopsi tercih edilir çünkü tanı ve küratif rezeksiyon aynı anda gerçekleştirilebilir.

#### **5.2.1.Biyopsi tekniği**

Biyopsi modalitesinin seçimi, hastanın tercihleri ve değerlerinin yanı sıra yöntemin güvenlik ve uygunluğu göz önüne alınarak belirlenir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile yapılan bronkoskopik biyopsi, merkezi primer tümörlere ve mediastinal lenf nodlarına erişmek için yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle şüpheli KHOAK tanısı ve evrelemede kullanılan en yaygın modalite olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, BT taramasında mediastinal lenfadenopatisi olan hastalarda EBUS ile yönlendirilen biyopsi hızlı bir şekilde yapılabilir ve tedavi kararlarının oluşturulma zamanını kısaltabilir (20).

#### **5.2.2.Likit biyopsiler:**

Moleküler tanı yöntemleri geleneksel olarak katı tümör dokusunun biyopsileri üzerinde gerçekleştirilirken, kan bazlı testler ya da yeni tanımıyla "likit" biyopsiler, daha az invaziv ve daha ucuz bir şekilde genotipleme fırsatı sunarlar. Bu nedenle de popülerlik kazanmakta ve kanser tedavisinin seyri

boyunca kanserin moleküler özelliklerini izleme veya adjuvan tedavi sonrası nüksü öngörme şansı sunarlar (21,22).

Sıvı biyopsilerin ardındaki prensip, hücre içermeyen ctDNA ve/veya dolaşımdaki tümör hücrelerinin (CTC) akciğer kanserli hastaların kanında sıklıkla mevcut olmasıdır (23). Klinik kullanım için mevcut platformlar, CTC'lerden ziyade neredeyse sadece ctDNA'nın izole edilmesi ve tespit edilmesi üzerine odaklanır. EGFR, KRAS, BRAF ve ALK gibi sınırlı sayıda ortak mutasyonlar belirlenir.

Sıvı biyopsiler, konvansiyonel biyopsilerle karşılaştırıldığında yanlış pozitif olma olasılıkları daha yüksektir. Bunun sebebi tümörlerin dolaşımda değişken oranlarda DNA'ya sahip olmalarıdır. Ayrıca, programlanmış ölüm-ligand 1 (PD-L1) likit biyopsilerle tespit edilemez.

### **5.2.3.Örnek tipi:**

Sitopatolojik veya histopatolojik (doku biyopsisi) örneklerle patolojik tanı konulabilir. Genel olarak, doku biyopsisi sitolojik numuneye tercih edilir. Alınan materyalin miktarı ve büyüklüğü genetik analiz için oldukça önem arzeder.

Sitolojik örnekler aşağıdakilerden elde edilebilir:

- Akciğer: Balgam, transtorasik iğne aspiratları, bronkoskopik yıkamalar, fırçalar veya iğne aspiratları
- Lenf nodu: Transtorasik, transbronşiyal ve transözofageal aspiratlar
- Uzak metastaz: Plevral sıvı, metastatik doku iğne aspiratları

Histopatolojik örnekler aşağıdakilerden elde edilebilir:

- Akciğer: Endobronşiyal biyopsi, transbronşiyal biyopsi, transtorasik biyopsi, cerrahi biyopsi
- Lenf nodu: Bronkoskopik ve transtorasik iğne biyopsisi, cerrahi biyopsi
- Uzak metastaz: Metastatik doku biyopsisi

### **5.3.Laboratuvar:**

Toraks görüntülemelerinde akciğer kanseri şüphesi tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, alkalen fostataz, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin, kreatinin, albümin gibi laboratuvar testleri tanıya yardımcı olmaktadır (24,25).

Serum tümör belirteçlerinin, KHOAK hastalarında geniş klinik kullanıma sahip olmadığı ve rutin kullanımının önerilmediği gösterilmiştir.

## **6. KHOAK'de genotipler:**

İleri KHOAK'de hedefe yönelik tedavinin etkinliğini tahmin etmede en yararlı biyobelirteçler, "driver mutasyonlar" olarak bilinen somatik genom değişiklikleridir. Bu mutasyonlar, hücre büyümesi ve hayatta kalması için kritik olan proteinleri kodlayan genler içindeki kanser hücrelerinde ortaya çıkar. Driver mutasyonlar tipik olarak konağın germline genomunda bulunmaz ve genellikle karşılıklı spesifiktir. Yani bir kanserin birden fazla driver mutasyonlara sahip olması olası değildir. Tipik olarak transformatifler ve kanserli olmayan hücreleri maligniteye dönüştürürler. Ek olarak, driver mutasyonlar genellikle dönüştürülmüş hücreye onkojen bağımlısı bir biyoloji verir. Mutasyona uğramış protein, hayatta kalabilmek için sürücüden bir sinyal almak üzere kanser hücresi içine girer.

### **6.1.Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu**

EGFR tirozin kinazındaki mutasyonlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KHOAK adenokarsinomunun yaklaşık %15'inde görülür. Sigara içmeyenlerde daha sık olduğu bildirilmiştir (26). Asyalı popülasyonlarda, EGFR mutasyonlarının insidansı %62'ye varan oranda daha yüksektir (27). İlerlemiş KHOAK'de, bir EGFR mutasyonunun varlığı iyi prognoza işaretler. Erlotinib, gefitinib, afatinib ve osimertinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (TKIs) karşı duyarlılık mevcuttur. EGFR TKIs kullanımı, doku biyopsilerinde veya sıvı biyopsilerde tespit edilebilen bu mutasyonların saptanmasına dayanır.

### **6.2.Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu**

ALK tirozin kinazı içeren translokasyonlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KHOAK adenokarsinomunun yaklaşık %4'ünde bulunur. Sigara içmeyenlerde ve genç hastalarda daha sık görülür. ALK translokasyonları, floresan in-situ testi (FISH), immünohistokimya (IHC) veya çoğu yeni nesil dizileme (NGS) panelleri ile tanımlanabilir. İleri evre KHOAK'de, bir ALK translokasyonunun varlığı, ALK TKIs'ye (crizotinib,

ceritinib, alektinib) duyarlılığı gösterir ve bu ajanlarla tedavi, progresyonsuz sağkalımı (PFS) önemli ölçüde uzatır.

### **6.3.ROS1 translokasyonu**

ROS1, KHOAK'nin %1-2'sinde bir driver onkojen olarak görev yapan bir reseptör tirozin kinazdır (28-30). Adenokarsinomada, genç hastalarda ve hiç sigara içmemiş hastalarda sık bulunur. ROS1 translokasyonları, ALK translokasyonlarında kullanılanlara benzer bir FISH koparma deneyi veya bazı NGS panelleri ile tanımlanır. ROS1 tirozin kinaz, ALK ve ROS tirozin kinaz bölgeleri arasındaki yüksek derecede homoloji nedeniyle crizotinib'e oldukça duyarlıdır (29). Crizotinib ile tedavi, FDA onaylıdır ve kemoterapi alan ve tedavi görmeyenler de dahil olmak üzere ROS1 translokasyonu olan hastalar için önerilir.

### **6.4.BRAF (V600E) mutasyonu**

BRAF, KRAS'ın mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive eden aşağı akışlı bir sinyal oluşturucu aracıdır. BRAF mutasyonlarının aktive edilmesi, KHOAK'nin %1-3'ünde gözlenmiştir. Genellikle sigara içme öyküsü ile ilişkilidir (31-35).

## **7. Patolojik Tanıya Göre Sınıflama**

Akciğer karsinomlarının histopatolojik alt tip ile sınıflandırılması, prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar ve optimal tedavi için gereklidir. Akciğer tümörlerinin tablo-2'de de detaylı olarak gösterilen 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, akciğer kanseri sınıflandırmasının temelini oluşturmuştur (36,37). Önceki sınıflandırma sistemlerinin aksine, 2015 WHO sınıflandırması, ışık mikroskopisine ek olarak immünohistokimyasal karakterizasyona daha fazla dayanmakta ve tedavi stratejisini daha doğru yönlendiren ve klinik seyri tahmin eden alt tiplere izin vermektedir (38,39). 2015 WHO sınıflandırmasının getirdiği değişikliklerin mantığı, çeşitli gözlemlere dayanmaktadır.

Maligniteyi harekete geçiren spesifik moleküler yolların inhibisyonunu sağlayan tedavinin mümkün olabildiği saptandı. Özellikle

adenokarsinomlu hastalarda moleküler karakterizasyon ile driver mutasyon saptanan hastalarda yüksek düzeyde antitümör aktivitesi olan ajanların kullanılmasına yol açtı.

Skvamöz karsinomun diğer KHOAK'lerden, özellikle de adenokarsinomdan ayırt edilmesi tedavi planlamasında önemlidir (40-42). Yeni sınıflandırma şeması, küçük bir biyopsi materyalinde belirgin farklılaşma olmadığı zaman, immünohistokimyasal bir panelin (örn P40, TTF-1, sitokeratin 5/6) nasıl kullanılacağına dair kılavuzlar sundu (37).

Radyografik anormallikler, küçük karsinomların görünümü, tam cerrahi rezeksiyonla mükemmel bir prognoza sahip olan adenokarsinomlu hastaların bir alt kümesini tanımlamaya yardımcı oldu. Daha az kapsamlı cerrahi, bu gibi durumlarda yeterli tedavi olabilir.

