

Evre III

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Adımı

Dr. İlhan HACİBEKİROĞLU

Sakarya Üniversitesi / Tıp Fakültesi

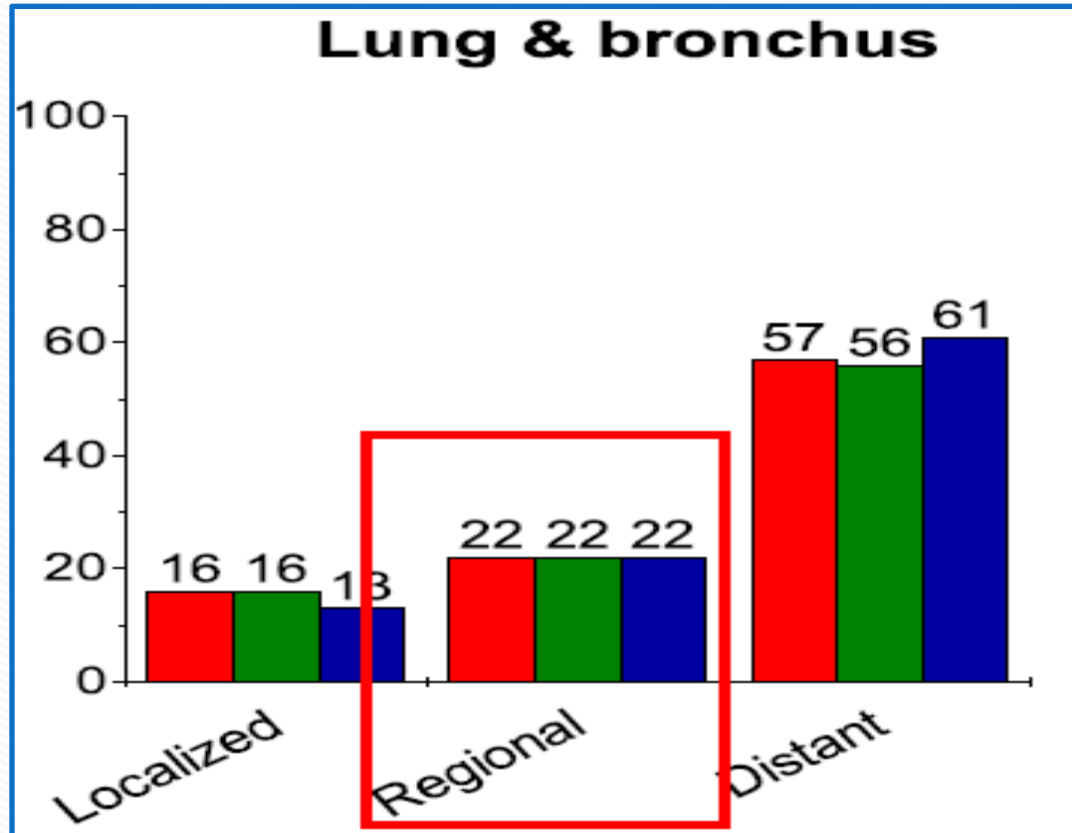
Tıbbi Onkoloji B. D

GOB Kongresi - Antalya

Sunum Özeti

- Tanım ve genel bilgiler
- Multidisipliner evreleme ve önemi
- Alt gruplara göre tedavi önerileri (Rezektabl / Unrezektabl)
- Randomize çalışma ve Meta analiz örnekleri
- Evre III KHDAK tartışmalı konular
(indüksiyon / konsolidasyon)

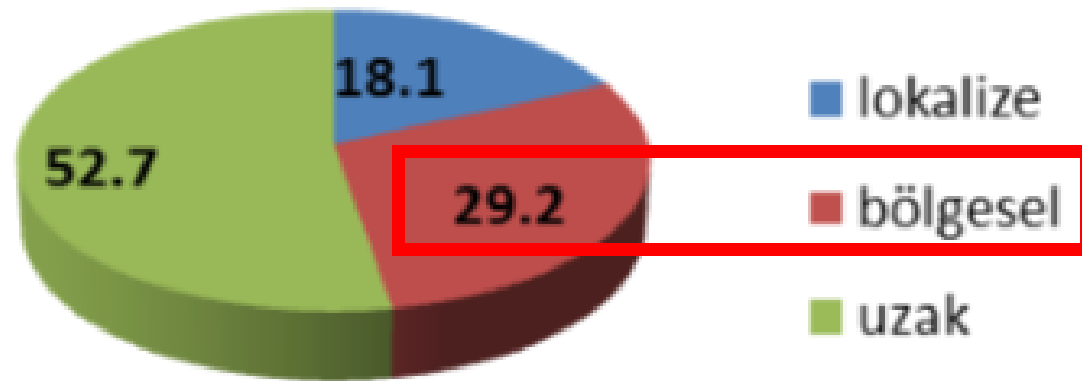
Tanı Anındaki Evre dağılımı



Rebecca L. et Al. CA CANCER J CLIN 2017;67:7–30

TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ

ANKARA, 2017



Şekil 25. Akciğer Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Evre III-KHDAK- Tanım

- Tümörün, **lokal ve bölgesel anatomik özellikleri** bakımından **heterojen bir hastalık grubu**.
- Evre III KHDAK'nde, **5 yıllık sağkalım %12-36**.
- **Multimodal tedavi** yaklaşımlarının bir arada kullanılması gerekir.
- **Multidisipliner ekip** yaklaşımı gerektirir.

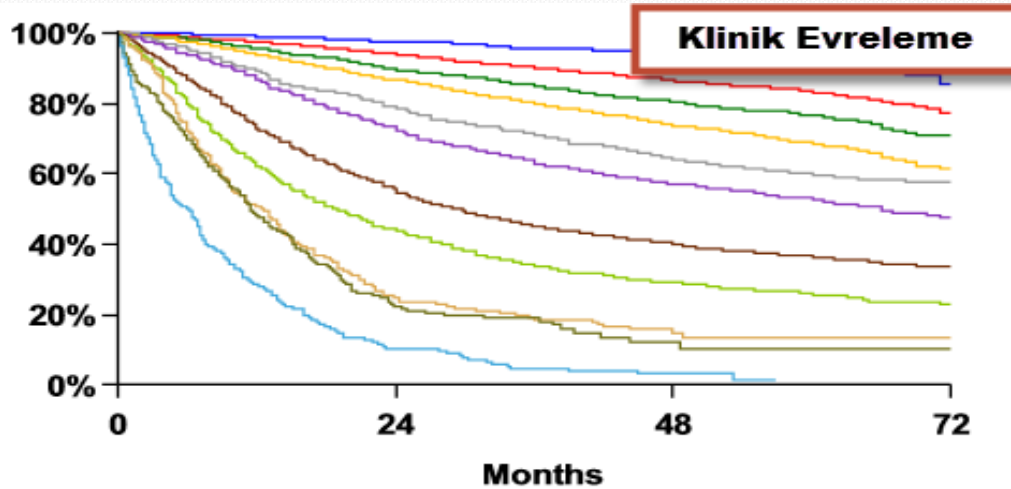
NCCN Guidelines Version 2.2018 Staging Non-Small Cell Lung Cancer

Table 2. AJCC Prognostic Groups

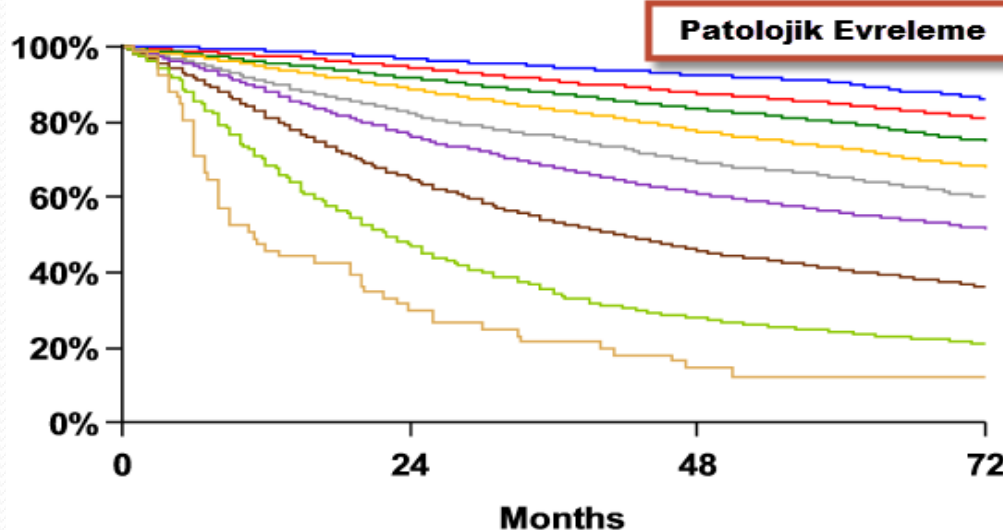
Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stage IIIB	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIC	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IVA	T4	N3	M0
	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b
	Any T	Any N	M1c

Evrelere Göre Sağkalım (AJCC- 8. Baskı TNM)



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	139 / 1389	NR	97%	90%
IA2	823 / 5633	NR	94%	85%
IA3	875 / 4401	NR	92%	80%
IB	1618 / 6095	NR	89%	73%
IIA	556 / 1638	NR	82%	65%
IIB	2175 / 5226	NR	76%	56%
IIIA	3219 / 5756	41.9	65%	41%
IIIB	1215 / 1729	22.0	47%	24%
IIIC	55 / 69	11.0	30%	12%

Goldstraw P et al. J Thorac Oncol 2016; 11: 39-51.

Evre III-KHDAK heterojen bir gruptur

- Evre 3 -KHDAK, **tedavi seçenekleri, prognozu ve uzun dönem sonuçları** birbirinden farklı alt gruplar içermekte.