2015 sınıflamasından örnek verilecek olursa, kötü diferansiye edilmiş karsinomlar, p40 ekspresyonuna sahiplerse, skuamöz hücreli karsinom olarak yeniden sınıflandırılır; müsin bulunmasa bile TTF-1 ekspresyonu gözlenirse solid adenokarsinom; Kromogranin ve sinaptofizin ile boyama yapılırsa da nöroendokrin karsinom olarak adlandırılır.

### **7.1. Adenokarsinom**

Adenokarsinom, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık yarısını oluşturan en yaygın akciğer kanseri türüdür. Adenokarsinom insidansının artmış olmasının, 1960'larda düşük katran filtre sigaralarının kullanılmasına bağlı olduğu düşünülse de, bu nedensellik kanıtlanmamıştır (43). Olguların 3/4'ü periferik yerleşimlidir, nadiren santralde yer alırlar. Tedavi planlamasında belirgin öneme sahip olan driver mutasyonlar bakılmalıdır (37).

Neoplastik bez oluşumunun kapsamı ve oluşumunda, asinar, papiller, mikropapiller, lepidik veya solid büyüme paterni gösteren majör subtipler ile, müsin veya pnömosit işaretli ekspresyonla birlikte olan önemli varyasyonlar vardır (37,44). Daha az görülen paternler kribriform, kolloid, enterik ve fetal formlardır. Kribriform paterninin de prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (45). Solid ve mikropapiller paternler de tam rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi gören hastalarda daha iyi prognozlu alt tip olarak düşünülebilir (46) (Tablo-3'te detaylı olarak bahsedilmiştir.)



**Tablo-2:** İnvazif malign epitelyal akciğer tümörlerinin 2015 WHO sınıflandırılması ve 2004 sınıflandırmasına göre belirgin değişiklikler (36,37)

Tümör tipi	2004 WHO sınıflamasından değişiklikler	2015 varyantları (varsa)
Adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Bronkioalveolar karsinom, karışık subtip adenokarsinom, şeffaf hücre ve işaret halkası adenokarsinomu (bu alt tipler 2015 sistemindeki tanımlayıcı özellikler) ve müsinöz kistadenokarsinom (bu tip kolloid adenokarsinom olarak yeniden adlandırıldı) terimlerinden vazgeçildi</li> <li>* Adenokarsinom in situ ve minimal invaziv adenokarsinom tanımları eklendi</li> <li>* Predominant subtipe göre invaziv adenokarsinom sınıflandırıldı</li> <li>* İnvaziv bir adenokarsinomun noninvaziv bir bileşeni için lepidik terimi eklendi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Lepidik</li> <li>* Papiller</li> <li>* Solid</li> <li>* İnvaziv müsinöz (mix invaziv müsinöz ve nonmüsinöz)</li> <li>* Fetal</li> <li>* Minimal invaziv</li> <li>* Preinvasive (atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinom in situ [nonmüsinöz ve müsinöz])</li> <li>* Asiner</li> <li>* Mikropapiller</li> <li>* Kolloid</li> <li>* Enterik</li> </ul>
Adenoskuamoz hücreli karsinom	Değişiklik yok	N/A
Skuamoz hücreli karsinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Papiller, berrak hücreli, küçük hücreli ve bazaloid karsinom değiştirildi</li> <li>* Berrak hücre sitolojik bir özellik olarak tanımlandı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Keratinize</li> <li>* Basaloid</li> <li>* Nonkeratinize</li> </ul>
Büyük hücreli karsinom	*Sayılanlar, "büyük hücreli karsinomlar" dan başka alt gruplara yeniden sınıflandırıldı: Bazaloid karsinom, skuamöz hücreli karsinomların bir alt grubu olarak, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bir nöroendokrin karsinomu olarak ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom "diğer ve sınıflandırılmamış karsinomalar" a ait olarak değiştirildi Berrak ve rabdoid artık alt tiplerden ziyade tanımlayıcı özellik olarak kabul edildi.	N/A
Sarkomatoid karsinom	Değişiklik yok, moleküler teknik önerilir	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Pleomorfik</li> <li>* İğsi hücreli</li> <li>* Dev hücreli</li> <li>* Karsinosarkom</li> <li>* Pulmoner blastom</li> </ul>
Nöroendokrin karsinom	Önceden küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin tümörle ayrı sınıflandırılırlardı artık aynı gruba alındılar	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Küçük hücreli karsinom</li> <li>* Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li> <li>* Karsinoid (tipik ve atipik)</li> </ul>
Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi	Değişiklik yok	N/A

**Tablo-3: Adenokarsinom subtipleri**

<b>Preinvaziv glandüler hiperplazi</b>	
* <b>Atipik adenomatöz hiperplazi</b>	≤5 mm, atipik pnömositler ve clara hücreleri alveolar duvar boyunca proliferer
* <b>Adenokarsinoma in situ (AIS)</b>	≤3cm, Lepidik patern*, invazyon yok
<b>İnvaziv adenokarsinom subtipleri</b>	
* <b>Minimal invaziv</b>	≤3cm, Lepidik paternde büyüme, invazyon var ≤5 mm
* <b>Lepidik</b>	Lepidik paternde büyüme, invazyon var >5 mm
* <b>Asiner</b>	Asiner ya da kribriform yapı, desmoplastik stromal cevap ile ilişki
* <b>Papiller</b>	Tümör hücreleri ile kaplı papillalar, fibrovasküler çekirdek var
* <b>Mikropapiller</b>	Tümör hücreleri ile kaplı papillalar, fibrovasküler çekirdek yok alveolar boşluklarda yüzer görünüm
* <b>Solid</b>	Papilla ve gland görünümünün azalması, TTF-1 tayini
* <b>İnvaziv müsinöz</b>	Goblet hücre morfolojisi, müsin salgısı, invazyon alanları, eski isim bronkioalveolar karsinom
* <b>Kolloid</b>	Abundan ekstrasellüler müsin salgısı
* <b>Fetal</b>	Fetal akciğer görünümü, endometrioid adenokarsinoma benzeme
* <b>Enterik</b>	Kolorektal kanser benzerliği, santral nekroz
* <b>Ring ve berrak hücre özellikli</b>	Solid komponent sık

\*Lepidik patern: Sağlam alveolar duvar boyunca büyüyen malign epitelyal hücreler  
TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktörü-1

## 7.2. Skuamöz hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, 1980'lerin ortalarından önce yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda en sık görülen akciğer tümörü idi. Günümüzde özellikle kadınlarda adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinomdan daha yaygın görülmeye başlanmıştır. Sigara ile ilişkisi mevcuttur. Keratin salınımı ve hücreler arası dezmozomlar ile kendini gösterir. Genellikle santral yerleşimli olmakla birlikte periferik yerleşimli alt tipleri de bulunmaktadır. Kavitasyon yaparlar ve santral nekrozları bulunur.

## 7.3. Büyük hücreli karsinom

Glandüler yapının ve skuamöz diferansiyasyonun azaldığı karsinomdur. Küçük hücreli akciğer kanserinin özelliklerinden yoksundur. Genellikle nekrozlu, büyük periferik kitle ile prezente olur.

#### **7.4. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)**

Tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %15'ini oluşturur. Sigara içimi ile güçlü bir korelasyon gösterir ve hiç sigara içmemiş kişilerde oldukça nadirdir. Moleküler çalışmalar, özellikle kromozom 3p'de delesyonlar da dahil olmak üzere, bir dizi anormallik belirlemiştir. Erken evrede mediastinal, hiler lenf bezlerine ve hatta uzak organlara metastaz yapmaları nedeniyle, tanı anında nadiren lokalizedirler.

### **8. Evreleme**

Akciğer kanseri için Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, hastalığın derecesini karakterize etmek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısı ve bunu destekleyen kanıtlar açıklanmıştır (47). Sekizinci baskı, dünyanın pek çok ekolünde 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerlilik almıştır.

TNM evreleme sisteminin sekizinci sayısını bildirmek için, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışması Birliği (IASLC), 1999 ve 2010 yılları arasında 16 ülkede tedavi edilen yaklaşık 95.000 akciğer kanseri hastası veri tabanını kullandı (47-49). Bu veri tabanı farklı kaynaklardan (90.041 hasta) ve Kansere Araştırma ve Biyoistatistik (CRAB, 4667 hasta) tarafından geliştirilen bir elektronik veri yakalama sisteminden elde edilen verilerden oluşmaktaydı. TNM tanımlayıcılarının prognostik değerini retrospektif olarak doğrulamak için KHOAK'li 70.967 hastadan elde edilen veriler kullanıldı (49).

Önceki yayınlarda olduğu gibi, TNM evreleme sisteminin şu andaki baskısı, tümörlerin birincil tümör özelliklerine (T), bölgesel lenf nodu tutulumunun (N) varlığına veya yokluğuna ve uzak metastazların varlığına veya yokluğuna (M) göre sınıflandırır. Akciğer kanserinin moleküler tümör özellikleri TNM sistemine dahil değildir. Tümörün genel aşaması (evre I-IV) T, N ve M tanımlayıcılarının kombinasyonu ile belirlenir. Hastalığın kapsamı bu özelliklerden herhangi biri için değerlendirilemiyorsa, "X" son eki eklenir (örn: TX, NX veya MX). Aynı TNM evreleme sistemi klinik tanı evresini, cerrahi ya

da patolojik evre, tekrar tedavi evresini ve otopsi aşamasını da belirlemek için kullanılır. Tablo-4'te detaylı olarak belirtilmiştir.

**Tablo-4:** Akciğer kanseri TNM evrelemesinin 8. baskısı

T: Primer tümör	
Tx	Balgam ve bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin var ancak görülebilen kitle yok
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта değil)
<b>T1a(mi)</b>	<b>Minimal invaziv adenokarsinom ¶</b>
<b>T1a</b>	<b>≤ 1 cm</b>
<b>T1b</b>	<b>&gt; 1 cm ama ≤ 2 cm</b>
<b>T1c</b>	<b>&gt; 2 cm ama ≤ 3 cm</b>
<b>T2</b>	> 3 cm <b>ama ≤ 5 cm</b> veya beraberinde aşağıdaki özelliklerden herhangi biri Δ <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Karinaya olan mesafeden bağımsız olarak karina hariç ana bronşların içerilmesi</b></li> <li>➤ Visseral plevra invazyonu</li> <li>➤ <b>Akciğerin bir kısmının ya da tümünün dahil olduğu hiler bölgeye uzanan atelektazi ya da obstrüktif pnömonit ile ilişki</b></li> </ul>
<b>T2a</b>	<b>&gt; 3 cm ama ≤ 4</b>
<b>T2b</b>	<b>&gt; 4 cm ama ≤ 5</b>
<b>T3</b>	> 5 cm <b>ama ≤ 7</b> veya beraberinde aşağıdaki özelliklerden herhangi biri <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Primer tümörle aynı lobda ayrı tümör nodülü(leri)</li> <li>➤ Göğüs duvarı (parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal perikard invazyonu</li> </ul>
<b>T4</b>	> 7 cm veya beraberinde aşağıdaki özelliklerden herhangi biri <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Primer tümörden farklı ipsilateral lobda ayrı tümör nodülü(leri)</li> <li>➤ <b>Diyafram</b>, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, omur gövdesi ve karina invazyonu</li> </ul>
N: Rejyonel lenf nodu tutulumu	
Nx	Rejyonel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarında ve intrapulmoner nodlarda metastaz
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu(ları)nda metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodu(ları)nda metastaz
M: Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı lobda ayrı tümör dokusu; tek/çok plevra veya perikardda tümör dokusu veya malign pleval/perikardiyal efüzyon
<b>M1b</b>	<b>Tek ekstratorasik metastaz §</b>
<b>M1c</b>	<b>Tek/çok organda multipl ekstratorasik metastaz</b>

Evreleme			
Okkült karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
<b>Evre IA1</b>	<b>T1a(mi)</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T1a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IA2</b>	<b>T1b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IA3</b>	<b>T1c</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	<b>T1a-c</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2a</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	<b>T1a-c</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre IIIB	<b>T1a-c</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
	T2a-b	N3	M0
	<b>T3</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	T4	N2	M0
<b>Evre IIIC</b>	<b>T3</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
	<b>T4</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>Evre IVA</b>	<b>Herhangi bir T</b>	<b>Herhangi bir N</b>	<b>M1a</b>
	<b>Herhangi bir T</b>	<b>Herhangi bir N</b>	<b>M1b</b>
<b>Evre IVB</b>	<b>Herhangi bir T</b>	<b>Herhangi bir N</b>	<b>M1c</b>

§: reyonel olmayan tek bir uzak lenf nodunun tutulumunu içerir.

¶: Soliter adenokarsinom, ağırlıklı olarak lepidik paternli ≤ 3 cm ve herhangi bir odakta ≤ 5 mm invazyon.

Δ: Bu özelliklere sahip T2 tümörleri ≤ 4 cm ise veya büyüklük belirlenemiyorsa T2a; > 4 cm ama ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılırlar.

**NOT: 8. baskıda yapılan değişiklikler “koyu” ve “italik” yazı karakteri ile belirtilmiştir.**

Reproduced from: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11:39. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

## 9. Tedavi

Akciğer kanserli hastaların tedavisi kanserin hücre tipine, evresine, moleküler yapısına ve hastanın komorbiditelerine bağlıdır. Evre I,II veya III KHOAK’de amaç kür sağlamaktır. Tedavi rejimleri cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ya da kombine modalitelerdir. Özellikle yeterli akciğer fonksiyonlarına sahip, önemli komorbiditesi olmayan hastalarda ön planda

cerrahi rezeksiyon önerilir. Stereotaktik RT (SBRT) olumlu sonuçlar veren tedavi şekilleri arasındadır. Soliter metastazı olan bir hastaya metastazektomi yapılabilir ya da o bölgeye RT uygulanabilir. İleri KHOAK'li hastalar için hasta yönetiminin hedefleri, sağkalımı uzatmak, yaşam kalitesinin mümkün olduğunca arttırmak ve tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmektir. Önemli komorbiditesi ve ileri yaşı olmayan hastalar için, başlangıç sistemik tedavi seçimi, tümörün moleküler ve histolojik özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Mümkünse, tümör dokusu bir driver mutasyonun varlığı açısından değerlendirilmelidir (50). Bu mutasyonlar, spesifik inhibitörlere cevap verebilecek hastaların alt kümelerini tanımlar. İleri KHOAK için başlangıç tedavisinin seçimini etkileyen temel faktörler şunlardır:

1. Metastazların sayısı ve yerlerinin yanı sıra belirli bir metastaz bölgesi ile ilgili semptomların varlığı veya yokluğu,
2. Skuamöz ya da nonskuamöz oluşu,
3. Driver mutasyonların varlığı veya yokluğu (EGFR, ALK, ROS1)
4. Yüksek düzeyde programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ifadesi.

İlk sistemik tedavide driver mutasyonların yokluğunda, sitotoksik kemoterapi başlanır. Biri platin bazlı olmak üzere ikili ajan kullanılır. Ancak yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda daha etkili tedavi ajanları da mevcuttur (52).

### **9.1. Driver mutasyon yokluğu**

#### **9.1.1. Düşük ya da orta PD-L1 ekspresyonu**

##### **9.1.1.1. Birinci seçim tedavi**

Kombinasyon tedavisi en iyi tedavidir ve tekli ajanlara göre sağ kalımı arttırmaktadır. Kemoterapi nonskuamöz KHOAK'de vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) hedef alan bir rekombinant monoklonal antikor bevacizumab gibi biyolojik ajanlarla kombine edilebilir. Devamında tekli ajanlarla idameye geçilir. PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın, PD-L1 inhibitörü pembrolizumab, karboplatin ve pemetrexed ile kombine verilebilir.

Tek bir optimum kemoterapi kombinasyonu yoktur. Randomize çalışmalar, cisplatin bazlı rejimlerin, karboplatin bazlı kombinasyonlardan veya

platin olmayan rejimlerden daha etkili olduğunu bildirmiştir. Pemetrexed bazlı rejimler, sadece nonskuamöz histolojisi olan hastalarda kullanılmalıdır. Kemoterapi, ilk seçimde genellikle 4-6 kür ile sınırlıdır. Bevacizumab ile kombine verilen platin bazlı ikili tedavinin progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı uzattığı bilinmektedir. Eğer bu tedavi iyi tolere edilebilirse sitotoksik ajanların kürü bittikten sonra, bevacizumab bir süre daha idame tedavide kullanılabilir. Başka bir seçenek de pemetrexed, karboplatin ve pembrolizumab kombinasyonudur (53).

#### **9.1.1.2.İdame tedavisi**

Başlangıç tedavisi genellikle 4-6 kür ile sınırlıdır. Hastalıkta progresyon yoksa idame tedavi, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı artırır.

İlk rejimde bevacizumab varsa ve tolere edilebiliyorsa progresyona kadar bevacizumab ile devam edilir. Bevacizumab verilirken hastanın histolojisinin nonskuamöz olmasına, hemoptizi öyküsünün ve kranial metastazının (kanama riski nedeniyle) olmamasına dikkat edilmelidir. Beraberinde verilecek rejim mümkün olduğunca trombositopeni yan etkisi yapacak bir rejim olmamalıdır. Kranial metastazda kür sağlanmışsa tedavi verilebilir.

Tek ajan kemoterapi: Genellikle pemetrexed tercih edilir.

Başlangıçta pemetrexed, karboplatin ve pembrolizumab kombinasyonu ile tedavi edilenler için, pembrolizumab progresyona kadar devam eder.

#### **9.1.2.Yüksek PD-L1 ekspresyonu**

Tümör hücrelerinde en az %50 PD-L1 ekspresyonu saptanan hastalara kontrendikasyonu yoksa birinci basamakta PD-L1 inhibitörü olan pembrolizumab önerilir. Yapılan bir çalışmada da platin bazlı KT'ye göre daha az yan etki yaptığı ve progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir (54).

## **9.2. Driver mutasyonun bilinmediği durum**

Dokudan driver mutasyonlar analiz edilemiyorsa ya da sonuçları gelene kadar KT gerekliliği varsa, başlangıçta kombine tedaviler tercih edilir. Sonuçlar da, devamında tedaviye entegre edilmelidir. KT başladıktan sonra bir driver mutasyon tespit edilmesi durumunda da çeşitli yaklaşımlar mevcuttur.

Çoğu durumda, KT tolere edilebildiği ve hastalık progresyonu kanıtı olmadığı sürece, toplam 4 kür için KT devam eder. Bir driver mutasyon tanımlandıktan sonra KT'nin hemen kesilmesi ve hedefe yönelik tedavinin başlatılması da bir alternatiftir. Bununla birlikte, KT ile kombinasyon halinde hedeflenen tedavinin kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur.