Rezektabl	Potansiyel Rezektabl	Unrezektabl
T ₃ N ₁ Bazı T ₄ No-N ₁	T ₁₋₃ N ₂ (Non- bulky N ₂)	Tüm N ₃ 'ler T ₄ No-N ₁ çoğu (Bulky N ₂)

****Hastalarda, hangi durumların rezektabl kabul edileceğini net olarak belirten, spesifik klavuz önerilerimiz yok!**

1-Rezektabl Hastalık

- Evre III hastaların yaklaşık 1/3 'ü **küratif tedavi seçenekleri** açısından uygun.
- Bir grup Evre III hastalıkta **cerrahi** yararlı olabilir ve bu hastalarda uzun dönem sağkalımlar ve klinik fayda elde edilebilmekte.
- Evre IIIA içerisindeki **T3 ve T4 N0-1 Tm lerin bazıları** rezektabl olarak değerlendirilebilir.
- (Göğüs duvarı, proksimal hava yolları ve mediasten tutulumu olan hastalarda rezektabilite multidisipliner değerlendirilmeli)
- **Mutlaka multidisipliner yaklaşım gerekmektedir!!**
- Hastalarda hangi durumlarda rezektabl kabul edilebilecek net, spesifik klavuz önerilerimiz yok. Hastaları nasıl seçelim?

Evreleme Tetkikleri ve Preop. Değerlendirme

Hasta istemi, performans statüsü, komorbidite, pulmoner fonksiyonlar ve rezektabilite multi disiplinler ekip yaklaşımı ile ayrıntılı değerlendirilmeli.

Test (no of studies)	Sensitivity range (%)	Specificity range (%)
PET		
T-staging (1)	64.5	
N-staging (14)	20.7-100	50-98
Overall M-staging (3)	46-100	59-98
Bone metastases (1)	90.9	97.1
Overall staging (2)	82.1-90.5	18.2-85.4
PET-CT		
T-staging (3)	77.3-96.1	
N-staging (10)	47-98.4	37.5-100
Overall M-staging (2)	65.5-84.1	94.5-97.7
Bone metastases (1)	96	85.6
MRI	57.5-100	80-96.1
T-staging (2)	100	82.9
N-staging (3)	83.7-92.5	85.7-96.1
M-staging (2)	57.5-80	80-92
Brain metastases (1)	88	98.2
Bone metastases (1)	64-96	78.9-90
SPECT N-staging (2)	53.3-85.7	77.1-89.6
Scintigraphy: Bone metastases (2)	51.5-96	83.3-98.6
(Blind) TBNA (2)	39-78	99
Radial EBUS-TBNA (0)		
Linear EBUS-TBNA (7)	46-94	66.7-100
TTNA N-staging (1)	89	100
EUS-FNA N-staging (5)	50-84	97-99.5
Mediastinoscopy	78	100
N-staging (2)		
VATS N-staging (1)	75	100

1-Rezektabl Hastalık- Multidisipliner Evreleme

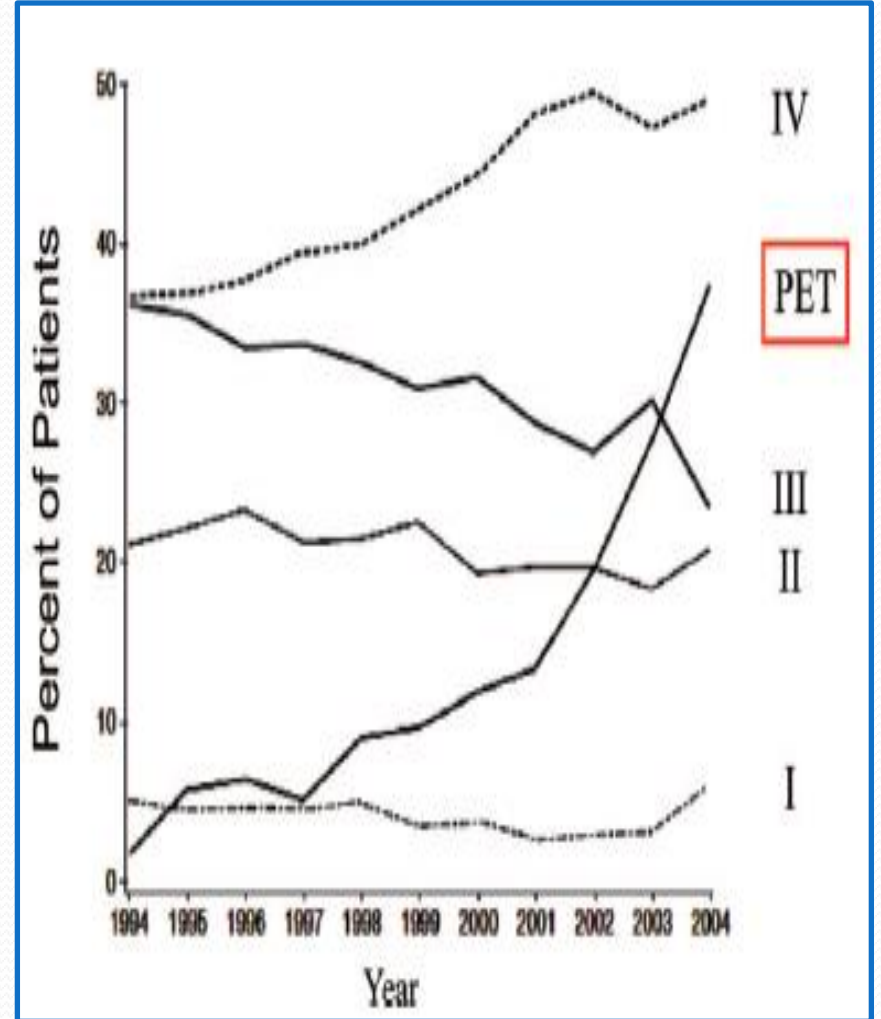
- PET CT taramaları ile %20-30 'lara varan oranında **uzak metastaz** saptanmakta.

MacManus et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001.
Weder et al. Thorac Surg 1998

- Klinik Evre III KHDAK vakalarında tanı esnasında %2-16 oranında **intrakranial metastaz** saptanmakta.

Lee et Al. J Thorac Oncol 2015
Hochstenbag et Al. Lung Cancer 2003
Nice Guidelines 2011

- Bir çok klavuz Evre III KHDAK vakalarında Kranial görüntüleme tetkikleri ile **intrakranial metastaz taraması** önermekte.



Mediastinal Evreleme

- Mediastinal nodal metastazların değerlendirilmesi **rezektabilitede hayati rol oynamakta.**
- CT ve PET CT’de yanlış pozitif ve negatif oranlar nedeniyle **invaziv mediastinal evreleme (mediastinoskopi, EBUS)** önerilmekte

Detterbeck et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. Chest 2010; 13

BT sonucuna göre sub grup	Düşük (BT-> (-) veya N0-1)	Orta (BT + ve N2-3)	Yüksek (BT + ve N2-3)
Tanım	N veya kısa aksı <10 mm Lenf Nodu	1-2 Mediastinal LN 10-19mm	Herhangi bir LN > 20mm
N2-3 hastalık prev. (%)	15	50	85
Uzak metastaz (%)	5	15	25

1-Rezektabl Evre III-KHDAK

Cerrahi sonrası hastalık seyri

Göğüs duvarı tutulumu (T3) olan hastaların cerrahi sonuçları

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Tam Rezeksiyon (%)	Op. Mortalite (%)	5 yıllık sağkalım (%)		
					N ₁	N ₂	N ₃
Dovney (1)	1999	269	65	5.7	49	27	15
Magdeleinat (2)	2001	201	83	7.0	25	20	21
Doddoli (3)	2005	309	100	7.8	40	24	8
Kawaguchi (4)	2012	407	86	NR	49	36	21

1-Downey et Al. Ann Thorac Surg. 1999

2-Magdeleinat et Al. Ann Thorac Surg. 2001.

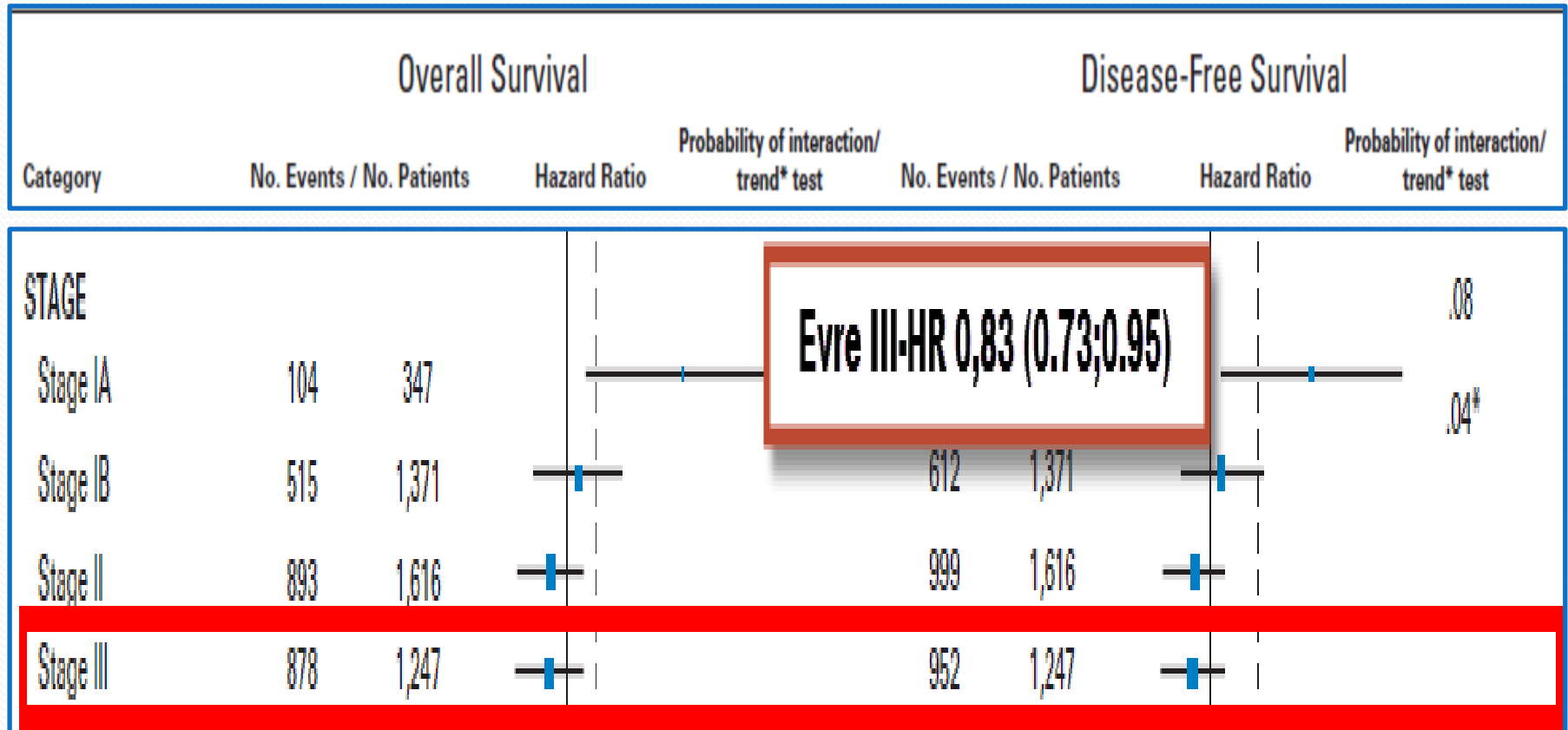
3.Doddoli et Al. Ann Thorac Surg. 2005

4. Kawaguchi et Al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012

1-Rezektabl Evre III-KHDAK

Adjuvan Tedavi

Adjuvan Tedavide, 5 büyük çalışmadan 4584 hasta. (LACE Meta analizi)



1-Rezektabl Evre III- KHDAA

Neoadjuvan ? – Adjuvan?

- 32 Randomize çalışma, (22 Postop – 12 Preop Çalışma)

5 yıllık Ort. Genel Sağkalm	Preop. KT	Postop. KT	p
Evre IIIA	39.3	40.1	NS
Evre IIIB	34.4	35.3	NS

- **Preop vs Postop:** HR 0.96 (0.77-1.20), p: 0.7

2- Potansiyel Rezektabl Evre III-KHDAK (Non-Bulky N2 Hastalık)

- Evre III- N2 hastalık grubu. Heterojen populasyon.
- Bazı faz II çalışmalarda, **Non-Bulky N2**'de cerrahiden fayda(+)
- **Pre-op N0-N1** → Torakotomi sonrası Tek istasyon ve <3cm N2'de

Sağkalım yararı (+) (5 yıllık OS % 40)

Ann Thorac Surg 2008;86:362–7

N2 sub grupları	Tanım	Öneri
Evre IIIA 1	Mikroskopik N2	Cerrahi - > Adj KT / RT
Evre IIIA 2	İntraop. Saptanan N2	Cerrahi - > Adj KT / RT
Evre IIIA 3	Cerrahi öncesi evrelemede saptanan Non-bulky N2	Potansiyel Rezektabl
Evre IIIA 4	Bulky N2	Kemoradyoterapi

2- Potansiyel Rezektabl Evre III-KHDAK Tedavi yaklaşımımız ne olmalı?

Primer tedavi sonrası ; **Cerrahi? KRT?**

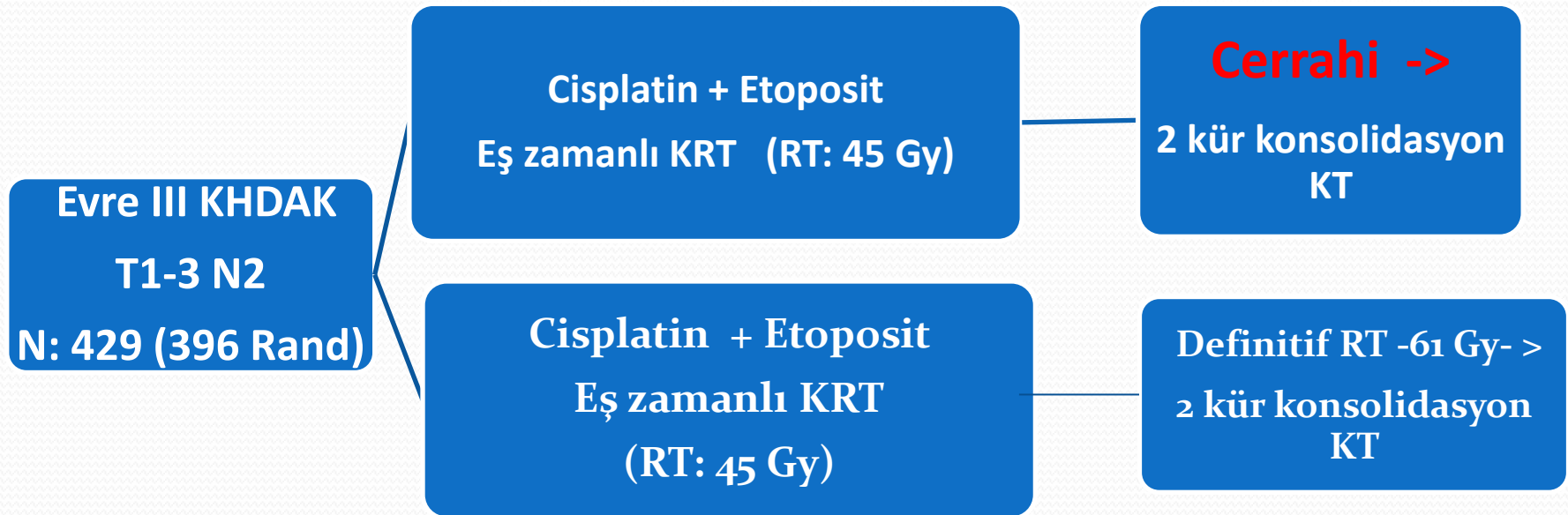
Hastalardaki %15-20 lokal rekürrens riski cerrahi ile azaltılabilir mi?

Primer tedavi seçeneği; **KRT ? Sadece KT?**

2- Potansiyel Rezektabl Evre III- KHDAA

Cerrahinin yeri var mı?

Intergroup 0139/RTOG 9309 alışması



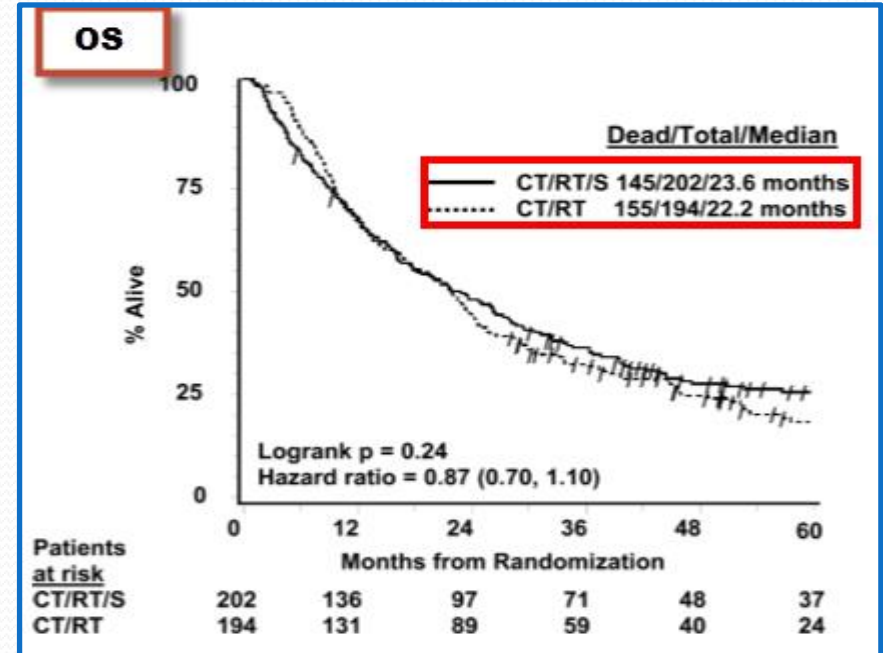
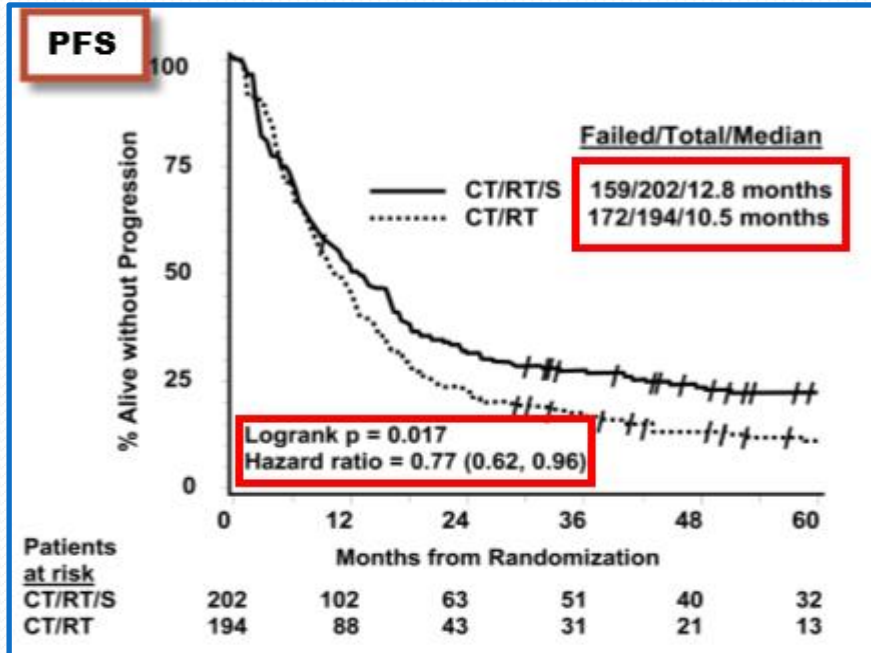
%75 hasta tek istasyon N2

Cisplatin 50mg/m² 1,8,29,36. günler
Etoposid 50mg/m² 1-5, 29-33. günler

Erken kapanmış..