Planlanan KT tamamlandıktan sonra; progresyona kadar idame tedavi ile devam edilebilir ve sonrasında hedef KT'ye geçilebilir ya da idame tedavi olarak direk hedef KT verilebilir. Dört kür KT tamamlandıktan sonra progresyona kadar hedef tedavi için erteleme yapılabilir. Ama bu durum hedeflenen tedavinin yapılabilmesi için risk oluşturur.

## **9.3. Driver mutasyon varlığı**

### **9.3.1. EGFR mutasyonu pozitif**

EGFR TKIs erlotinib, gefitinib, afatinib ve yeni jenerasyon osimertinibdir. Erlotinib, gefitinib, afatinib mutasyon saptanan hastalarda başlangıç tedavisinde tek ajan olarak kullanılır. Osimertinib progresyon olması durumunda T790M mutasyonuna bakılarak kullanılabilir. EGFR TKIs platin bazlı KT'ye göre de progresyonsuz sağkalımı artırır. Bu yaklaşımın etkinliğini gösteren klinik çalışmalarda, EGFR TKIs'nin sıklıkla ikinci basamak tedavi olarak kullanılması nedeniyle genel sağkalım üzerindeki etkileri daha az belirgindir. EGFR TKIs başlangıç tedavisinde platin bazlı KT'ler ile sağkalımı uzatmadığı için kombine olarak kullanılmazlar.

Toksosite yoksa progresyona kadar tedavi devam eder. Dikkatle seçilmiş hastalarda (örn lokal tedavi ile tedavi edilebilen izole bir rekürren alan, son derece hafif ve asemptomatik ilerlemiş olanlar), EGFR TKIs tedavisi, ilerleyici hastalığın ilk kanıtından sonra devam edilebilir. Eğer progresyon sırasında KT eklenirse, EGFR TKIs kesilmelidir.

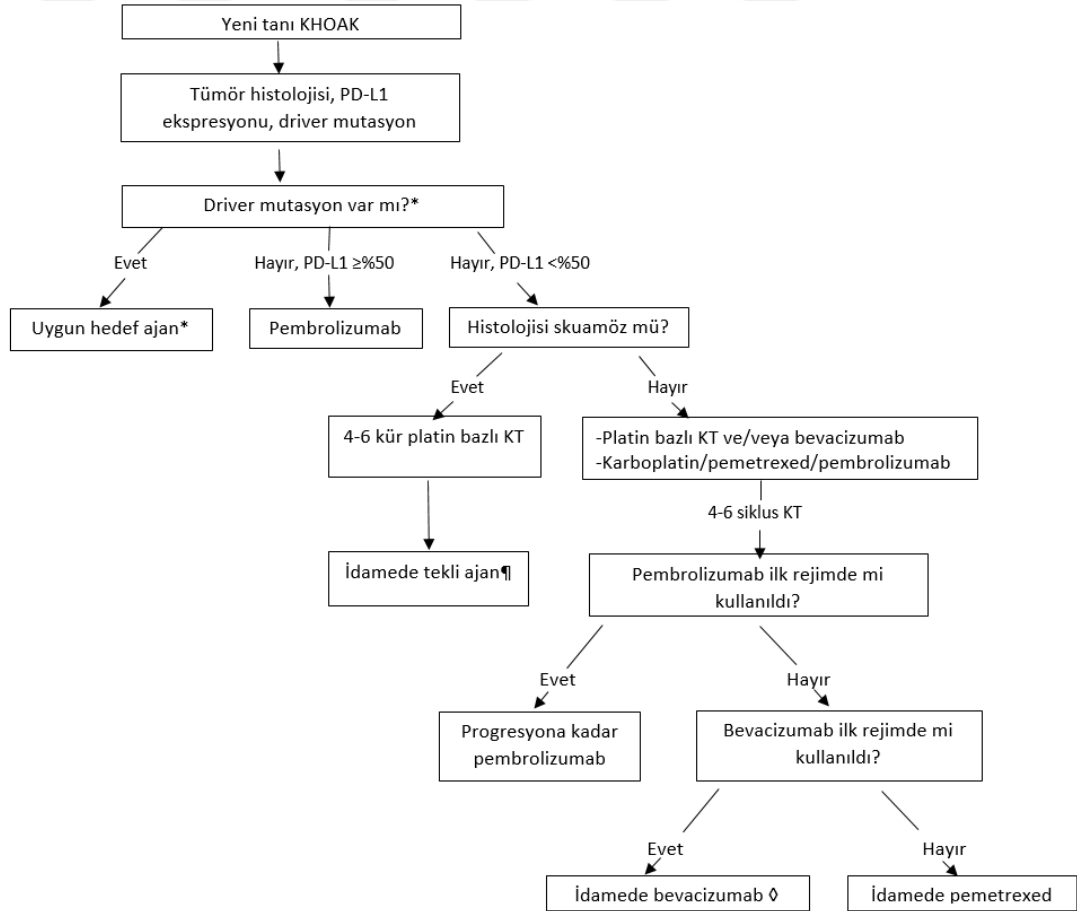


### 9.3.2.ALK füzyon onkogeni pozitifliği

Crizotinib birinci seçim tedavide tercih edilir. 40 haftalıktan daha yüksek bir objektif yanıt oranı ve medyan yanıt süresi mevcuttur. Belirgin bir toksisite yoksa tedavi progresyon olana kadar devam eder. Dikkatle seçilmiş hastalarda (örn lokal tedavi ile tedavi edilebilen izole bir rekürren alan, son derece hafif ve asemptomatik ilerlemiş olanlar), crizotinib tedavisi, ilerleyici hastalığın ilk kanıtından sonra devam edebilir.

Ceritinib daha potent olan ikinci jenerasyon ALK inhibitörüdür. Crizotinib altında progrese olan ya da crizotinibi tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

Şekil-1'de birinci seçim tedavinin özeti bulunmaktadır.



Şekil-1: Birinci seçim tedavi

\* Driver mutasyonlar ve hedef ajanları: EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib); ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib); ROS1 (crizotinib)

¶ Docetaxel ve gemcitabin uygun seçenekler

∆ Pemetrexed iyi bir alternatiftir. Bevacizumab ve pemetrexed tedavisini kombine olarak verelim diyen görüşler de mevcuttur.

## 9.2. İkinci seçim tedavi

Hastaların büyük kısmı ilk basamak KT'den sonra progresyon gösterirler ve ikinci seçim KT'ye ihtiyaç duyarlar. Seçimlerinde dikkat edilecek unsurlar; ECOG performans skoru, tümör histolojisi, genotip, PD-L1 ekspresyonu, önceki tedavi öyküsü ve hastalık yayılımıdır.

İlk tedavisi platin bazlı kemoterapiler olan hastaların tedavi algoritmaları değişiklik göstermektedir.

İlk kemoterapi rejimine yanıt veren ve kemoterapinin kesilmesinden sonra en az altı ay boyunca stabil hastalığa sahip olan hastalar, yeterli performans durumunda, progresyonda aynı rejimle yeniden tedavi edilir.

Kombinasyon KT'si sonrası progresyonun ardından ilk tedavi olarak anti-programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) veya PD-L1 antikoru ile immünoterapi tercih edilir. İmmünoterapi altında progrese olan veya immünoterapi adayı olmayanlar için, bir sonraki adım tek ajan KT'sidir.

Önceden EGFR inhibitörleri, EGFR mutasyonları olmayan hastalarda da daha sonraki aşamalar için bir seçenek olarak kullanılırdı. Ancak wild-type EGFR'si olanlarda artık kullanılmamaktadır.

Tedavide progresyon gösteren veya tedavinin kesilmesinden sonraki altı ay içinde kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için, altta yatan bağ dokusu hastalığı gibi bir kontrendikasyon yoksa, bir sonraki tedavi dizisi olarak bir PD-1 veya PD-L1 inhibitörü kullanılır. Romatolojik hastalık, interstisyel akciğer hastalığı veya otoimmün hastalığı olanlar tek ajan KT'si ile devam etmelidir. İmmünoterapilerden pembrolizumab için PD-L1 ekspresyon yüzdesinin bilinmesi için test gerekirken, nivolumab ve atezolizumab için böyle bir teste gerek yoktur.

Kombinasyon KT'si ve immünoterapide progresyon gösteren hastalarda, farklı kombinasyon tedavi rejimi veya EGFR inhibitörü yerine tek ajan KT'si tercih edilir. İkinci basamak tedavide 847 hastayı içeren bir meta-analizde, kombinasyon KT'sinde genel sağkalımın tek ajanlı rejime göre anlamlı uzamadığı saptandı (55). Çoklu klinik çalışmalarda, EGFR mutasyonu negatif hastalarda, birinci jenerasyon EGFR TKIs (gefitinib veya erlotinib) ile

pemetrexed ve docetaksel karşılaştırıldı. Progresyonsuz sağkalımın EGFR TKIs'ta daha kötü olduğu saptandı (56).

### **9.2.1. Tek ajan kemoterapisi**

Nonskuamöz kanserde tek ajan olarak pemetrexed veya docetaxel kullanılır. Yan etki profilinin daha az olması nedeni ve eğer birinci basamakta verilmediyse ön planda pemetrexed tercih edilir. Çok tecrübe sahip olunmasa da iyi performansla sahip hastalara docetaxel ile eş zamanlı olarak VEGF'yi hedef alan bir rekombinant monoklonal antikor olan ramucirumab da verilebilir. Sınırlı veriye rağmen gemcitabin de hem skuamöz hem de nonskuamöz kanserde 2. seçimde verilebilir. Faz II çalışmaları monoterapide paklitaksel, nabpaklitaksel, vinorelbin, topotekan, irinotekan KT'lerinin de verilebileceğini göstermiştir. Ancak randomize veriler sınırlıdır.

#### **9.2.1.1. Docetaksel**

Hem skuamöz hem de nonskuamöz kanserde kullanılır. Yan etkileri; febril nötropeni, pnömoni, stomatit, diyare, gözyaşının artışı, nöropatidir. Palyatif bakım ile karşılaştırıldığında üstünlüğü ve daha iyi ağrı kontrolünün sağlandığı gösterilmiştir (57,58). Her üç haftada bir yerine haftalık bir programda uygulanması toksisiteyi en aza indirebilir (59).

#### **9.2.1.2. Pemetrexed**

Ön planda nonskuamöz kanserde kullanılır. Febril nötropeni ve bulantı yan etkileri arasında ama docetaxele göre daha az orandadır. Yan etki profili nedeni folik asit, B12 vitamini ve deksametazon profilaksileri ile birlikte verilir. 571 hastanın katıldığı bir faz III çalışmasında pemetrexed ve docetaxel karşılaştırıldı. Çalışmaya toksisite olana kadar devam edildi. Ortalama genel sağkalımları benzer olarak sonuçlandı (60,61). İkinci bir analizde pemetrexedin ikinci basamak tedavide nonskuamöz kanserde docetaxele göre genel sağkalımı arttırdığı görüldü (62).

#### **9.2.1.3. Gemcitabin**

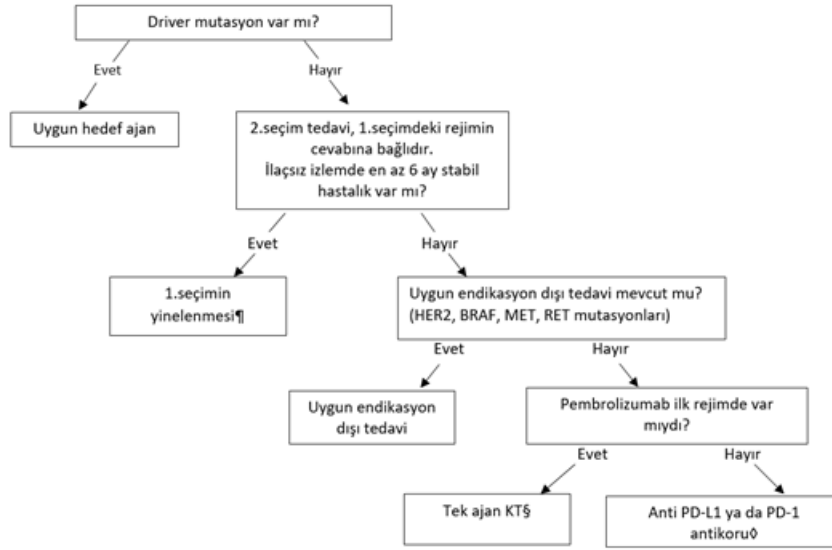
Sınırlı veri olmasına rağmen, diğer seçeneklerin tükendiği hasta profilinde tek ajan olarak kullanılabilir. İyi tolere edilir fakat grip benzeri etki ve saç dökülmesi yan etkileri vardır. Daha az oranda da nötropeni, bulantı ve pulmoner toksisite yapar. Lokal ileri ya da metastatik KHOAK'li 300 hastada

yapılan randomize çalışmada, gemcitabin palyatif bakıma göre yaşam kalitesini arttırmada üstün olarak bulunmuştur (63). Ancak genel sağkalım üzerinde fark saptanmamıştır.

#### 9.2.1.4. S-1 oral fluoropirimidin

Docetaxel alternatifi olarak kullanılır.

Şekil-2'de ikinci seçim tedavinin özeti sunulmuştur.



**Şekil-2:** İkinci seçim tedavi

¶ Karboplatin / pemetrexed / pembrolizumab rejimi ile tedavi edilen ve idamede pembrolizumab ile devam edilen hastalar, pembrolizumabın devam etmesi ile karboplatin / pemetrexed ile yeniden tedavi edilebilir.

◇ PD-L1 yokluğunda ya da değerlendirilemediğinde anti PD-L1 antikorü nivolumab ya da atezolizumab verilir. Eğer tümör hücrelerinin en az %1'inde bile PD-L1 ekspresyonu saptanırsa iki ajandan biri ya da pembrolizumab verilmesi uygundur.

Ş Tek ajan KT arasında histolojisi ne olursa olsun docetaxel; nonskuamöz histoloji ise pemetrexed bulunur. Endikasyon dışı gemcitabin, vinorelbin, paklitaxel, nabpaklitaxel verilebilir.

### 9.3. İki seçim KT sonrasında progresyonda seçilen tedavi modaliteleri

İki seçim sistemik KT sonrası progresse olan hastalarda tedavi planı hastaların ECOG performans skorlarına göre yapılır. Optimal tedavi seçeneği belli değildir.

ECOG 0-2 arasında olan hastalara başlangıç tedavisinde verilmeyen bir sistotoksik ajan ya da verilmediyse immünoterapi verilir. Sistemik immün

checkpoint tespiti yapılır ve ona göre nivolumab, pemrolizumab ya da atezolizumab verilebilir. Sitotoksik ajan olarak da docetaksel, pemetrexed, gemcitabin, ramucirumab ve docetaksel tedavilerinden birinci seçimde verilmeyen olanı tercih edilir.

ECOG 3-4 olan hastalar da palyatif bakıma bırakılırlar.

Hastalarda tedavi modaliteleri aynı zamanda driver mutasyonlara göre de belirlenir. EGFR mutasyonu pozitif olan hastalar ikinci seçimde eğer erlotinib, afatinib veya gefitinib tedavilerini aldılar ise progrese olduklarında, hastaların tedavi seçimine T790M mutasyonu olup olmamasına ve progresyonun semptomatik ya da asemptomatik olup olmamasına göre karar verilir. Mutasyon varsa ve hasta asemptomatikse yeni jenerasyon EGFR TKI inhibitörü osimertinib ile tedaviye devam edilebilir (64) veya aynı tedavi sürdürebilir. Aynı tedavi altında progresyon gelişmesi halinde afatinib ve cetuksimab tedavisi başlanabilir. Semptomatik hastalarda ise metastazlara göre karar verilir. Beyin metastazı olan hastalarda tedavi yukarıda anlatılan gibidir. Ancak multipl metastatik lezyonları varsa karar T790M mutasyonuna göre verilir. Pozitif ise ve daha önce verilmediyse osimertinib, negatif ise sitotoksik tedavi uygulanır (65).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 11.01.2018 tarih ve 2018-1/32 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür.

Uludağ Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 17.10.2010 ile 17.10.2017 tarihleri arasında polikliniğimizde takip ettiğimiz pemetreksed tedavisi altında progresyon gösteren ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 96 adet hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış olmak
2. İleri evre / metastatik hastalık olması
3. Hastalığın tanısı ve takibinin Uludağ Üniversitesi'nde

gerçekleştirilmiş olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış olmak
2. Erken evre hastalık
3. Hasta takibinin dış merkezde yapılmış olması olarak belirlendi.

Hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir;

- Hastaların tanı yaşı ve cinsiyetleri
- Metastatik olup olmamaları
- Metastaz yer ve sayıları
- Hastaların ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

performans skoru

- Önceki tedaviler (1, 2, ve 3. seçim kemoterapileri)
- Progresyona kadar geçen süre
- Sağkalım (3. kemoterapi başlangıcından ölüme kadar geçen süre)

Hastaların ölüm tarihleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir.

Sağkalım ve radyolojik progresyona kadar geçen süre için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05'ten küçük olan değişkenler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi; bilgisayarda The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edilmiştir.



## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı alan, takip ve tedavi edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanserli 96 hasta retrospektif değerlendirildi. İkinci seçimde pemetreksed alıp sonraki basamakta aldığı tedavi değerlendirildi. Demografik veriler ve bazal klinik özellikler ile ilgili veriler Tablo-5'te görülmektedir.

Hastaların 81'i (%84,4) erkek, 15'i (%15,6) ise kadındı. 96 adet hastanın median yaşı 55,3'tü. ECOG performans skorları genel olarak 2-3 arasındaydı. ECOG 0 olan 4 hasta (%4,2), 1 olan 25 hasta (%26), 2 olan 40 hasta (%41,7), 3 olan 25 hasta (%26), 4 olan da 2 hasta (%2,1) vardı. Tanı anında veya takipleri sırasında hastaların çok büyük kısmı metastatiktir. Kranial metastazı olan 31 hasta (%32,3) mevcuttu. Bunlardan da 19 hastanın (%61,3) metastazı soliter, 12 hastanın (%38,7) metastazı da multipl idi. Soliter kitleye cerrahi oranı azdı, genel olarak hastalara RT uygulandı ya da palyatif bakımda takip edildi. Karşı akciğere metastaz olan 28 hasta (%29,2), kemik metastazı olan 49 hasta (%51), sürrenal bezlere unilateral ya da bilateral metastazı olan 23 hasta (%24), karaciğere metastazı olan da 29 hasta (%30,2) mevcuttu.