Albain, Lancet 2009

Intergroup 0139/RTOG 9309



	KRT - > Cerrahi	KRT	p
Pnomektomi			
OS – (% yıllık OS)	19 ay (%22)	22 ay (%24)	NS
Lobektomi			
OS- 5 yıllık OS	34 ay (%36)	22 ay (%18)	0.002

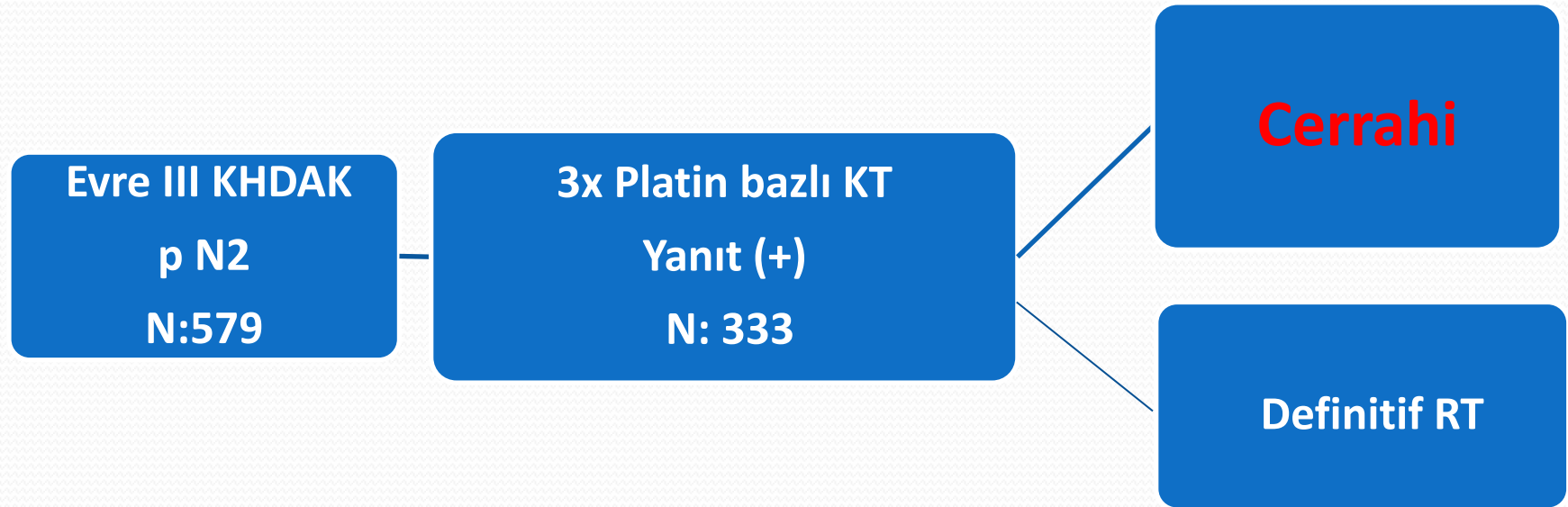
Tedavi ilişkili ölüm pnomektomi kolunda daha fazla. (%26 vs % 1)

Albain, Lancet 2009

2- Potansiyel Rezektabl Evre III-KHDAK

Cerrahinin yeri var mı?

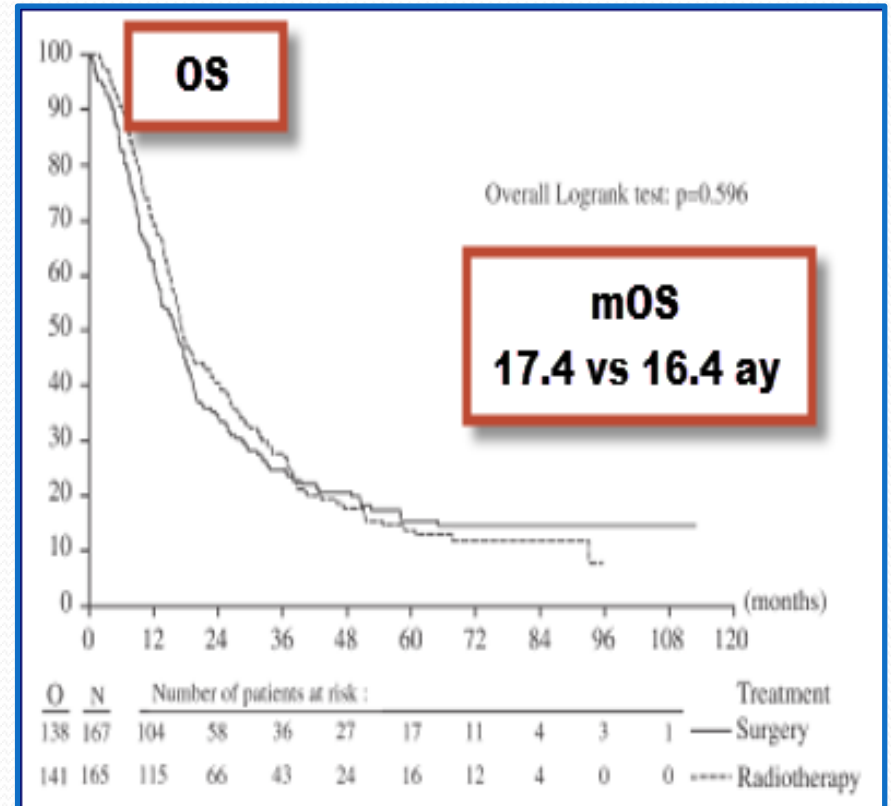
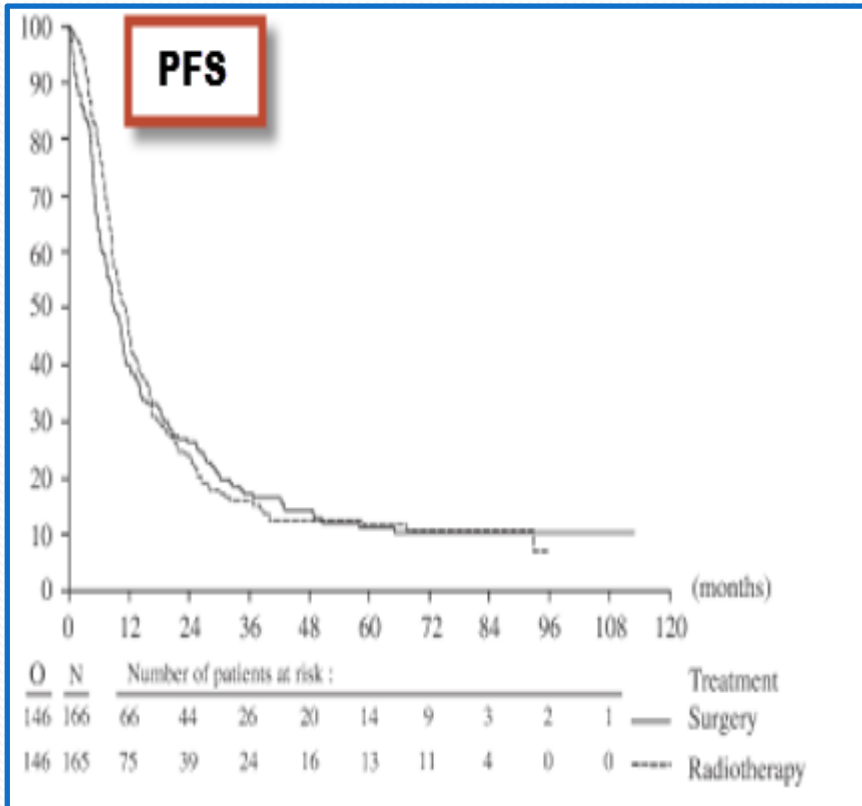
EORTC 08941- Faz III



Tedaviye yanıt: %61 Tam rezeksiyon %49,7

Primer sonlanım OS

EORTC 08941- Faz III



Potansiyel Rezektabl N2 hastalıkta

Cerrahi öncesi primer tedavi : KT ? KRT?

Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93(6):1807-12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.018.

Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer.

Shah AA¹, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, D'Amico TA.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: The optimal treatment strategy for patients with operable stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer is uncertain. We performed a systematic review and meta-analysis to test the hypothesis that the addition of radiotherapy to induction chemotherapy prior to surgical resection does not improve survival compared with induction chemotherapy alone.

METHODS: A comprehensive search of PubMed for relevant studies comparing patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer undergoing resection after treatment with induction chemotherapy alone or induction chemoradiotherapy was conducted using PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) standards. Hazard ratios were extracted from these studies to give pooled estimates of the effect of induction therapy on overall survival.

RESULTS: There were 7 studies that met criteria for analysis, including 1 randomized control trial, 1 phase II study, 3 retrospective reviews, and 2 published abstracts of randomized controlled trials. None of the studies demonstrated a survival benefit to adding induction radiation to induction chemotherapy versus induction chemotherapy alone. The meta-analysis performed on randomized studies (n=156 patients) demonstrated no benefit in survival from adding radiation (hazard ratio 0.93, 95% confidence interval 0.54 to 1.62, p=0.81), nor did the meta-analysis performed on retrospective studies (n=183 patients, hazard ratio 0.77, 95% confidence interval 0.50 to 1.19, p=0.24).

CONCLUSIONS: Published evidence is sparse but does not support the use of radiation therapy in induction regimens for stage IIIA (N2). Given the potential disadvantages of adding radiation preoperatively, clinicians should consider using this treatment strategy only in the context of a clinical trial to allow better assessment of its effectiveness.

Potansiyel Rezektabl N2 hastalıkta Cerrahi öncesi indüksiyon KT ? KRT?

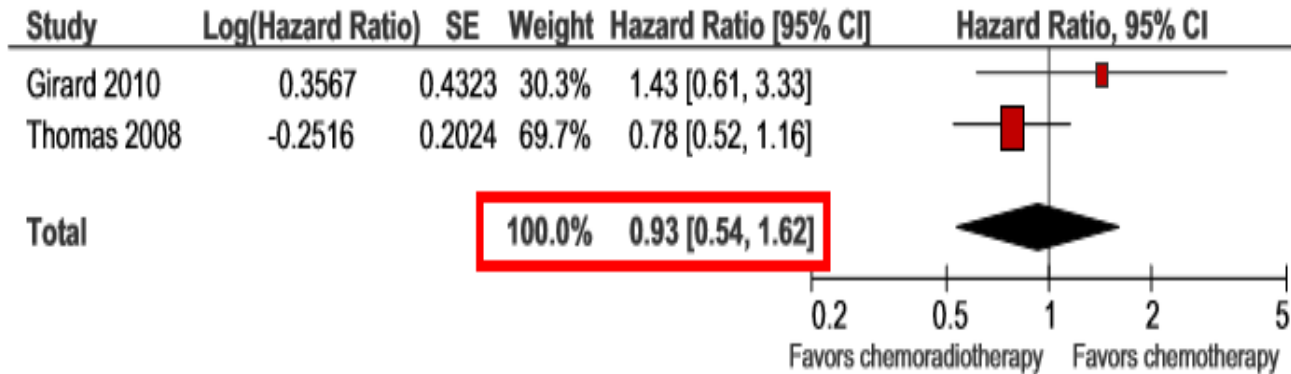
Bazı çalışmalarda indüksiyon KRT ya da KT-> RT ile yanıt oranları mediastinal downstaging artmakta.

Thomas M, Lancet Oncol 2008

[Ann Thorac Surg. 2012 Jun;93\(6\):1807-12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.018.](#)

Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer.

339 N2 hasta.



Genel sağkalım farkı yok!

Shah AA et al. Ann Thorac Sur 2012

Evre III-N2 Sonuç olarak

- Seçilmiş bir hasta grubu cerrahiden fayda görse de (**Non-Bulky**) halen bu hastaların büyük çoğunluğunda **standart tedavi KRT**.
- Pre-operatif tedavi alanlarda;
 - Tam rezeksiyon** sağlananlarda sağkalım daha iyi*
 - Mediastinal downstaging** sağlananlarda sağkalım daha iyi*

Betticher et Al. , JCO 2003

Primer tedavide standart yaklaşım yok! (KRT? KT?)

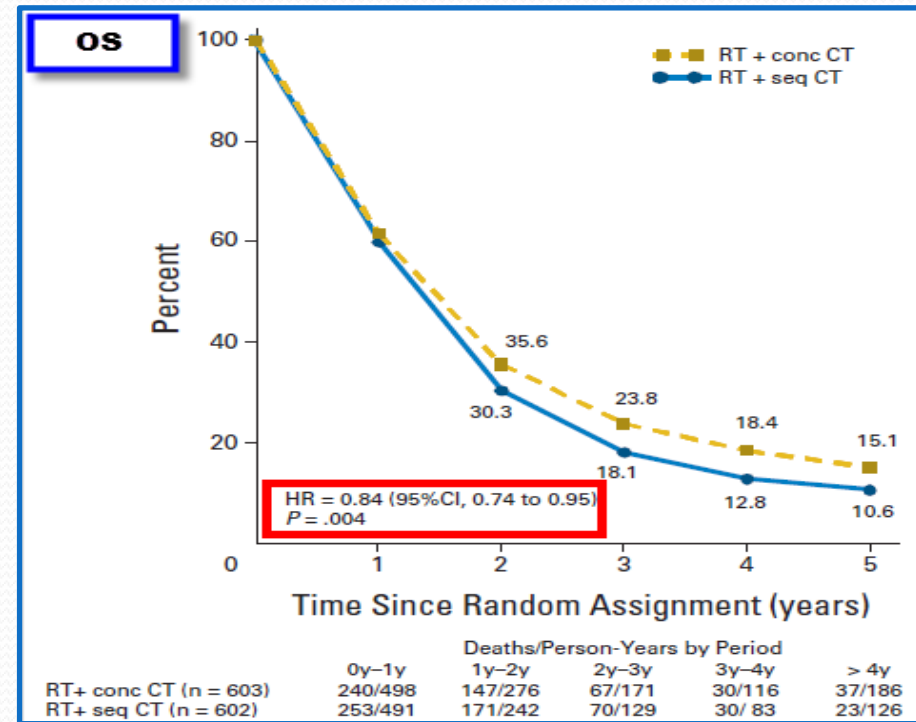
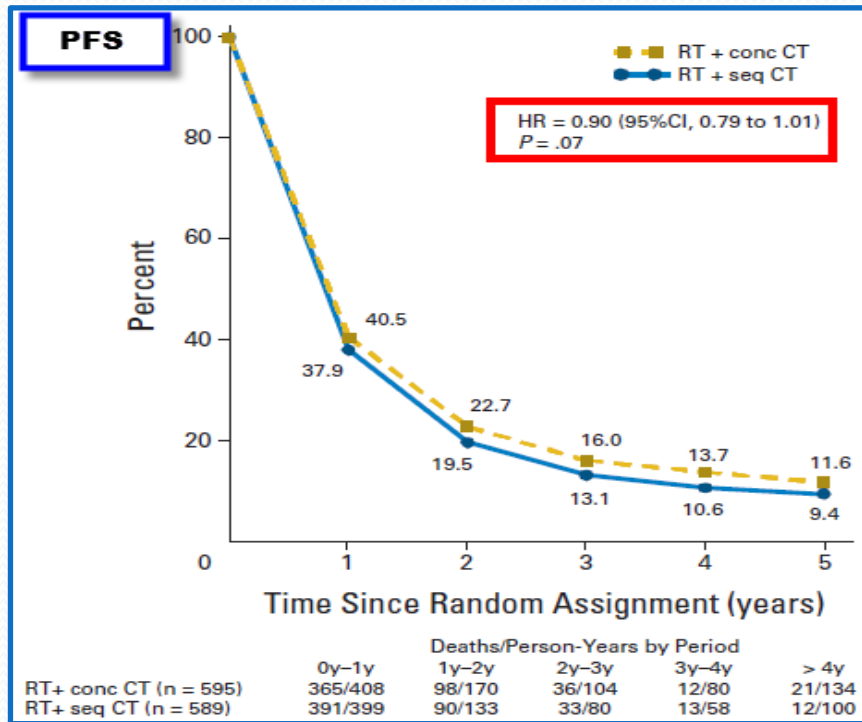
3-Unrezektabl Evre III-KHDAK

- Uzak metastaz taramaları açısından iyi değerlendirilmeli.
- Standart yaklaşım eş zamanlı kemoradyoterapi

Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

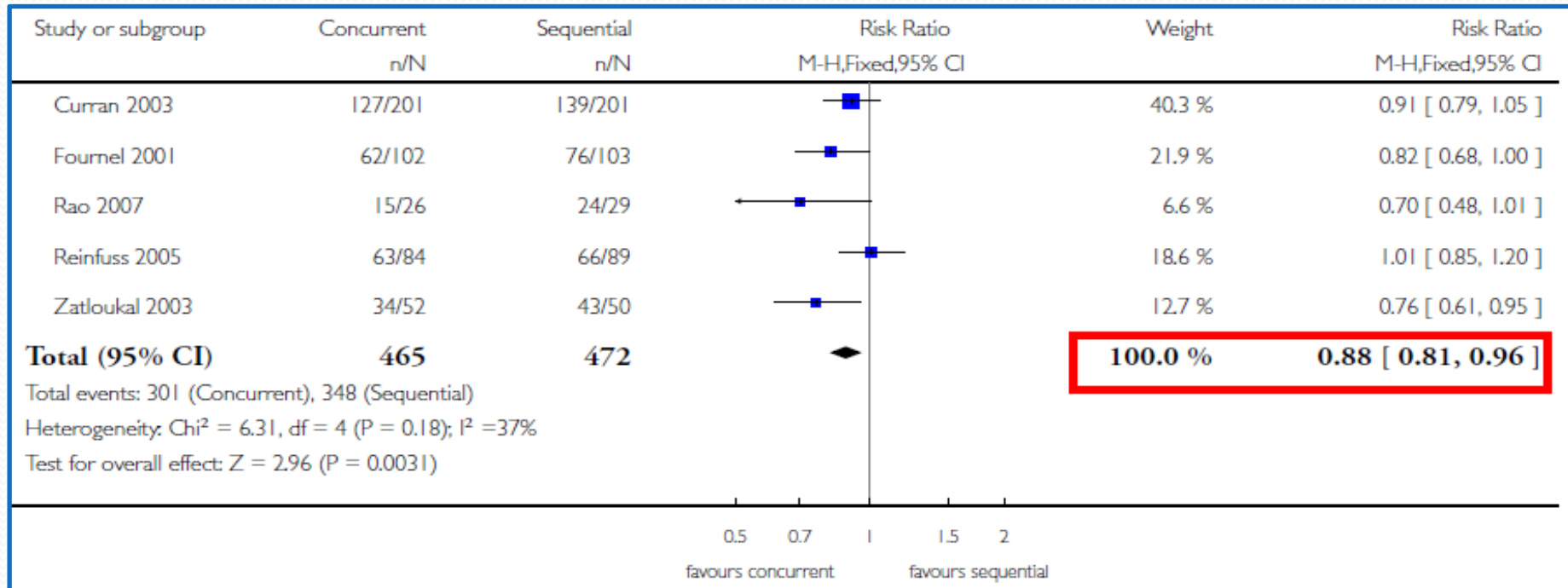
Anne Aupérin, Cecile Le Pêchoux, Estelle Rolland, Walter J. Curran, Kiyoyuki Furuse, Pierre Fournel, Jose Belderbos, Gerald Clamon, Hakki Cuneit Ulutin, Rebecca Paulus, Takeharu Yamanaka, Marie-Cecile Bozonnet, Apollonia Uitterhoeve, Xiaofei Wang, Lesley Stewart, Rodrigo Arriagada, Sarah Burdett, and Jean-Pierre Pignon

- 6 RCT, 1205 hasta dahil edildiği meta analiz.
- 5 yıllık OS'da %4.5'luk avantaj (HR: 0.84; P= 0.004).
- Daha iyi PFS eğilimi (HR: 0.90, P= 0.07).
- Lokorejyonel relapsı azaltmaktadır (HR: 0.77; P=0.01).



Ardışık vs Eş zamanlı: Cochrane Analizi

- Değerlendirmeye uygun 5 çalışma. Eş zamanlı tedavi üstün.
- 2 yıllık net sağkalım yararı %10



Unrezektabl Evre III- KHDAK

Tartışmalı konular

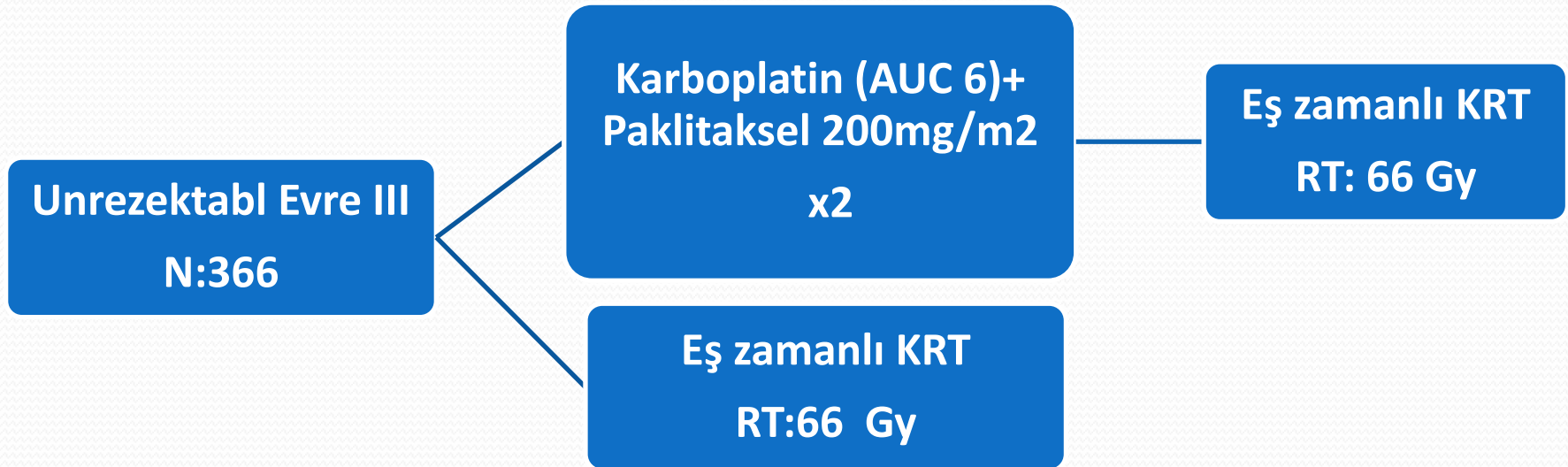
KRT’de hangi KT ajanı kullanalım?