Hastalardan 95'ine (%99) 1. seçim olarak platin bazlı kemoterapi verildi. Sadece 1 hastaya diğer başlığı altında ele aldığımız docetaksel kemoterapisi verildi. 2. seçimde yine 95 hastaya pemetreksed tekli veya başka bir ajanla kombine olarak başlandı. 3. Seçimde verilen kemoterapiler 4 ana başlıkta tarandı:

1. TKIs alanlar: Erlotinib, afatinib, crizotinib
2. Taksan grubu tedavi alanlar: Docetaksel
3. Antimetabolit tedavisi alanlar: Pemetreksed, gemcitabin, gemcitabin ve docetaksel, gemcitabin ve cisplatin
4. Diğer: Vinka alkaloidi (vinorelbin), immünoterapi (nivolumab), platin bazlı (pemetreksed ve karboplatin, paklitaksel ve karboplatin)



**Tablo-5:** Hastaların demografik verileri ve bazal klinik özellikleri

<b>Değişken</b>	<b>N (%)/Median</b>
Yaş (n=96)	
Median	55,3 (en küçük-en büyük)
Cinsiyet (n=96)	
Kadın	15 (%15,6)
Erkek	81 (%84,4)
ECOG (n=96)	
0	4 (%4,2)
1	25 (%26)
2	40 (%41,7)
3	25 (%26)
4	2 (%2,1)
Kraniyal metastaz (n=96)	
Var	31 (%32,3)
Yok	65 (%67,7)
Kraniyal metastaz sayısı(n=31)	
Soliter	19 (%61,3)
Multipl	12 (%38,7)
Karşı akciğer metastazı (n=96)	
Var	28 (%29,2)
Yok	68 (%70,8)
Kemik metastazı (n=96)	
Var	49 (%51)
Yok	47 (%49)
Sürrrenal metastaz (n=96)	
Var	23 (%24)
Yok	73 (%76)
Karaciğer metastazı (n=96)	
Var	29 (%30,2)
Yok	67 (%69,8)
1. seçim kemoterapi (n=96)	
Platin bazlı kemoterapi	95 (%99)
Diğer	1 (%1)
2. seçim kemoterapi (n=96)	
Pemetrexed	95 (%99)
Diğer (erlotinib)	1 (%1)
3. seçim kemoterapi (n=96)	
TKI	52 (%54,1)
Taksan grubu	13 (%13,5)
Antimetabolit	19 (%19,7)
Diğer (Vinka, İmmünoterapi, Platin)	12 (%12,7)
Ölüm	78 (%81,2)
Progresyona kadar geçen süre (Hafta)	16,7 (14,0-19,3)
Sağkalım (Hafta)	34,8 (24,2-45,5)

TKIs en fazla verilen tedavi rejimi olarak saptandı. Grubun içinde erlotinib 48 hastaya verildi. Toplamda 52 hastaya (%54,1) TKIs, 13 hastaya (%13,5) taksan grubu, 19 hastaya (%19,7) antimetabolit, 12 hastaya da (%12,7) diğer başlığı altında ele aldığımız vinka alkaloidleri, immünoterapi, platin bazlı kemoterapilerden biri verildi.

Hastalardan 78'i (%81,2) ex oldu. Kalan 18 hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Üçüncü seçim KT sonrasında progresyona kadar geçen süre ortalama 16,7 (14-19,3) hafta olarak hesaplandı.

Progresyonsuz sağkalım ve etki eden faktörler de tablo-6'da özetlenmiştir.

89 hastada 3. seçim KT sonrası progresyon gelişti. Progresyonsuz sağkalımda cinsiyet anlamlı bulunmadı ( $p=0,978$ ). Kadın hastaların 14'ü progrese olurken, progresyonsuz sağkalımları 24,8 hafta (10,4-39,2) olarak bulundu. Erkek hastaların ise 75'i progrese oldu. Progresyonsuz sağkalımları da 14,8 hafta (12,4-17,2) olarak bulundu. ECOG performans skorunun progresyonsuz sağkalıma etkisi saptanmadı ( $p=0,155$ ). Hastalar uzak metastazlar açısından incelendi. Kranial, karşı akciğer, kemik, sürrenal, karaciğer metastazlarının progresyonsuz sağkalıma etkisi saptanmadı ( $p$  değerleri tabloda mevcuttur).

Üçüncü seçim KT alan hastaların progresyonsuz sağkalımlarının arttığı saptandı ( $p=0,022$ ). TKIs alan 50 hasta progrese oldu, progresyonsuz sağkalımlarının 18,1 hafta (14,5-21,7) olduğu saptandı. Progresyonsuz sağkalımlar antimetabolit grubunda 15,2 hafta (11,1-19,4), taksan grubunda 13 hafta (10,7-15,2), diğer grupta da 7,8 hafta (0-24,5) olarak sonuçlandı. Üçüncü seçim tedaviyi tektek ele acalacak olursak progresyonsuz sağkalım süresinin en uzun olduğu grup TKIs tedavileriydi ve istatistiksel olarak da progresyonsuz sağkalıma katkısı anlamlı kabul edildi ( $p=0,014$ ).

**Tablo-6:** 3. seçim sonrası progresyonsuz sağkalım ve etki eden faktörler

<b>Değişken</b>	<b>Progresyonsuz sağkalım süresi (hafta) [median]</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>		0,978
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın (n=14)	24,8 (10,4-39,2)	<b>0,002</b>
Erkek (n=75)	14,8 (12,4-17,2)	
<b>ECOG</b>		
0 (n=4)	10,8 (0-34,2)	
1 (n=20)	13,4 (5,9-20,9)	
2 (n=39)	20,2 (16,2-24,2)	0,155
3 (n=24)	9,8 (5,3-14,3)	
4 (n=2)	0,1 (-)	
<b>Kraniyal metastaz</b>		
Var (n=30)	13 (8,6-17,3)	0,16
Yok (n=59)	18,1 (14,4-21,8)	
<b>Karşı akciğer metastazı</b>		
Var (n=26)	17,5 (14,5-20,6)	0,184
Yok (n=63)	15 (11-18,9)	
<b>Kemik metastazı</b>		
Var (n=47)	16,7 (13-20,3)	0,590
Yok (n=42)	15,8 (11,3-20,3)	
<b>Sürrenal metastaz</b>		
Var (n=23)	14,8 (9,9-19,7)	0,893
Yok (n=66)	17,1 (14-20,2)	
<b>Karaciğer metastazı</b>		
Var (n=28)	13,1 (10,1-16,1)	0,845
Yok (n=61)	18,4 (13,6-23,2)	
<b>3. seçim kemoterapi</b>		
TKI (n=50)	18,1 (14,5-21,7)	
Taksan grubu (n=11)	13 (10,7-15,2)	<b>0,022</b>
Antimetabolit (n=16)	15,2 (11,1-19,4)	
Diğer (Vinka, İmmünoterapi, Platin) (n=12)	7,8 (0-24,5)	

Sağkalıma etki eden faktörler de tablo-7’te görülmektedir.

**Tablo-7:** 3. seçim sonrası sağkalım ve etki eden faktörler

<b>Değişken</b>	<b>Sağ kalım süresi (hafta) [median]</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>		<b>0,038</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın (n=15)	30 (20,4-39,5)	<b>0,044</b>
Erkek (n=81)	53,4 (42-64,8)	
<b>ECOG</b>		
0 (n=4)	47 (0-118,1)	
1 (n=25)	40,7 (27,2-54,2)	<b>0,003</b>
2 (n=40)	46 (32,2-59,7)	
3 (n=25)	18,4 (11,4-25,4)	
4 (n=2)	0,1 (-)	
<b>Kraniyal metastaz</b>		
Var (n=31)	24,8 (8,2-41,4)	<b>0,023</b>
Yok (n=65)	39,4 (26,8-52)	
<b>Karşı akciğer metastazı</b>		
Var (n=28)	39,4 (27,9-50,9)	0,519
Yok (n=68)	28,8 (19,2-38,4)	
<b>Kemik metastazı</b>		
Var (n=49)	28,8 (13,5-44,1)	0,220
Yok (n=47)	39,4 (22,2-56,6)	
<b>Sürrenal metastaz</b>		
Var (n=23)	21,5 (11,2-31,8)	0,232
Yok (n=73)	37,2 (29,3-45,2)	
<b>Karaciğer metastazı</b>		
Var (n=29)	21,8 (17,6-26)	0,083
Yok (n=67)	39,4 (27,8-50,9)	
<b>3. seçim kemoterapi</b>		
TKIs (n=52)	37,2 (26,8-47,7)	
Taksan grubu (n=13)	21,5 (17-26)	<b>0,015</b>
Antimetabolit (n=19)	61,8 (37,5-86,1)	
Diğer (Vinka, İmmünoterapi, Platin) (n=12)	21,7 (0-48,1)	

Bu faktörler tek tek incelendiğinde; cinsiyetin sağkalıma etkisi anlamlı bulundu ( $p=0,044$ ). Kadınların sağkalım süresinin median değeri 30 hafta (20,4-39,5) iken erkeklerinki 53,4 (42-64,8) hafta olarak saptandı. ECOG performans skoru 0, 1 ve 2 olan hastalar ile 3 ve 4 olan hastalar karşılaştırıldığında skoru düşük olan hastaların sağkalımlarının anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü ( $p=0,003$ ). Metastaz lokalizasyonuna göre incelendiğinde kraniyal metastazı olan hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu saptandı ( $p=0,023$ ). Kemik, sürrenal ve karaciğer metastazı olan

hastaların sağkalımları daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı p değeri bulunmadı.