KRT öncesi indüksiyon KT verilmesi klinik yarar sağlar mı?

KRT sonrası Konsolidasyon KT verilmeli mi ?

KRT Öncesi İndüksiyon KT?

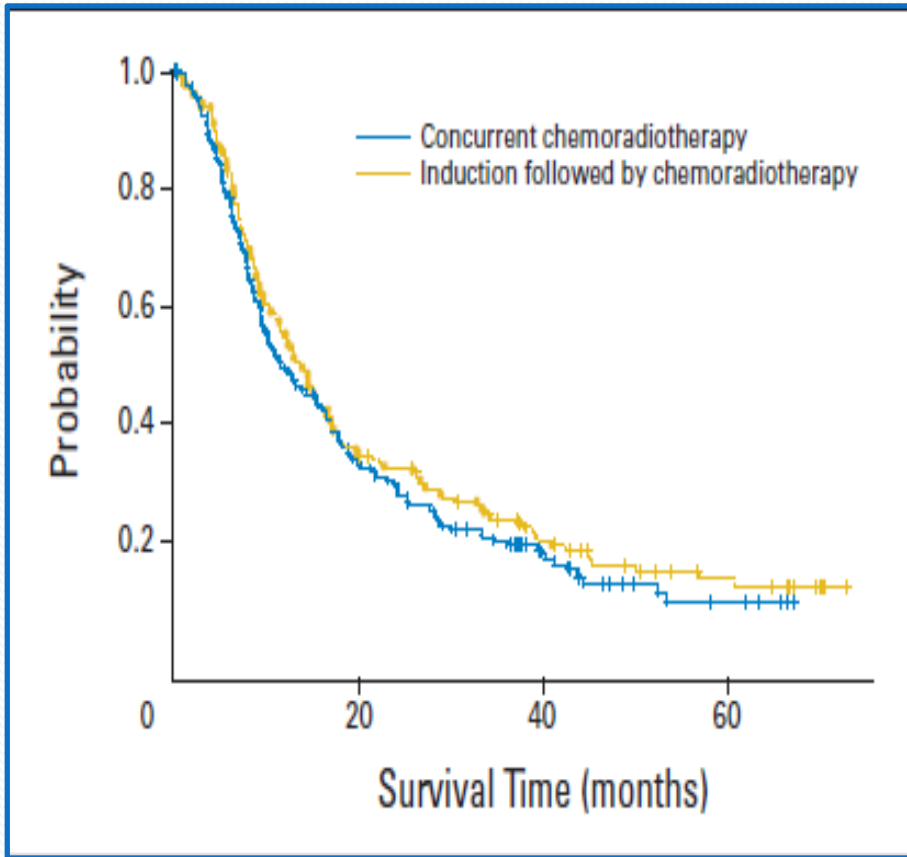
CALGB 39801- Randomize Faz III



Primer sonlanım noktası OS

Everett E et Al. J Clin Oncol 2007;25:1698-1704.

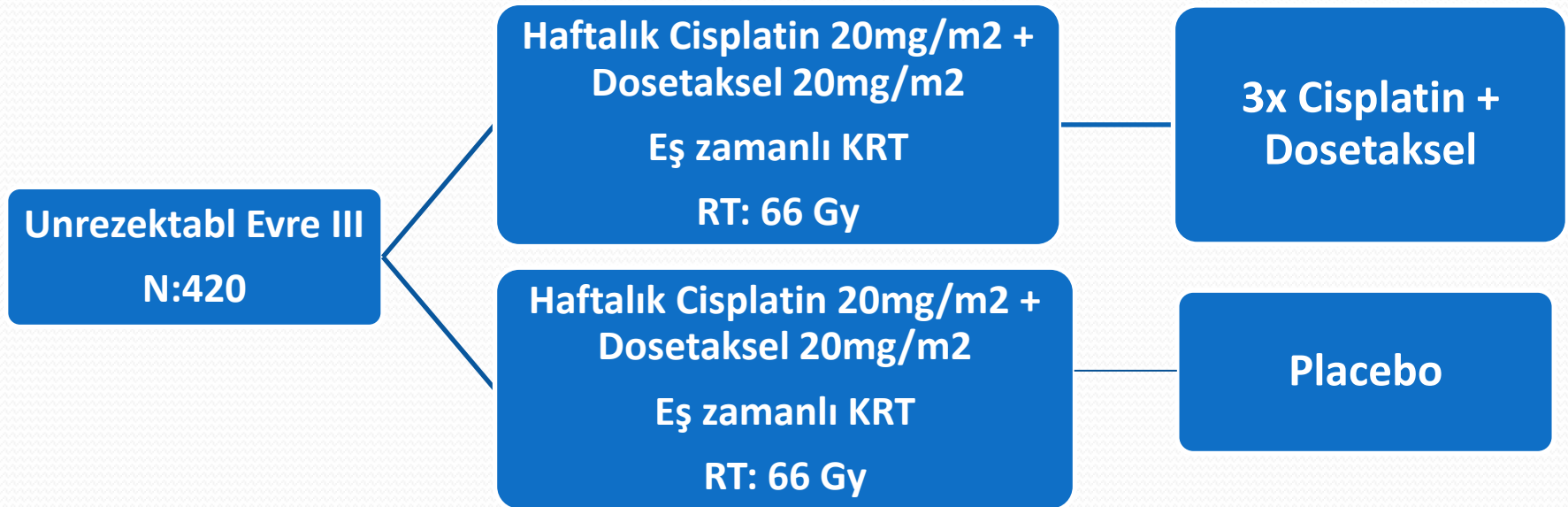
KRT Öncesi İndüksiyon KT



- Sağ kalım süreleri benzer:
- Med OS: 12 vs. 14 ay
2 y GS: %29 vs %32
- Toksisite indüksiyon kolunda daha fazla

Konsolidasyon KT?

KCSG-LU05-04 -Randomize Faz III



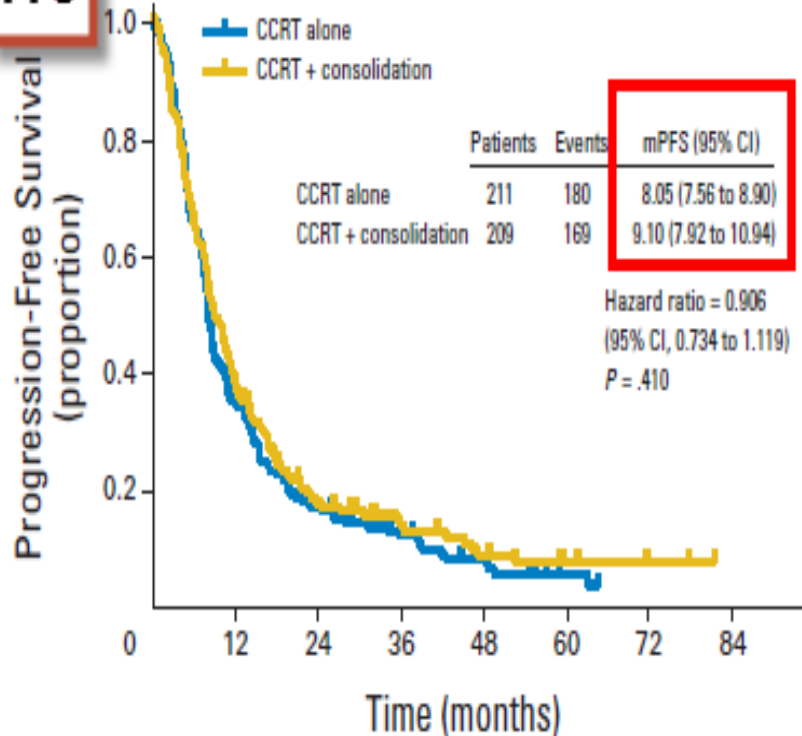
Primer sonlanım noktası PFS

KCSG-LU05-04 -Randomize Faz III

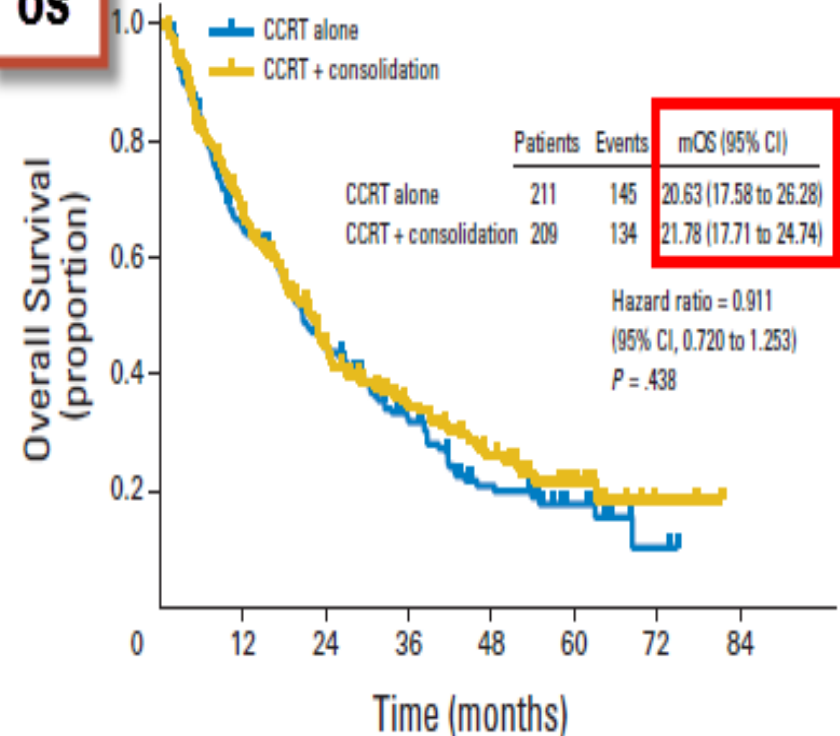
%62 hasta tedaviyi tamamlamış.

Toksosite konsolidasyon kolunda daha fazla

PFS



OS

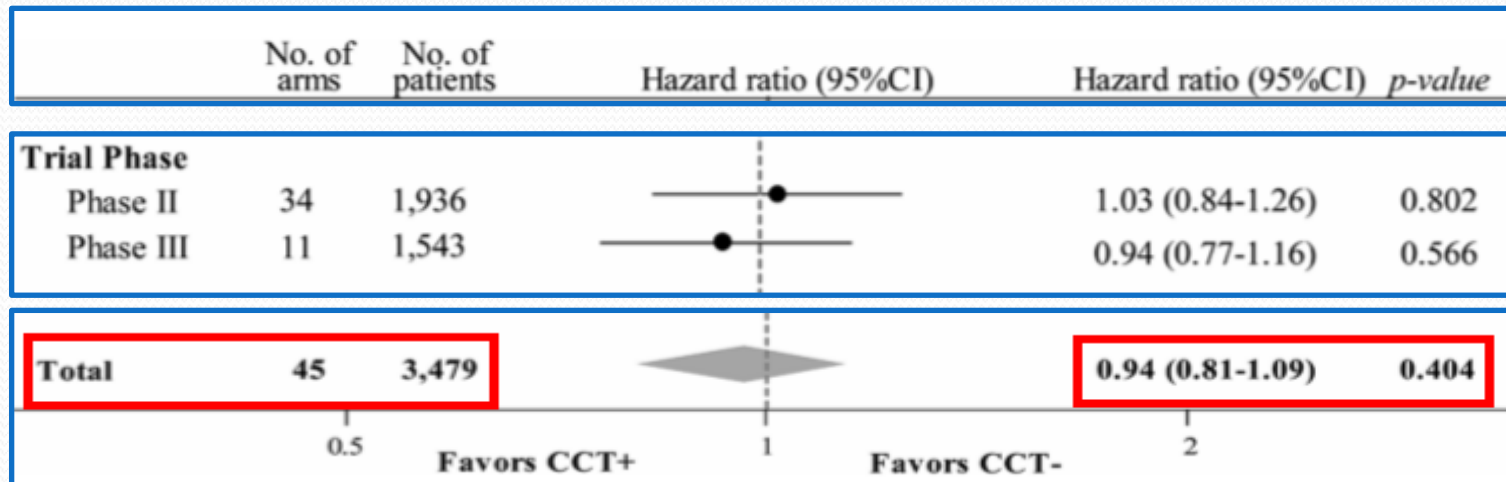


Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?

A Pooled Analysis of the Literature

Kazuyuki Tsujino, MD,*† Takayasu Kurata, MD,‡ Satomi Yamamoto, MD,§ Tomoya Kawaguchi, MD,§ Akihito Kubo, MD,|| Shunichi Isa, PhD,§ Yoshikazu Hasegawa, MD,¶ Sai-Hong Ignatius Ou, PhD,# Minoru Takada, MD,** and Masahiko Ando, MD††

- 41 randomize çalışma (7 faz III, 34 faz 2) meta analizi
- Ortalama sağkalım Konsolidasyon KT alanlarda **19.0 ay** ve almayanlarda **17.9 ay**.
- Grad 3-5 toksisiteler benzer toksisiteler



Optimal KT Rejimi ne olmalı?

- Optimal KT rejimi halen standart değil.

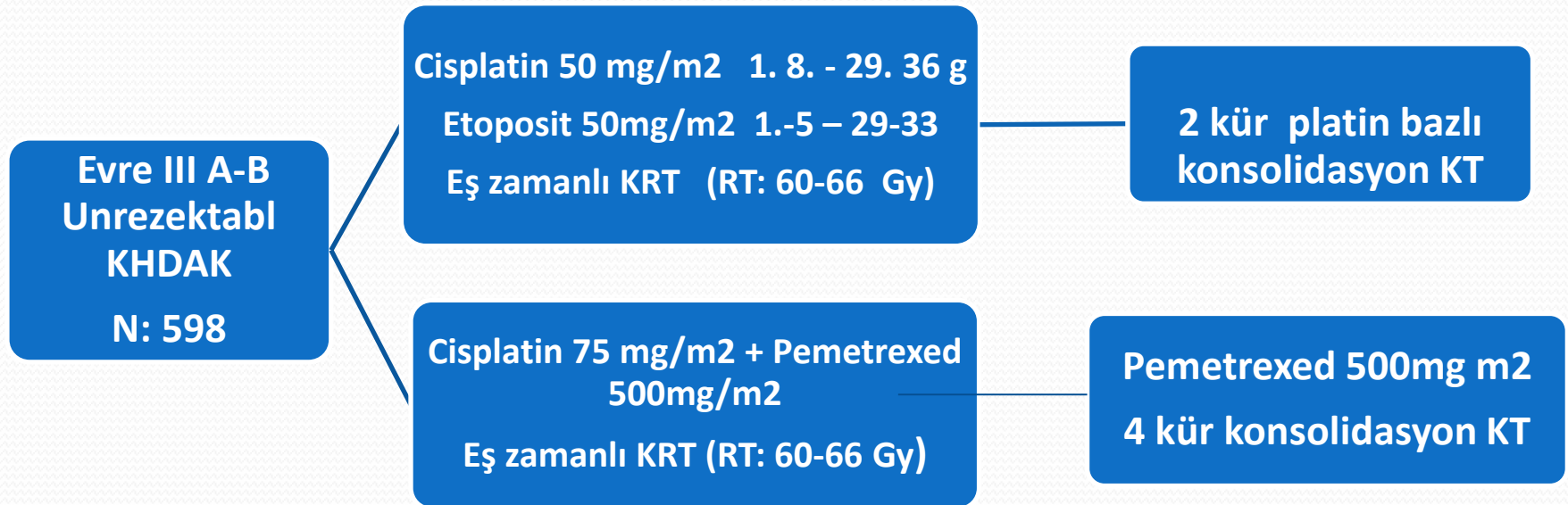
Study	Regimen and Radiation Dose	Median Survival (Months)
HOG Lun 01-24	Etoposide (50 mg/m ² on days 1-5 and 29-36) + cisplatin (50 mg/m ² on days 1, 8, 29, and 36) followed by two cycles of the same consolidation chemotherapy Radiation: 59.4 Gy	21.7
RTOG 9410	Vinblastine (5 mg/m ² weekly for 5 weeks) + cisplatin (100 mg/m ² on days 1 and 29) followed by the same consolidation chemotherapy Radiation: 60 Gy	17
LAMP	Paclitaxel (45 mg/m ² weekly) + carboplatin (AUC = 2 weekly) consolidation with two cycles of paclitaxel (200 mg/m ²) + carboplatin (AUC = 6) Radiation: 63 Gy	16.3
PROCLAIM	Pemetrexed (500 mg/m ² on day 1) + cisplatin (75 mg/m ² on day 1) every 3 weeks for three cycles; four cycles of consolidation pemetrexed Radiation: 60-66 Gy	26.8
CALGB 39801	Paclitaxel (45 mg/m ² weekly) + carboplatin (AUC = 2 weekly); induction paclitaxel (200 mg/m ²) + carboplatin (AUC = 6) for two cycles followed by concurrent treatment Radiation: 66 Gy	12 14

- Hanna N Et al- J Clin Oncol 2008, Curran WJ- J Natl Cancer Inst 2011, Belani CP- J Clin Oncol 2005, Senan S, - J Clin Oncol 2016, Vokes EE - J Clin Oncol 2007

Rosenzweig et Al- J Clin Oncol 2017;35(1)