Üçüncü seçim KT alan hastalarda sağkalımın arttığı gösterildi ( $p=0,015$ ). TKIs alan 52 adet hastanın sağkalımı 37,2 hafta (26,8-47,7) olarak hesaplandı ancak kalan üç grup ve alt gruplar ile kıyaslandığında tek başına anlamlı istatistiksel sonuç alınamadı ( $p=0,617$ ). 2. en sıklıkta antimetabolit grubu verildi. Sağkalımı 61,8 hafta (37,5-86,1) olarak bulundu. Taksan grubu alan 13 adet hastanın sağkalımı 21,5 hafta (17-26) olarak bulundu. Diğer başlığı altındaki tedavilerden alan 12 adet hastanın sağkalım süreleri de 21,7 hafta (0-48,1) olarak bulundu.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir. En sık KHOAK alt grubu olan adenokanser görülmektedir. KHOAK'li hastalara baktığımızda erken evrelerde tedavinin birinci basamağını neoadjuvan KT olsun veya olmasın cerrahi oluştururken, ileri evrelerde, inoperabl kitlelerde ya da progrese hastalıkta KT esas tedavidir. Dünyada standart uygulanan tedavide birinci seçimde pemetrexed ve taksan bazlı tedaviler kullanılırken, ülkemizde bu kemoterapötik ajanlar ikinci seçimde kullanılmaktadır. Üçüncü seçimde optimal tedavi seçeneği belli değildir. Sitotoksik ajan verilecekse önceden tercih edilmemiş bir ajan seçilir ya da driver mutasyonunun durumuna göre TKIs başlanabilir. Biz de birimizde takip ettiğimiz ikinci seçimde pemetreksed tedavisi alıp progrese olan, KHOAK tanılı 96 hastada üçüncü seçimdeki tedavi modalitelerimiz ile ilgili deneyimlerimizi aktaracağız.

Bizim çalışmamızdaki hastaların %84,4'ü erkekti. Akciğer kanserinin erkeklerde daha sık görüldüğü çalışmalarla ispatlanmış bir bilgidir (3). Günümüzde kadınlarda görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Hastaların median yaşı 55,3 olarak bulundu, yapılan birçok çalışmada da hastaların median yaşının 55-60 civarında olduğu yazmaktadır (5-7). Yaşın çalışmamızda sağkalıma etkisi anlamlı bulunurken ( $p=0,038$ ), progresyonsuz sağkalımda etkisi olmadığı görüldü. Benzer şekilde de Tiseo ve ark.'nin (66) yaptığı 651 sayıda hasta içeren çalışmalarında, yaşın progresyonsuz sağkalımda önemli olmadığı ortaya çıkmıştır.

ECOG performans skoru hastanın genel durumu hakkında bilgi veren önemli parametredir. Devam KT'lerinin verilip verilmeyeceğine bu skora göre karar verilir. Örneğin üçüncü seçim KT'nin genel görüş itibariyle ECOG 3-4 olan hastalara başlanması düşünülmez ve o hastalar genellikle palyatif bakıma bırakılırlar. Çalışmamızdaki hastaların ECOG performans skorlarını değerlendirdiğimizde büyük çoğunluğu 0-1-2 arasındaydı. Performans skoru düşük olan hastaların sağkalımlarının daha uzun olduğu saptandı ( $p=0,003$ )

ancak progresyonsuz sağkalıma etkisi anlamlı bulunmadı ( $p=0,155$ ). Bu durum, progrese olmayan, stabil hastalığa sahip olan hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir. Girard ve ark.'nin (67) yaptığı 173 sayıda hastanın bulunduğu çalışmada da ECOG 0-1 olan hastaların sağkalım sürelerinin uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,008$ ). Ancak Scartozzi ve ark.'nin (68) yaptığı, 143 hastanın değerlendirildiği çalışmada iyi performansa sahip hastaların (ECOG 0-1) sağkalımlarının yüksek olduğuna yönelik multivaryant analizlerde anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Hastaların büyük kısmının tanı anında uzak organ metastazı vardı. Kranial metastazı olan hastaların (%32,3) bir kısmının metastazı soliter, bir kısmının metastazı da multipl idi. Soliter kitleye cerrahi oranı azdı, genel olarak hastalara RT uygulandı ya da palyatif bakımda takip edildi. Karşı akciğere (%29,2), kemiğe (%51), sürrenal bezlere unilateral ya da bilateral (%24), karaciğere metastazı olan (%30,2) hastalar mevcuttu. Literatüre bakıldığında karaciğer metastaz oranı %50 civarında iken bizim çalışmamıza katılan hastaların en sık kemiğe metastaz yaptığı görüldü (8,9). Kemik metastazının genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkisi saptanmadı. Sadece kranial metastazın genel sağkalımı azalttığı yönünde anlamlı sonuç elde edildi ( $p=0,023$ ). Zietemann ve ark.'nin (69) yaptığı metastatik KHOAK tanılı 406 hastanın 81'ine üçüncü seçim KT uygulanmıştır. Hastalarda beyin, kemik, sürrenal, karaciğer, akciğer metastazları taranmıştır. Sürrenal metastazı olan hastaların surveyinin daha kısa olduğu ( $p=0,011$ ) ancak progresyonsuz sağkalımı anlamlı ölçüde etkilemediği bulunmuştur. Kemik metastazı olan hastaların da progresyonsuz sağkalım sürelerinin kısa ( $p=0,043$ ) olduğu saptanmış ancak median sağkalımda anlamlı istatistiksel sonuç sağlanmamıştır.

Yapılan çalışmamızda hastaların %99'una birinci seçimde platin bazlı tedavi, ikinci seçimde de pemetreksed tedavisi verildi. Üçüncü seçimde hastaların aldığı ilaç grupları dört ana başlıkta incelendi. Bu başlıklar TKIs (erlotinib, afatinib, crizotinib), taksan grubu (docetaksel), antimetabolitler (Pemetreksed, gemcitabin, gemcitabin ve docetaksel, gemcitabin ve cisplatin), diğer tedaviler [Vinka alkaloidi (vinorelbin), immünoterapi (nivolumab), platin

bazlı (pemetreksed ve karboplatin, paklitaksel ve karboplatin)] şeklinde gruplandırıldı. TKIs grubu en sık uygulanan grup olarak belirlendi. 52 hastaya TKIs verildi, erlotinib tedavisi alan 48 hasta oldu. Kaplan-Meier yöntemiyle yapılan ölçüme göre üçüncü seçim tedavinin sağkalımı arttırdığı gösterildi ( $p=0,015$ ). TKIs alan 52 adet hastanın sağkalımı 37,2 hafta olarak hesaplandı ancak kalan üç grup ve alt gruplar ile kıyaslandığında tek başına anlamlı istatistiksel sonuç alınamadı ( $p=0,617$ ). 2. en sık antimetabolit grubu verildi. Progresyonsuz sağkalım incelendiğinde de üçüncü seçim tedavinin hepsinin progresyonsuz sağkalımı arttığı saptandı ( $p=0,022$ ). TKIs alan 50 hasta progrese oldu, progresyonsuz sağkalımlarının 18,1 hafta olduğu saptandı. Bu sürenin en uzun olduğu grup TKIs grubuydu ve istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi ( $p=0,014$ ). Biz genel olarak birimizde TKIs tedavisini en sık da erlotinib olmak üzere, üçüncü seçimde tercih etmekteyiz. Erlotinibi üçüncü seçimde daha sık bulmamızı sağlayan unsurlar; ikinci seçim tedavide sadece pemetreksedli tedavi alan hastaları incelememiz, yine ikinci seçimde erlotinib alan hastaları çalışmaya dahil etmememiz ve ülkemizde TKIs tedavisinin çoğunlukla üçüncü seçim tedavide kullanılıyor olması olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda erlotinib tedavisi birinci ve ikinci seçimde de uygulanmıştır.

Scartozzi ve ark.'nin (68) yaptığı, 143 hastanın değerlendirildiği çalışmada üçüncü seçim tedavi alan 52 hastaya verilen tedavi EGFR-TKIs ve sitotoksik tedavi olarak gruplandırılmıştır. 22 hastaya EGFR-TKIs, 30 hastaya sitotoksik ajan verilmiştir. Hastaların median sağkalımları 6,5 ay, progresyona kadar geçen süreleri de 3,4 ay olarak bulunmuştur. Üçüncü seçim kemoterapinin fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır.

Girard ve ark.'nin (67) yaptığı 173 hastalık çalışmalarında 131 hastaya üçüncü seçimde sitotoksik kemoterapi verilirken, 42 hastaya da EGFR-TKIs verilmiştir. Hastaların %64'ü progrese olmuştur, %6 hastada parsiyel yanıt alınırken, hiçbir hastada tam yanıt alınamamıştır. Üçüncü seçim tedavi başlandığında asemptomatik hastalarda surveyin yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,007$ ). İkinci seçim sonrası verilen tedavilerin semptom kontrolü sağladığı ve hastaların performanslarını yükselttiği vurgulanmıştır. Ancak sitotoksik ajan



ve EGFR-TKIs arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında birbirine üstünlük saptanmadı.

Tiseo ve ark.'nin (66) yaptığı 651 sayıda hasta içeren büyük bir çalışmada, erlotinib tedavisi, hastalara birinci, ikinci ve üçüncü seçimde uygulanmıştır ve hastaların %43'üne üçüncü seçimde verilmiştir. Hastaların median yaşı 66 olarak belirlenmiş olup, kadınlarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Kadınlarda elde edilen progresyonsuz sağkalım ortalama 24,6 hafta olarak belirlenirken erkeklerde 14 hafta olarak belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Yaş, hastalık evresi, tedavinin kaçınıcı seçimde verildiği progresyonsuz sağkalım süresini etkilememiştir. Yeterli veri olmaması nedeniyle de bu çalışmada genel sağkalıma bakılmamıştır. Yine bu çalışmaya göre erlotinib tedavisinin kadınlarda, adenokanserde, sigara içmeyenlerde ve Asya kökenli olanlarda daha faydalı olduğu konusunda bir görüşe varılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsinin KHOAK olması nedeniyle alt gruplar birbiri arasında kıyaslanamadı. Yine sigara ile ilgili yeterli veriye sahip olmamız ve multivaryans analiz yapılmadığından böyle bir çıkarımda bulunamadık. Cinsiyetin prognoza ve sağkalıma etki ettiği yönünde bulgu saptamadık.

Erlotinib ve placebonun karşılaştırıldığı Frances ve ark.'nin (70) yaptığı 731 hastanın içinde olduğu büyük bir çalışmada %49 hastaya üçüncü seçimde verilen erlotinib tedavisinin plaseboya üstün olduğu saptanmıştır. Tiseo ve ark.'nin sonuçlarına benzer şekilde; kadınlarda, adenokanserde, sigara içmeyenlerde ve Asya kökenli olanlarda daha faydalı olduğu konusunda bir görüşe varılmıştır.

Fransa'da 1998-2005 yılları arasında yapılan ve 2015 yılında yayınlanan, 1047 KHOAK tanılı hastanın katıldığı, Carpentier ve ark.'nin (71) yaptığı, 8 yıllık çalışmada da 2002-2005 yılları arasında tanı alan ve üçüncü seçim tedavi alan hastalara da en sık (%47) erlotinib ve gefitinib verilmiştir. Tiseo ve ark.'nin, Frances ve ark.'nin sonuçlarına benzer şekilde; kadınlarda, adenokanserde, sigara içmeyenlerde ve Asya kökenli olanlarda daha faydalı olduğu konusunda bir görüşe varılmıştır. Palyatif bakım ile karşılaştırıldığında TKIs tedavinin EGFR mutasyonu olmayan hastalarda bile daha olumlu

sonuçlar alındığı belirtilmiştir. TKI tedavisi mutasyon bakılmadan da kullanılabilirdiğinden, biz de kliniğimize hastaların bazılarında mutasyon bakmadan TKIs tedavisini uyguladık. Bakılanların da bazılarının merkezimiz dışında başka bir merkezde bakılması nedeni çalışmamıza dahil etmedik.

Sadece demografik verilerin incelendiğı bir İtalyan alışmasında, Gridelli ve ark.'leri (72) 987 KHOAK hastasından %7,3'üne üçüncü seçim KT vermiştir. Bu seçimin %36'sını erlotinib, %64'ünü de sitotoksik ajanlar oluşturmuştur. Sitotoksik ajanlar %81 monoterapi (pemetrexed, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, diğeri), %7 kombine olarak gruplandırılmıştır. Biz de hastalara üçüncü seçimde EGFR-TKIs dışında taksan grubu (docetaxel), antimetabolitler (Pemetrexed, gemcitabin, gemcitabin ve docetaxel, gemcitabin ve cisplatin), diğeri tedaviler [Vinka alkaloidi (vinorelbin), immünoterapi (nivolumab), platin bazlı (pemetrexed ve karboplatin, paklitaxel ve karboplatin)] tedavilerini uyguladık.

Marinis ve ark.'lerinin (73) yaptığı 541 hastanın değerlendirildiğı LIFE çalışmasında biyomarker bakmanın tedavide önemli olduğı vurgulanmıştır ve 323 hastaya EGFR, ALK ve KRAS mutasyonları bakılmıştır. Toplamda 64 TKIs tedavisi alan hastanın 29'una mutasyon bakıldığı ve 24 hastanın wild-type EGFR mutasyonu olduğı belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca İtalyan klavuzlarının da üçüncü seçimde sıklıkla Erlotinib önerdiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda metastatik ileri evre KHOAK hastalarında üçüncü seçim KT'nin progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığını bulduk. Bizim alışmamızda Erlotinib, diğeri TKIs tedavilerine ve sitotoksik ajanlara göre üstün bulunmasa da literatürde, üçüncü seçimde hasta eğer daha önce almadıysa Erlotinib tedavisi önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30.
3. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175–201.
4. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer Amst Neth* 2015;87:193–200.
5. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14–9.
6. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2002;359:1388–93.
7. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007;29:995–1002.
8. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol Stockh Swed* 1997;36:301–6.
9. Jereczek B, Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. *Neoplasma* 1996;43:133–7.
10. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137-46.
11. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:483–8.
12. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 2004;44:317–25.
13. Oliver TW, Bernardino ME, Miller JI, et al. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984;153:217–8.
14. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:949–51.
15. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1357–60.
16. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary

- tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007;242:882–8.
17. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer* 1982;50:752–4.
  18. Colice GL SG. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 1995;152:225-30.
  19. Lynch WR GM. 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;143:93.
  20. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:282–9.
  21. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2109–21.
  22. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017;545:446–51.
  23. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov* 2014;4:650–61.
  24. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of 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:e121S-e141S.
  25. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320–32.
  26. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2247–57.
  27. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2014;9:154–62.
  28. Pao W LC. ROS1 Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *My Cancer Genome* <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/ros1/67/> (Updated March 25) 2016.
  29. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:863–70.
  30. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou S-HI. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2012;7:1625–30.

31. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2011;22:2616–24.
32. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:2046–51.
33. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:138–42.
34. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2014;9:1669–74.
35. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2015;121:448–56.
36. Travis WD, BE. Lung cancer. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
37. Burke AP TW. WHO Classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart, IARC Press, Lyon 2015.
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2011;6:244–85.
39. IARC Press T WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: *World Health Organization classification of tumours*, , Lyon 2004.
40. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2010;5:411–4.
41. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2010;5:436–41.
42. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2010;5(4):442–7.
43. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, et al. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiol Camb Mass* 2001;12:256–8.
44. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol* 1989;20:1097–102.
45. Kadota K, Yeh Y-C, Sima CS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2014;27:690–700.

46. Tsao M-S, Marguet S, Le Teuff G, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33:3439–46.
47. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11:39–51.
48. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151:193–203.
49. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Methodology and Validation Used in the Development of Proposals for Revision of the Stage Classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11:1433–46.
50. 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:1681–90.
51. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:828–60.
52. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387:1540–50.
53. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497–508.
54. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
55. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:1836–43.
56. Lee J-K, Hahn S, Kim D-W, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1430–7.
57. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
58. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-

small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18:2354–62.

59. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004;91:1996–2004.

60. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22:1589–97.

61. Pujol J-L, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2007;2:397–401.

62. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The Oncologist* 2009;14:253–63.

63. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 2000;83:447–53.

64. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–40.

65. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25.

66. Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data report from Italy. *Lung Cancer* 2009;64:199–206.

67. Girard N, Jacoulet P, Gainet M, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2009;4:1544–9.

68. Scartozzi M, Mazzanti P, Giampieri R, et al. Clinical predictive factors for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving third-line therapy: Selecting the unselectable? *Lung Cancer* 2010;68:433–7.

69. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73:70–7.

70. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.

71. Carpentier O, Selvaggi L, Jégu J, et al. Modern Treatments in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Temporal Trends and Effect on Survival. A French Population-Based Study. *Clin Lung Cancer* 2015;16:496–506.

72. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, et al. Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: Results from the Italian observational “SUN” (Survey on the IUnG cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 2011;74:462–8.
73. De Marinis F, Ardizzoni A, Fontanini G, et al. Management of Italian Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer After Second-Line Treatment: Results of the Longitudinal Phase of the LIFE Observational Study. *Clin Lung Cancer* 2014;15:338-45





## TEŞEKKÜR

Varlıklarıyla bana güç veren, hayatımın her aşamasında desteklerini benden asla esirgemeyen annem Nermin EYLEMER'e, babam Hamza EYLEMER'e ve canım kardeşim Melis EYLEMER'e,

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Özkan KANAT'a ve hekimlik sanatını bana öğreten, tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan tüm diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına,

Her durumda yanımda olduğunu hissettiğim, özel insan Uzm. Dr. Mehmet Tunç MOCAN'a,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Hülya ERTAŐ'a, Uzm. Dr. Şirin Zelal ŐAHİN TIRNOVA'ya, Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan ŐAHİN'e,

Temmuz 2014 tarihinden itibaren bir ferdi olmaktan gurur duyduğum Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

26 Mart 1988 tarihinde Manisa merkezde doğdum. Annem Nermin Eylemer ve babam Hamza Eylemer'in ilk çocuğuyum. Melis Eylemer isminde bir kız kardeşim var. İlköğrenimimi Manisa Demirci Fatih İlköğretim Okulu ve Manisa Kırkağaç Atatürk Edip Bayat İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra Manisa Akhisar Anadolu Lisesi'ni kazandım. Bir yıl süre ile hazırlık bölümünü burada tamamladıktan sonra Manisa Saruhanlı Anadolu Lisesi'ne geçerek lise eğitimimi tamamladım ve 2006 yılında birincilikle mezun oldum. 2006-2012 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 8 ay kadar Kütahya Pazarlar Toplum Sağlığı Merkezi'nde zorunlu hizmetimin bir kısmını yaptıktan sonra 2014 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iç hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda görevime devam etmekteyim.