PROCLAIM

Randomize- Faz III

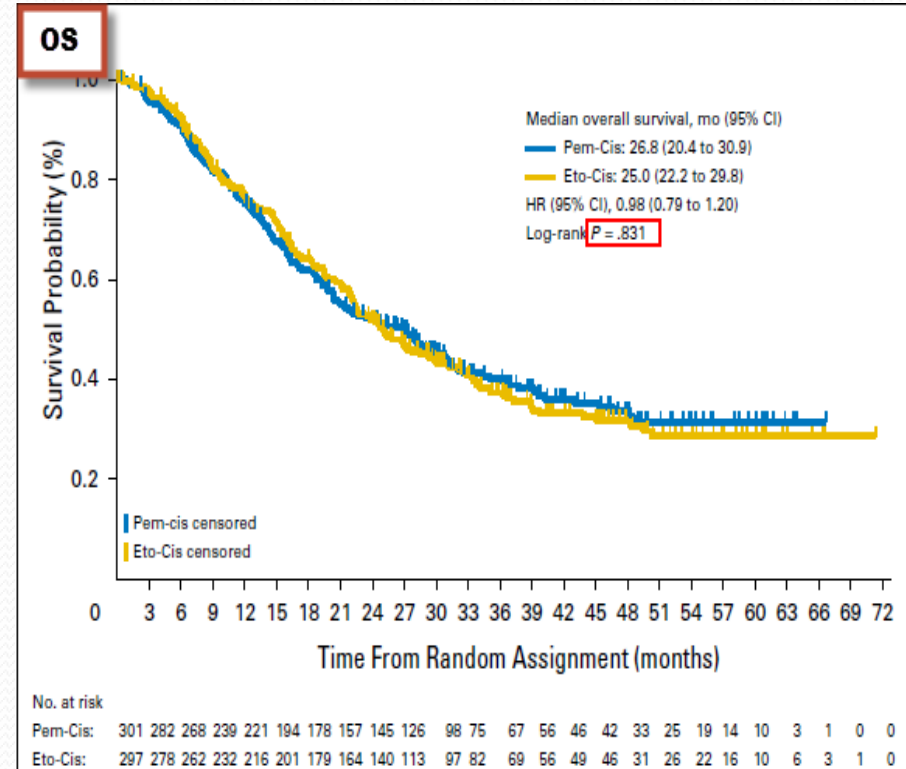
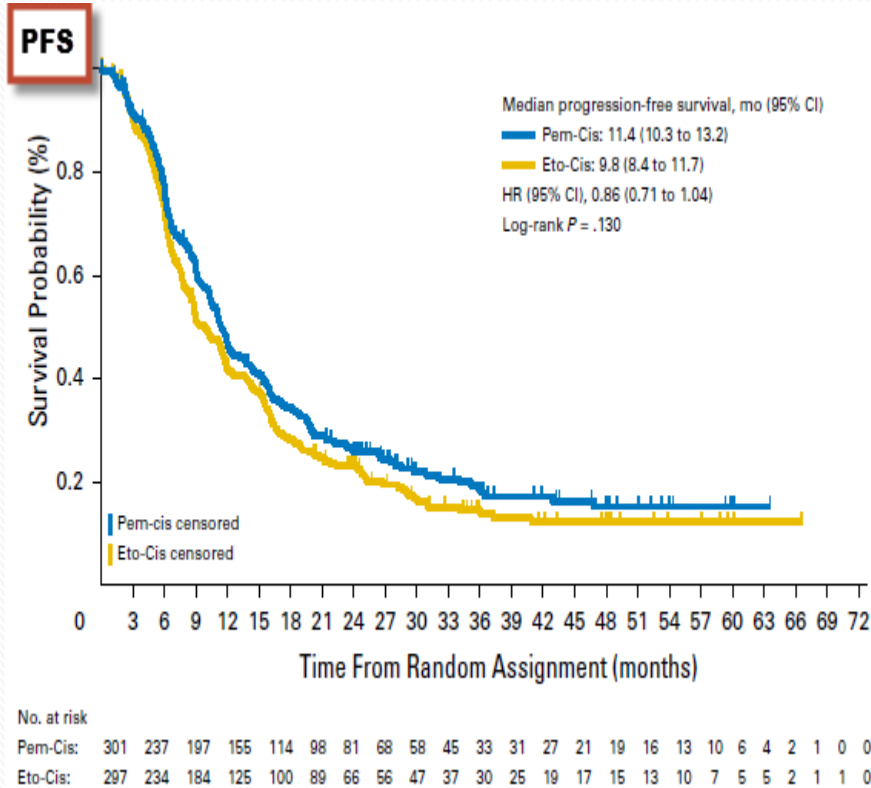


Primer sonlanım OS

Erken kapanmış..

Senan S et Al – J Clin Oncol 2016

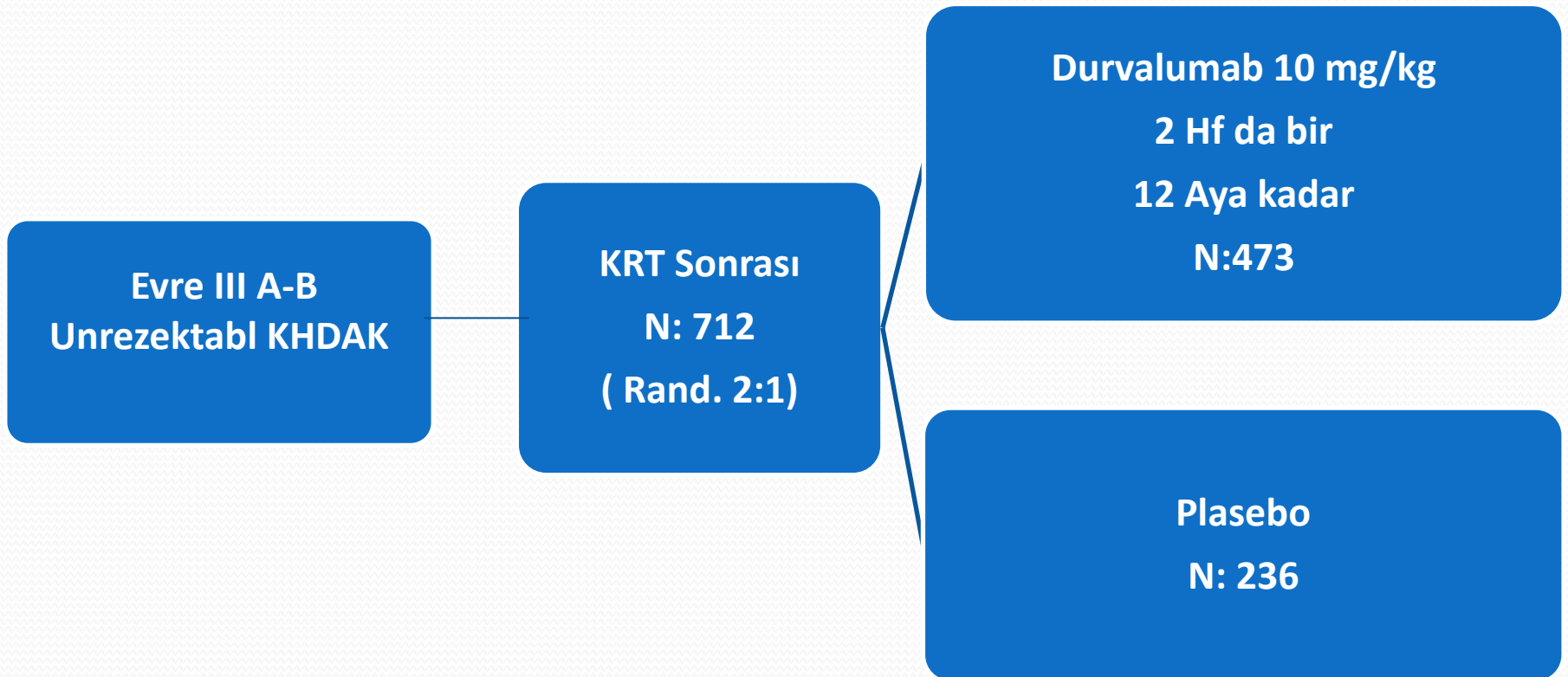
PROCLAIM



- Yanıt oranları ve sağkalımlar benzer
- Grad 3-4 Toksisite cisplatin + etoposid kolunda daha fazla

Evre III-KHDAK tedavisinde İmmünoterapi

PASIFIC-Randomize- Faz III

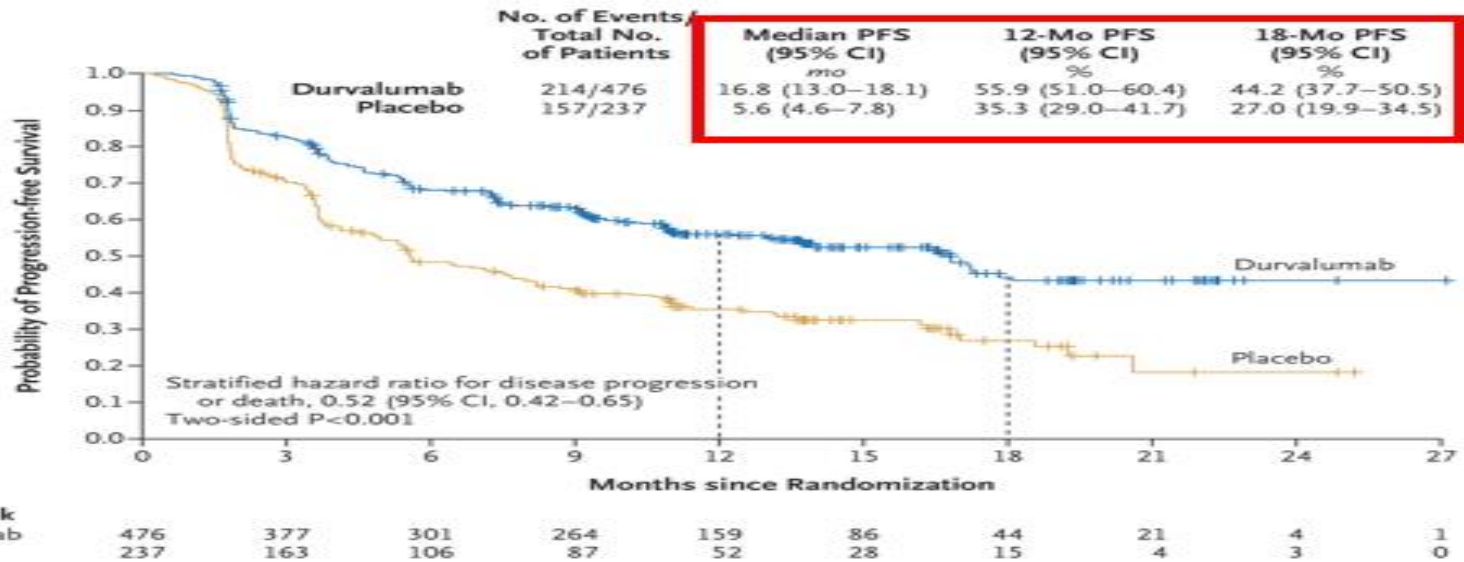


Primer sonlanım PFS, OS

Sekonder sonlanım ORR, 12 ve 18 aylık
PFS, güvenlik, yanıt süresi

Scott J et Al – N Eng J Med 2017

PASIFIC



	Durvalumab	Plasebo	p
18. Ayda Yanıtı devam eden (%)	72.8	46.8	P<0.001
18 aylık PFS (%)	16,8 ay 44.2	5.6 ay 27.0	P<0.001
Uzak metastaza kadar geçen süre	23.2 ay	14.6 ay	P<0.001

Grad 3-4 toksisiteler benzer(%29.9 vs 26.1)

Scott J et Al – N Eng J Med 2017

Sonuç Olarak...

- Evre III KHDAAK **heterojen** bir hastalık grubu.
- **Multidisipliner ekip** ve **multimodal tedavi** yaklaşımı gerektirmekte.
- **Cerrahiden** fayda görecek bir grup Evre III hasta çok iyi seçilmeli ve bireyselleştirilmiş multimodal tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmeli
- Anrezektabl hastalıkta günümüzde **KRT standart**.
- İmmünoterapi ile **konsolidasyon** tedavileri umut vaad etmekte.

Sabrınız için teşekkürler....

